
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

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
Index Copernicus International, PИHЦ, Science Index,
Google Scholar, «Джерело»,
Academic Resource Index (Research Bible)

3 (13) • 2015

ПОЧКИ НИРКИ

Мультидисциплінарний спеціалізований
науково-практичний журнал

№ 3 (13), 2015

ISSN 2307-1257

Передплатний індекс 68277

Включений до наукометричних баз даних
*Index Copernicus International, PИЦ, Science Index,
Google Scholar, «Джерело»,
Academic Resource Index (Research Bible)*



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 *Курпрієнко 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 № 20596-10396ПР.
Видано Державною реєстраційною службою України
24.02.2014 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України.
Наказ МОН України від 12.05.2015 р. № 528.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НМАПО
імені П.Л. Шупика від 17.06.2015 р., протокол № 6

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

Адреса редакції:
04107, м. Київ, а/с 74
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua
(Тема: До редакції журналу «Нирки»)
www.mif-ua.com

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Адреса реєстрації: пр. Ленінський, 25/126, м. Донецьк, 83102
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 р.

Головний редактор

Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)
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, 2015
© Іванов Д.Д., 2015
© Заславський О.Ю., 2015

ЗМІСТ

CONTENTS

Сторінка редактора7

Editor's Page7

ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

OFFICIAL INFORMATION

Інформація Міністерства освіти і науки України
щодо засідань та рішень
Атестаційної колегії.....8

Information of the Ministry of Education and Science
of Ukraine Concerning Meetings and Decisions
of the Graduate Council8

ЗАПРОШЕНІ СТАТТІ

GUEST ARTICLES

*Maria Luisa Querques, Federica Ravera, Alberto Menegotto,
Giacomo Colussi*
Синдром Гітельмана:
клінічний і молекулярний огляд.....9

*Marialuisa Querques, Federica Ravera, Alberto Menegotto,
Giacomo Colussi*
Gitelman Syndrome: a Clinical
and Molecular Overview9

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

ORIGINAL ARTICLES

Осипенко О.Д.
Імплементация урологических наставов
із лікування інфекцій сечових шляхів
у належну практику України.....21

Osypenko O.D.
Implementation of the Urological Guidelines
for the Treatment of Urinary Tract Infections
into the Good Practice of Ukraine21

Бобиєва Н.Х., Гадоєв С.Х., Хокимов Д.М.
Новые возможности оптимизации свертывающей
системы и расстройств микроциркуляции почек
в практике нефролога23

Bobieva N.Kh., Hadoiev S.Kh., Khokimov D.M.
New Opportunities to Optimize Coagulation System
and Renal Microcirculatory Disorders in the Practice
of a Nephrologist.....23

Пасечников С.П., Нашеда С.В.
Оценка эффективности лечения воспалительных
заболеваний мужских половых органов
трихомонадно-бактериальной этиологии
препаратом Грандазол27

Pasechnikov S.P., Nasheda S.V.
Evaluating the Effectiveness
of the Treatment for Inflammatory Disorders
of Male Genital Organs of Trichomonal
Bacterial Origin Using Grandazol27

Бевзенко Т.Б.
Морфологические изменения почек
при экспериментальном системном васкулите:
связь с нефротоксичными микроэлементами.....33

Bevzenko T.B.
Renal Morphological Changes
in Experimental Systemic Vasculitis:
Relation to Nephrotoxic Microelements33

Кушніренко С.В.
САКУТ-синдром і хронічна хвороба нирок:
концепція нефрологічного підходу.....37

Kushnirenko S.V.
CAKUT-Syndrome and Chronic Kidney Disease:
the Concept of Nephrology Approach37

Кучма І.Л.
Корекція потенційно модифікованих факторів ризику
при лікуванні методом гемодіалізу: стандарти
лікування й індивідуальні діалізні програми.....42

Kuchma I.L.
Correction of Potentially Modified
Risk Factors in Hemodialysis Treatment: Standards
of Therapy and Individualized Programs of Dialysis.....42

НАСТАНОВИ

GUIDELINES

*Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E., Cai T.,
Çek M., Köves B., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P.,
Wagenlehner F., Wulft B.*
Європейська асоціація урологів 2015.
Настанови щодо урологічних інфекцій47

3G ІСШ у дитячому віці.....59

*Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E., Cai T.,
Çek M., Köves B., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P.,
Wagenlehner F., Wulft B.*
European Association of Urology 2015.
Guidelines on Urological Infections47

3G UTIs in Children59

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПРАКТИКУМ

<i>Иванов Д.Д.</i> Фармакологический практикум: пероральные диуретики при заболеваниях почек.....	77
---	----

**ФІТОТЕРАПІЯ
В УРОЛОГІЇ Й НЕФРОЛОГІЇ**

Современные возможности фитотерапевтического лечения острого и хронического цистита: фокус на Цисто-аурин (экстракт золотарника обыкновенного).....	81
--	----

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

<i>Иванов Д.Д., Домбровский Я.А.</i> Применение препаратов гиалуроновой кислоты в терапии хронического цистита	85
--	----

АРХІВ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

<i>Бильк С.Д., Дядык Е.А., Иванов Д.Д., Калантаренко Ю.В., Кучма И.Л., Репинская Г.Г., Ротова С.А., Таран Е.В., Томин К.В.</i> ВИЧ-ассоциированная нефропатия: клинико-морфологические особенности (собственные наблюдения)	90
Комментарий специалиста	96

ДАЙДЖЕСТ

Дайджест	97
----------------	----

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

Симпозиум № 197 «Синдром Барттера в практиці нефролога» (спостереження з практики)	105
Симпозиум № 198 «Настанови щодо урологічних інфекцій (Європейська асоціація урологів, 2015)».....	111
Симпозиум № 199 «Кардіоваскулярні ускладнення (захворювання) при хронічній нирковій недостатності. Частина І»	113

АНОНСИ

VII Міжнародний медичний форум і V ювілейний Міжнародний медичний конгрес — головні події галузі охорони здоров'я України 2016 року.....	118
Клінічний випадок в нефрології	120

ДЛЯ НАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Пам'ятка пацієнту з трансплантованою ниркою	121
---	-----

Подписка — 2015	25
Последипломное образование он-лайн	103
Анкета читателя	122

PHARMACOLOGY WORKSHOP

<i>Ivanov D.D.</i> Pharmacological Training: Oral Diuretics in Renal Diseases	77
---	----

**PHYTOTHERAPY
IN UROLOGY AND NEPHROLOGY**

Modern Possibilities of Phytotherapeutic Treatment for Acute and Chronic Cystitis: Focus on Cysto-Aurin (Solidago Virgaurea Extract)	81
---	----

TO HELP THE PRACTITIONER

<i>Ivanov D.D., Dombrovskiy Ya.A.</i> Use of Hyaluronic Acid Preparations in the Treatment of Chronic Cystitis.....	85
---	----

ARCHIVES OF CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Bilyk S.D., Diadyk Ye.A., Ivanov D.D., Kalantarenko Yu.V., Kuchma I.L., Repinskaia H.H., Rotova S.A., Taran Ye.V., Tomin K.B.</i> HIV-Associated Nephropathy: Clinical and Morphological Features (Own Observations)	90
Comment of a Specialist	96

DIGEST

Digest	97
--------------	----

POSTGRADUATE EDUCATION

Symposium № 197 «Bartter Syndrome in the Practice of a Nephrologist» (Case Report)	105
Symposium № 198 «Guidelines on Urological Infections (European Association of Urology, 2015)».....	111
Symposium № 199 «Cardiovascular Complications (Diseases) in Chronic Renal Failure. Part I»	113

ANNOUNCEMENTS

VII International Medical Forum and V Anniversary International Medical Congress — the Main Events in the Healthcare Industry of Ukraine 2016	118
Clinical Case in Nephrology.....	120

FOR OUR PATIENTS

Instructions for a Patient with Transplanted Kidney	121
---	-----

Subscription — 2015	25
Postgraduate Education On-line	103
Reader's Questionnaire	122

ЕПОБІОКРИН®

Рекомбінантний еритропоетин людини
1000, або 2000, або 4000, або 10 000 МО.



Коротка інформація щодо безпеки препарату Епобіокрин

Побічна дія. Грипоподібний синдром. Можливі запаморочення, сонливість, лихоманка, головний біль, біль в суглобах та м'язах (переважно на початку лікування). Підвищення АТ; рідко — тромбоцитоз. Можливі гіперкаліємія, гіперфосфатемія, підвищення концентрації сечовини, помірно виражені шкірний висип, екіма, кропив'янка, свербіж, набряк Квінке.

Протипоказання. Неконтрольована артеріальна гіпертензія. Підвищена чутливість до епоетину альфа. Перед проведенням великої хірургічної операції поза рамками переддепозитної програми з використанням аутологічної крові. При тяжкій патології судин.

Перед призначенням препарату Епобіокрин, будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією щодо його застосування!

Посилання: 1. Інструкція з медичного застосування препарату Епобіокрин.

Даний матеріал призначено тільки для спеціалістів у галузі охорони здоров'я та тільки для поширення та демонстрації під час спеціалізованих заходів. У разі виникнення питань, пов'язаних з препаратами «БІОФАРМА», звертайтеся:

ТОВ «Фармацевтичний завод «БІОФАРМА»

Бізнес-центр «Горизонт Парк»

03038, Україна, Київ, вул. Амосова, 4-й поверх

Тел.: +38 (044) 277-36-10

Факс: +38 (044) 275-80-24

<http://www.biofarma.ua/>



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. Фольва ІП, Смирнова ЛБ. Современное значение орального цефалоспоринов III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. Коровина НА, Мулдадзе ЗБ, Захарова ИИ, Овсянникова ЕМ, Свинцова ВИ. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Страндской ЛС, Коллов СН. Современная антибактериальная химиотерапия. Руководство для врачей.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефіксим

Склад: 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містить цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. **Лікарська форма:** капсули та порошок для оральної суспензії. **Фармакотерапевтична група:** антибактеріальні засоби для системного застосування, інші β-лактамні антибіотики, цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D 006. **Показання:** інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами, гострий та хронічний бронхіт; гостра пневмонія; запалення середнього вуха; фарингіти, тонзиліти та синусити бактеріальної етіології; неускладнені бактеріальні інфекції сечостатевої системи; гострі кишкові інфекції (суспензія). **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших цефалоспоринов або пеніцилів, порфіри, дитячий вік до 6 місяців (суспензія) або до 12 років (капсули). **Спосіб застосування та дози:** Цефіксим застосовують перорально під час прийому їжі. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг рекомендована добова доза призначається з розрахунку 8 мг/кг маси тіла одноразово або по 4 мг/кг маси тіла 2 рази на добу. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Курс лікування — від 5–10 (при неускладнених інфекціях) до 10–14 днів. Добова доза для дорослих і дітей з масою тіла понад 50 кг або старше 12 років становить 400 мг (1 капсула) 1 раз на добу. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. При інфекціях, спричинених *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонорейних інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. **Побічні реакції:** побічні ефекти, спричинені Цефіксимом, незначні і виникають рідко. Можливі такі порушення: головний біль, запаморочення, втомированість, слабкість, еозинфілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотіч і синці без видимих причин), тромбодіабет, подовження троянкового та протромбінного часу, агранулоцитоз, спазми кишечника, поперха, нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, анорексія, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, іктеричність шкіри, у подоніючих вигудах — стоматит, пошит; транзиторне підвищення активності трансaminaз печінки та лужної фосфатази, білірубину, гіпербілірубінемія, холестаза, жовтяниця, іктеричність склер; підвищення азоту сечовини або креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок; висипання, свербіж, кропив'янка, ангідиоз, мультиформна еритема або синдром Стивенса — Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарника, підвищене потовиділення, макулопапулезні та везикулопулезні висипання, грибовий дерматит, злучення ептелію, сухість шкіри, випадіння волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз; вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення); підвищення азоту в сечовині крові та креатиніну; більшість лабораторних змін транзитори та не мають клінічного значення. Можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропруду, але не з нітрофериданом. Прийом цефіксиму може призводити до хибнопозитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, до змін показників печінкових та ниркових проб.

Рл: № UA41510101, UA41510201.

**MEGAKOM**
Сприємо здоров'я

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.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Слоган этого номера: «Видим перспективу в результатах своего труда».

Вот к нему итальянская притча.

Жили муж и жена. Очень бедно жили. У жены была одна-единственная юбка, драная-предраная, ношенная-переносенная. Целыми днями женщина только то и делала, что ставила на нее заплатки. Под заплатками и юбки уже было не видно.

Однажды пришел муж домой, а жена плачет:

— Посмотри — опять дыра на юбке! И

залатать-то нечем.

На следующий день муж на все заработанные деньги купил жене новую юбку. Принес ее домой и сказал:

— Хоть и без ужина, да с обновкой.

Жена очень обрадовалась. Муж лег спать, а она принялась за дело.

Наутро проснулся муж и видит — жена всю новую юбку на куски изрезала, на старую юбку новых заплат наставила. Ахнул он, а жена и говорит:

— Спасибо тебе, муженек, все прорехи я починила, да еще вон сколько кусков осталось, на целый год хватит.

С уважением, Д. ИВАНОВ





**ІНФОРМАЦІЯ
МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЩОДО ЗАСІДАНЬ ТА РІШЕНЬ АТЕСТАЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ**

(<http://old.mon.gov.ua/ua/activity/563/informatsiya-shchodo-zasidan-ta-rishen-atestatsijnoi-kolegiji/>)

Шановні колеги!

Згідно з додатком 10 Наказу Міністерства освіти і науки України від 12.05.2015 за № 528 до Списку друкованих (електронних) періодичних видань, що включаються до Переліку наукових фахових видань України в галузі «медицина», увійшов журнал «Нирки». Фактично на сьогодні наш журнал є єдиним виданням, що за спеціальностями «нефрологія», «дитяча нефрологія» та міждисциплінарними аспектами нефрології визнаний для публікацій здобувачів наукових ступенів кандидата і доктора медичних наук. Нагадуємо, що всі оригінальні публікації в журналі рецензуються принаймні двома фахівцями. Запрошуємо науковців разом рухатись уперед!

З повагою, редакція журналу ■

УДК 612.466.6-616.612



Maria Luisa QUERQUES, Federica RAVERA, Alberto MENEGOTTO, Giacomo COLUSSI
Nephrology, Dialysis and Renal Transplant Unit, A.O. Ospedale Niguarda-Ca' Granda, Milan, Italy

GITELMAN SYNDROME: A CLINICAL AND MOLECULAR OVERVIEW

Summary. Gitelman syndrome (OMIM #263800) is an autosomal recessive renal tubular disorder due to loss of function mutations of *SLC12A3* gene, encoding the thiazide-inhibitable, electroneutral $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter (NCC) of the distal convoluted tubule. Clinical consequences include chronic normotensive hypokalemic alkalosis, hypomagnesemia, hypocalciuria, polyuria/nocturia, chronic asthenia, muscular cramps, chondrocalcinosis and rarely cardiac arrhythmias.

Impaired reabsorption of glomerular filtrate through NCC drives compensatory reabsorption of Na^+ in more distal tubular segments (connecting and cortical collecting tubules) via both the «electrogenic» channel ENa (which also enhances tubular secretion of potassium and protons, explaining the hypokalemic alkalosis), and pendrin-dependent electroneutral NaCl reabsorption. Thus volume depletion is seldom severe in these patients. There exists wide variability and severity of clinical symptoms between subjects, ranging from an almost asymptomatic disease to a severely disabling one. More than 400 *SLC12A3* mutations have been so far described, evenly distributed along the protein sequence and without any hot spot. Mutation detection rate by gene sequencing actually is about 80%. There are no genotype-phenotype correlations.

Commonly considered a benign condition, Gitelman syndrome may be associated with reduced quality of life, increased medicalization and high hospitalization rate.

Key words: Gitelman syndrome, renal tubulopathy/tubular disorder, *SLC12A3* gene, $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter, hypokalemia, hypocalciuria, metabolic alkalosis, chondrocalcinosis, tetany.

Definition and epidemiology

Gitelman syndrome (GS; OMIM # 263800) is a renal tubular disorder mechanistically linked to impaired function of the electroneutral $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter (NCC) expressed in the apical membrane of distal convoluted tubule (DCT) cells. NCC is the product of the member 3 of the solute carrier family 12 (*SLC12A3*, locus 16q13), and is the target of the thiazide diuretics.

Autosomal recessive loss of function mutations of *SLC12A3* are the cause of GS, though exceptional case reports describe acquired disease in adults, possibly secondary to selective (immunologic) damage of DCT (Kim et al., 2008). Genetic GS is a monogenic disorder, thus it might be more properly defined as Gitel-

man disease. Patients with mutations of *CLCNKB* gene (a basolateral chloride channel) may present with a «Gitelman» phenotype (see below), but they represent a variant or subtype of Bartter syndrome (i.e. salt wasting tubulopathy secondary to Henle's loop defect).

GS is widespread throughout human races; the prevalence of pathogenetic mutations in the general caucasian populations is estimated at 1%, which results in about 25 affected patients p.m.p.

© Maria Luisa Querques, Federica Ravera, Alberto Menegotto, Giacomo Colussi, 2015

© «Нирки», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Pathophysiology of deranged distal nephron Na/fluid reabsorption in GS

The DCT, the connecting tubule (CNT) and the cortical collecting tubule (CCT) are the site of reabsorption of about 5–7 % of glomerular filtrate. Reabsorptive mechanisms differ in DCT and CNT/CCT, though both are finely and reciprocally tuned to meet the control of blood volume and of potassium and acid-base balance (Kahle et al., 2008; Boyden et al., 2012). Na⁺ reabsorption through NCC in DCT is equimolar with Cl⁻, and operates as a regulator of extracellular fluid volume; Na⁺ reabsorption via ENaC in the principal cells of the CCT downstream the DCT is electrogenic and drives potassium and proton secretion, constituting a potent defence against hyperkalemia and acidosis (Figure 1). A complex

system of intracellular proteins expressed in DCT and CCT (comprising the WNK kinases and the Khelk-like and Cullin ubiquitination system) (Boyden et al., 2012) induces, in response to still poorly understood regulators, preferential expression of NCC and/or ENaC (Kahle et al., 2008). Patients with unregulated overactivity of NCC (i.e. pseudohypoaldosteronism type 2) secondary to mutations of WNK1 and 4, KLHL3 or CUL3 have volume dependent hypertension, hyperkalemia and acidosis. On the contrary loss of function mutations of NCC (i.e. GS) are associated with reduced extracellular volume (as indicated by hyperreninemia), due to incomplete compensation of the salt-losing defect in more distal sites of the nephron, and low or low-normal blood pressure (Cruz et al., 2001; Sartori et al., 2007). Also he-

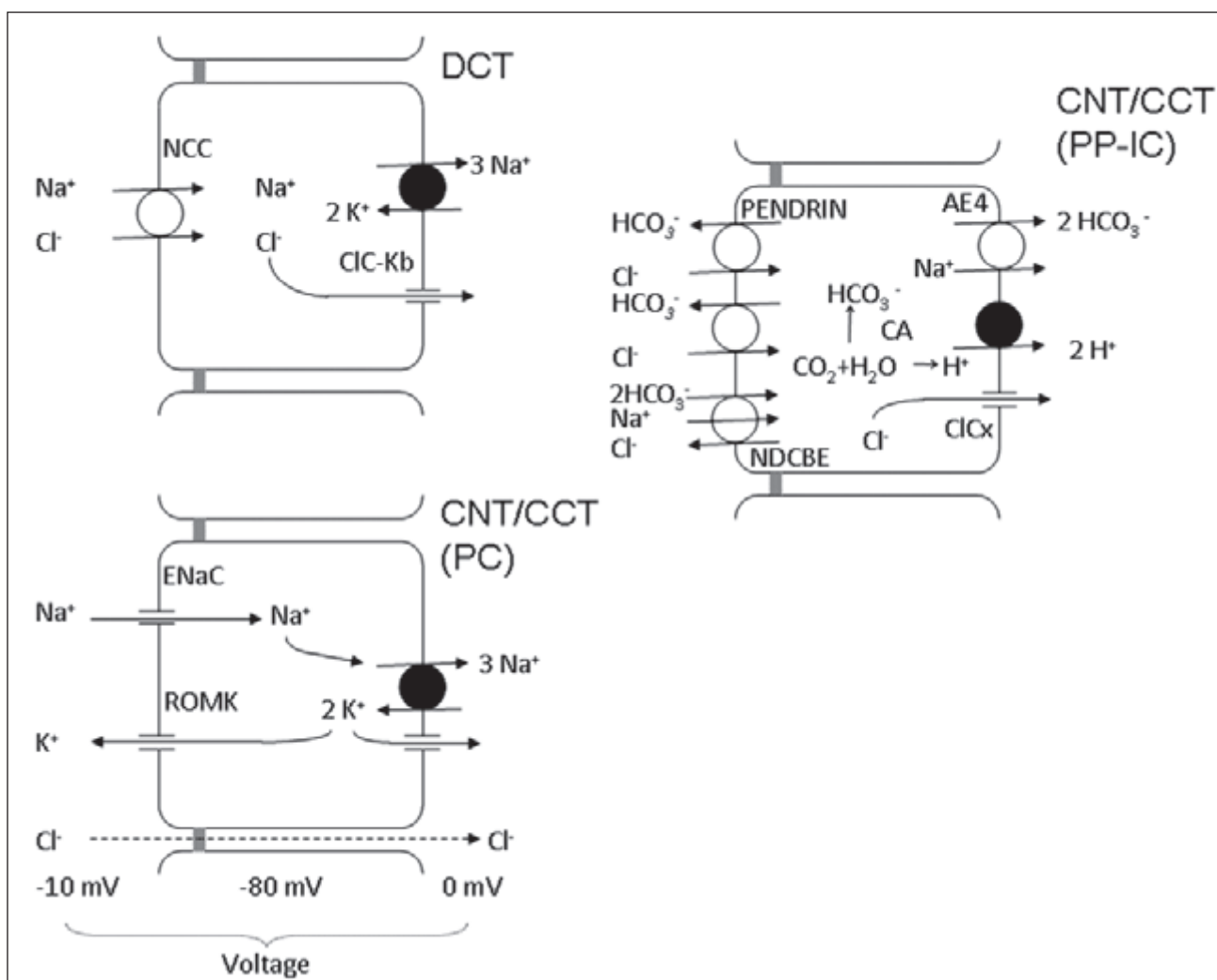


Figure 1. Schematic representation of reabsorptive mechanisms of Na⁺ and Cl⁻ in the Distal Convolved Tubule (DCT) and in Connecting Tubule/Cortical Collecting Tubule (CT/CCT) principal cells (PC) and pendrin-positive intercalated cells (PP-IC). Tubular lumen is on the left and peritubular space on the right. NCC is the electroneutral Na/Cl cotransporter, ENaC is the Electrogenic Na transporter, ROMK is the potassium channel, CIC-Kb is the basolateral chloride channel, NDCBE is the sodium-dependent chloride/bicarbonate cotransporter, AE4 is the anion-exchanger 4, ClC_x is an undefined chloride channel. Basolateral 3Na/2K-ATPase and H⁺-ATPase are shown in black. CA is carbonic anhydrase. In the CT/CCT poor permeability to Cl⁻ is the base for a negative luminal electric gradient favouring tubular secretion of positively charged ions K⁺ and H⁺ (not shown). In PP-IC the net effect of luminal and basolateral transports is electroneutral NaCl reabsorption with zero base balance

terozygous carriers of NCC mutations have been reported to have lower blood pressure than wild-type carriers (Fava et al., 2008).

In GS NCC mutations result in reduced NaCl reabsorption in DCT, which drives electrogenic Na⁺ reabsorption downstream this tubular segments, mostly the CNT and CCT, enhancing potassium and proton secretion, which is the basis for the typical hypokalemic alkalosis in GS. An additional compensatory mechanism for NaCl reabsorption occurs in CNT/CCT, consisting in the expansion of a subtype of β -intercalated cells expressing in luminal membrane pendrin, a Cl⁻-HCO₃⁻ exchanger: the coupled activity of pendrin and a second Na-dependent Cl⁻-HCO₃⁻ cotransporter results in net NaCl reabsorption (Figure 1) (Grimm et al., 2015). Bicarbonate luminal secretion through pendrin is also an explanation for limitation of the degree of metabolic alkalosis in GS (usually very mild) and the usual occurrence of bicarbonaturia in these patients (with urine pH ranging from 7 to 7.6).

Other poorly understood reabsorptive derangements occur in GS, i.e. renal-type hypomagnesemia and normocalcemic hypocalciuria. Hypocalciuria appears not related to DCT events, and has been shown to result from increased tubular reabsorption in the proximal tubule (Nijenhuis et al., 2005), as determined by micropuncture studies in thiazide-treated rats and being unaffected in animals knocked-out for the Ca channel TRPV5, which drives active Ca reabsorption in DCT.

Hypomagnesemia is likely a consequence of reduced abundance of the magnesium channel TRPM6 in DCT, as described in rats treated with thiazide diuretics or knocked-out for NCC (Nijenhuis et al., 2005). It should be appreciated that loss of function of NCC (as a consequence of mutation, knocking out of NCC or its kinase SPAK — see below, or diuretic inhibition) results in profound anatomical remodeling of DCT (which undergoes hypotrophy) and CNT (which increases in length and abundance in both principal cells and pendrin-positive intercalated cells) (Loffing et al., 2004; Grimm et al., 2025). Thus, there exists an anatomical basis for both reduced reabsorptive function of DCT (for NaCl and Mg) and compensatory activity of CNT/CCT.

Though GS may be viewed as a chronic diuretic state, there are specificities of GS in comparison with chronic diuretic users (Colussi et al., 1992b): patients with GS, like patients with Bartter syndrome, show «resistance» to angiotensin II and other vasoconstrictors (and indeed do not have peripheral vasoconstriction) (Sartori et al. 2007), and, at variance with diuretic users, have normal GFR and are not hyperuricemic; this finding is useful to differentiate GS from «pseudo-Bartter» syndrome from surreptitious diuretic intake (Colussi et al., 1992b). It is unclear whether the absence of renal vasoconstriction in GS, despite relative hypovolemia, may be explained by enhanced renal prostaglandin production (Sartori et al., 2007).

Na balance is usually preserved in GS, at least on common western dietary Na intakes and up to as low as

50 mmol/day (personal data), and «hypovolemic crises» usually do not occur in the absence of superimposed conditions, such as protracted diarrhoea and/or vomiting.

NCC structure and biology

NCC belongs to the cation-chloride cotransporter (CCC) family SLC12; members of this family perform secondary active, electroneutral transport of Cl⁻-coupled Na⁺ and/or K⁺ across the cell membrane. NCC is a 1030 amino acid protein and shares with all CCCs 12 highly conserved alpha helices in the central hydrophobic transmembrane domain (TM) and intracellular hydrophilic amino- and carboxy-terminals rich in phosphorylation sites (Mastroianni et al. 1996) (Figure 2). Glycosylation is necessary for NCC function and surface expression: among the conserved phosphoacceptor sites in the N-terminus, Thr60, when phosphorylated itself, functions as a permissive factor, allowing phosphorylation of other residues in the amino-terminus, and is critical for full NCC activity, but not for trafficking (Richardson et al., 2008). Thr60 is a common mutated residue in GS patients (Maki et al., 2004) and patients homozygous for this mutation showed reduced urinary excretion of total NCC (Yang et al., 2013). Phosphorylation in the extracellular loop between TMs 7 and 8 appears necessary for surface expression (Hoover et al., 2003; Kunchaparty et al., 1999).

The functional unit of NCC is a homodimer (De Jong et al., 2003); the last residue in the protein, Gln1030, could be part of a protein-protein motif (Glaudemann et al., 2012). Additionally, NCC in vivo appears to assemble into multimeric structures of about 700 and 400 kDa residing in the apical plasma membrane together with the scaffold protein γ -adducin (the 700 kDa complex) or in intracellular vesicles (the 400 kDa complex). The cytoskeletal membrane protein γ -adducin might modulate NCC activity by binding to residues in the N-terminus (Dimke et al., 2011).

For correct protein routing and insertion into the cell membrane proper folding during synthesis and glycosylation of NCC are required. A series of surveillance mechanisms remove aberrant products from the cell, among which the endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) that captures proteins that fail to overcome quality controls (Needham et al., 2011).

Many loss-of-function mutations identified in GS cause the retention of a non-glycosylated protein inside the cell (Kunchaparty et al., 1999; De Jong et al., 2003; Sabath et al., 2004).

Membrane NCC expression and activity is critically dependent upon phosphorylation by a serine/threonine kinase signalling cascade involving SPAK and WNK1 and WNK4 kinases; this signalling cascade is sensitive to intravascular volume depletion and dietary sodium restriction, possibly through angiotensin II, aldosterone and adrenergic factors (Grimm et al., 2015). Once activated, WNK kinases bind to and phosphorylates SPAK, which then interacts with and activates/phosphorylates NCC. In the absence of phosphorylation by SPAK NCC

remains inactive. Mice made KO for SPAK are phenotypically identical with NCC-KO animals (Grimm et al., 2015).

NCC overactivity does occur as a result of deranged activity of this regulation system, such as in pseudohypaldosteronism type 2, a mirror condition to GS. If decreased/abolished NCC activity might occur as a result of abnormal regulation, in the absence of NCC mutations, is still unknown. Zhang et al. (2013) described heterozygous missense mutations of WNK1 in 2 patients with GS features; however they also had a SLC12A3 heterozygous mutation, making this finding inconclusive.

SLC12A3 gene and mutations in GS

The gene encoding for NCC, SLC12A3, is located on chromosome 16q13 and the exon-intron organization reveals 26 exons spanning 55 Kb of genomic DNA (Mastroianni et al., 1996; Simon et al., 1996). All SLC12 family's genes encode for electroneutral Cl^- -coupled cotransporters; SLC12A3 is highly conserved during evolution, leading to a high degree of homology with other Na^+ -(K^+)- Cl^- cotransporters of distant species. The major divergence is in the amino-terminal end and in the extracellular loops of transmembrane domains. NCC is expressed in the kidney renal cortex, small intestine, prostate, colon, spleen (Chang et al., 1996) and bone (Moes et al., 2014).

Homozygous and compound heterozygous loss-of-function mutations cause the disease (Simon et al., 1996). There does not exist a preferential target for mutations, except in selected ethnic groups, and mutations

identified in the majority of families provide evidence for private mutations.

It was possible to identify a founder effect for some mutations, such as the splice site mutation downstream exon 9, c.1180+1G>T, observed in several different European countries in subjects with Roma origin (Coto et al., 2004), the duplication of seven base pairs in exon 10, c.1196_1202dup7bp, in subjects from northern Italy and eastern France (Syrén et al., 2010) and a large deletion of the first seven exons of the NCC gene in a large Amish kindred (Cruz et al., 2001).

Till now, more than 400 inactivating mutations have been identified in GS patients (Human Gene Mutation Database, <http://www.hgmd.org/>). The most frequent type is represented by missense mutations targeting conserved amino-acid residues, whereas other types of mutations (nonsense, small insertions/deletions, splice site mutations and complex rearrangements) are less frequent. No mutations have ever been detected in regulatory regions. A genomic sequencing analysis on 448 GS patients performed by Vargas et al. (2011) identified 59 % missense, 16 % small deletions/insertions (14 % frameshift and 2 % in-frame), 13 % splice site, and 6 % nonsense mutations, in addition to 6 % large rearrangements such as whole exon deletions/duplications, detected by Multiplex Ligation-dependent Probe Assay analysis (MLPA).

Conventional DNA sequencing detects mutations in approximately two-thirds of GS patients, with the remaining patients being either mutation-negative or single heterozygote for known mutations (Lo et al., 2011).

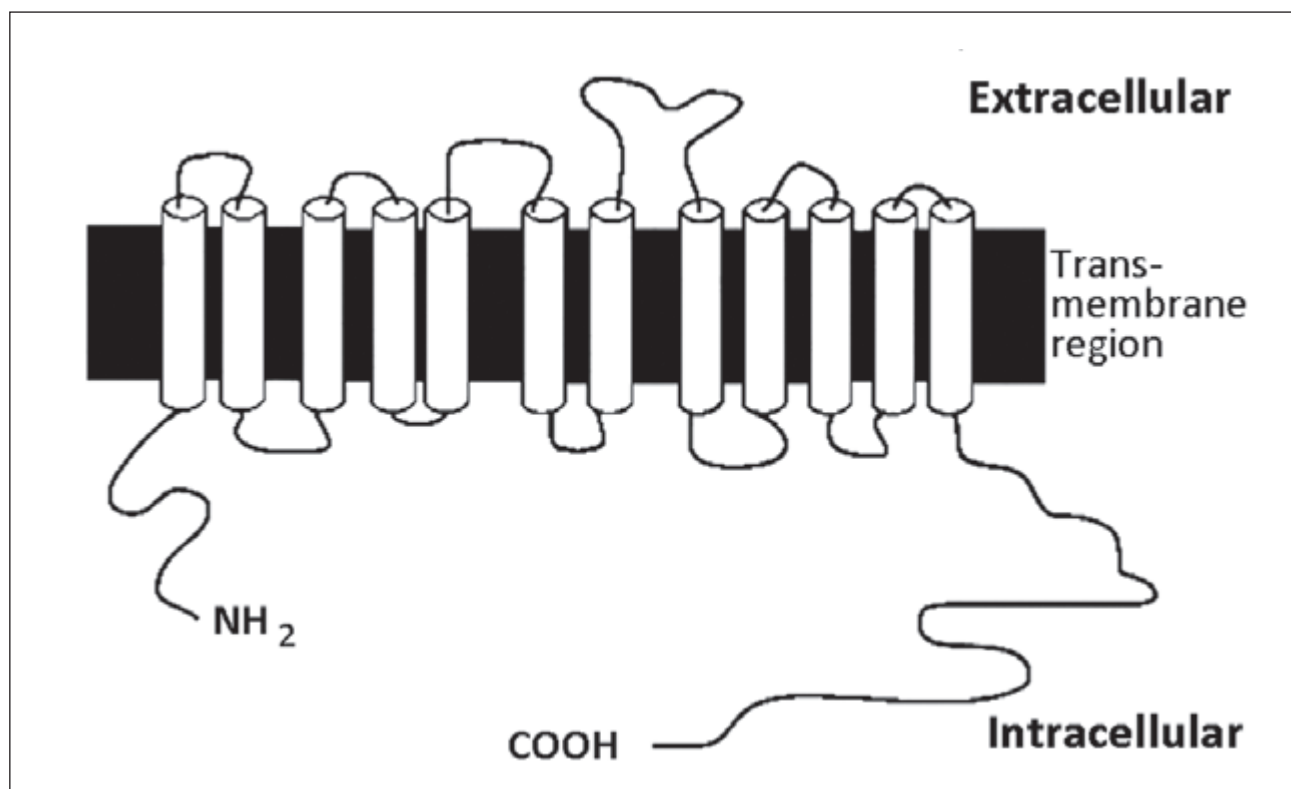


Figure 2. Schematic models of NCC protein. Twelve transmembrane regions, extracellular domains and intracellular tails are shown

Actually, many papers report that only one mutant allele is detected in approximately 20 to 41 % of patients with GS (Nozu et al., 2009). In our own Lab. single heterozygosity detection amounts to 6.6 % of all patients with at least one mutation.

Even by using several techniques (genomic sequencing, MLPA and mRNA analysis itself), the mutation detection rate does not reach more than 80–90 %, which calls into question the accuracy of the clinical diagnoses on the one hand and raises the possibility of involvement of other genes on the other hand (Vargas et al., 2011).

Clinically and biochemically GS and «classic» Bartter syndrome may overlap, so, it has become common practice to screen the *CLCNKB* gene in suspected GS patients who do not harbour mutations in the *SLC12A3* gene. This adds further complexity and burden to the genetic diagnosis of GS.

Expression studies have been performed to evaluate the effect of mutations on NCC function by using the *X. laevis* oocyte heterologous expression system (Kunchaparty et al., 1999; Sabath et al., 2004). Missense mutated NCCs, when transfected in *X. laevis* oocytes, show three distinct patterns: lack of plasma membrane expression with positive cytoplasmic localization, normal transport activity and reduced molecular weight as compared to wild type protein (about 110 kDa vs 140 kDa), indicating abnormal glycosylation and trafficking; cytoplasmic and plasma membrane expression, molecular weight as wild type protein but reduced transport activity; and cytoplasmic and plasma membrane localization, preserved molecular weight but no transport activity.

In general, at least five possible mechanisms by which mutations might reduce/abolish transporter activity have been suggested (Sabath et al., 2004): 1) impaired protein synthesis: mutants leading to decreased protein stability, i.e. nonsense, splice sites, frameshift and deletions; 2) impaired protein processing: proteins are retained in the ER and degraded due to misfolding or abnormal glycosylation; 3) partially impaired routing to plasma membrane of a functional protein; 4) impaired functional property: the cotransporter is inserted into the plasma membrane but lacks proper transport activity; 5) accelerated protein removal from the membrane or degradation: this implies poorly-defined interactions with the activity regulation system.

Clinical signs and symptoms

Gitelman et al. were the first to differentiate, among patients with normotensive hypokalemia from tubular origin, a group of patients with profound hypomagnesemia and hypocalciuria, whom they suggested to have a different condition than Bartter's (Gitelman et al., 1966). Observations from Bettinelli et al. (1992) confirmed that calcium excretion differentiates patients with primary normotensive hypokalemic metabolic alkalosis into two distinct phenotypes, hypercalciuric patients with supposedly Henle's loop defect and hypocalciuric patients with supposedly DCT defect (Bet-

tinelli et al., 1992). Distinctive features included early onset manifestation in the former, with polyhydramnios/premature delivery in the mother, and polyuria/polydipsia, growth retardation, nephrocalcinosis in affected children; the latter condition showed later onset, with hypomagnesemia and tetany/muscular cramps as main symptoms.

Clinical onset of GS usually occurs from infancy to late adulthood, most commonly because of muscular cramps/tetany, often heralded by a febrile illness, or polyuria/nicturia. As awareness of GS increases in the medical community, detection through routine electrolyte blood determinations in apparently healthy people is becoming increasingly common. A retrospective prevalence of common complaints in patients with confirmed genetic diagnosis is shown in Table 1. There appears to be poor correlation between clinical symptoms and biochemistry (both hypokalemia and hypomagnesemia), as well as great variability of type/severity of symptoms between subjects, even with the same mutations (e.g. in families with more than one member affected). A minority of patients present major complaints, being a barrier to proper everyday duties, including extreme weakness, fainting, disturbances of vigilance, major cardiac arrhythmias; diffuse tetany may also be of great subjective and objective concern. A gender effect on symptom severity has been suggested (Riveira-Munoz et al., 2007). Adults might be more symptomatic than children (Table 1).

Final height is usually within population range in GS, with rare exceptions, though in children growth may be somewhat late for age.

In adults chondrocalcinosis is becoming increasingly recognized; it is usually associated with painful recurrent acute arthritis of major joints (knee, ankle, shoulder), presence of calcium pyrophosphate crystals in synovial fluid, and calcific deposits within articular cartilages as shown by US, plain X-ray or CT. Though hypomagnesemia is supposed to play a pathogenic role, there is poor correlation with plasma magnesium levels, and therapy with magnesium salts does not appear to prevent recurrences (personal observations).

Sudden cardiac death has been rarely described in GS (Scognamiglio et al., 2007); incidence of cardiac arrhythmias may be increased in GS, and ECG shows prolongation of QT interval in a substantial fraction of patients, potentially predisposing to enhanced toxicity of QT-prolonging drugs, such as macrolide antibiotics, antihistamines, cisapride, etc. (Bettinelli et al., 2002). Prospective studies in large series are lacking.

Even though widely considered a benign condition, GS is nevertheless associated with increased medicalization needs and even hospitalization; quality of life, as assessed by validated questionnaires, is worst of that in general population and also in specific disease states, such as arterial hypertension, diabetes mellitus, congestive heart failure and coronary artery disease (Cruz et al., 2001). Though, a recent qualitative analysis in a selected number of young adults with GS shows that adaptation

mechanisms are strong and allow most patients to consider their condition as a «different kind of normality» (Caiata-Zufferey et al., 2012).

No major complaints have been reported concerning pregnancy, both in heterozygous, unaffected mothers of patients with GS, and in affected mothers themselves (Mascetti et al., 2011).

Hypokalemia is likely to be universal in GS (no normokalemic patients with proven mutations have been described), and its detection actually is the main clue leading to the diagnosis; mild, compensated metabolic alkalosis is also common. Hypomagnesemia occurs in about 70 % of the patients, and hypocalciuria in about 80 %. No apparent correlation has been shown between mutation and biochemical phenotype: in families with more than 1 affected member it is not uncommon to observe discrepancies in the occurrence of hypomagnesemia, hypocalciuria or both between affected subjects (personal observations). There may be a time delay for hypomagnesemia to appear: several Authors and ourselves have cared for patients who remained normomagnesemic for several years, to become hypomagnesemic later in life. Plasma calcium levels are normal to slightly increased, this latter anomaly representing increased calcium binding to plasma albumin as an effect of metabolic alkalosis (Colussi et al., 1994a). Plasma ionized calcium is normal, as is bone mineral density, indicating that hypocalciuria is balanced by proportional reduction in calcium absorption (Colussi et al., 1994a). Plasma uric acid is normal to low-normal, and urine uric acid fractional excretion is high normal-slightly increased; this is in striking contrast to people on chronic diuretic intake

(Colussi et al., 1992b). Notwithstanding, we have seen rare patients with genetically proven GS and true hyperuricemia and gout, which was a likely concurrence of distinct diseases.

Diagnosis and differential diagnosis

Diagnosis is based on clinical symptoms (when present), suggestive biochemical profile, functional tests and genetic detection of pathogenic mutations.

Plasma electrolyte profile usually shows hypokalemia (up to lower than 2 mmol/L), high-normal or slightly increased bicarbonate, and normal sodium and chloride. Significant hypochloremia should suggest vomiting or diuretic abuse (Colussi et al., 1992b).

Urine electrolytes show «normal» (i.e. in balance with intake) levels of sodium, potassium, chloride and magnesium (on usual western diets, 100–300 mmol/day sodium and chloride, 60–100 mmol/day potassium, and 70–120 mg/day magnesium) (Colussi et al., 1992a). They are useful for excluding extrarenal causes of hypokalemia and/or hypomagnesemia (e.g. intestinal malabsorption, laxative abuse, cystic fibrosis, proton-pump inhibitors, congenital mutation of the magnesium channel TRPM6, etc.), which display reduced urine potassium (usually less than 15–20 mmol/day) and/or magnesium levels (usually less than 10 mg/day). In surreptitious vomiting (concealed anorexia/bulimia), urine chloride excretion is markedly reduced (usually less than 20 mEq/day) and much lower than sodium excretion, and in surreptitious abuse of diuretics consensual reduction or normal excretion of both sodium and chloride are observed in different phases (i.e. post-abuse and in later anti-natriuretic

Table 1. Presenting symptoms, and overall relative frequency of symptoms in paediatric (< 18 yrs) and adults (> 18 yrs) patients with genetically proven GS

	Paediatrics	Adults
<i>At diagnosis</i>		
n	41	47
Age at diagnosis (median and ranges)	6.0 (0.1–17)	35.5 (18–57)
Tetany/cramps	10 (24 %)	13 (27 %)
Paresis	2 (5 %)	4 (9 %)
Fainting/Exhaustion	1 (2 %)	5 (11 %)
Cardiac arrhythmias	1 (2 %)	5 (10 %)
Growth retardation	5 (12 %)	
Asthenia	3 (7 %)	
Polyuria		1 (2 %)
Diagnosis by chance	19 (46 %)	19 (40 %)
<i>Overall symptoms</i>		
Micturition disorder (enuresis, nocturia, polyuria)	5 (12 %)	25 (53 %)
Muscle disorder (tetany/cramps, paresis)	14 (34 %)	26 (62 %)
Well being (asthenia, poor performance)	5 (12 %)	23 (49 %)
Cardiac arrhythmias	1 (2 %)	10 (21 %)
Neurologic (fainting, cataplexy, exhaustion, paraesthesia)	1 (2 %)	10 (21 %)
Chondrocalcinosis		6 (13 %)
Asymptomatic	16 (39 %)	4 (9 %)

phase). Urines are usually alkaline in GS, with detectable bicarbonate (even though quantitatively less than in vomiting) and negative net acid excretion; this finding reflects the aforesaid activation of pendrin-positive β -intercalated cells along the CNT/CCT, downstream the DCT.

Plasma renin activity is typically increased, and together with normal-low blood pressure differentiates salt-losing tubular disorders from hypertensive, hyporeninemic, hypokalemic disorders such as primary hyperaldosteronism, Liddle syndrome, licorice intake, apparent mineralocorticoid excess, desametasone-suppressible hyperaldosteronism.

Plasma aldosterone is high-normal to slightly increased, though not so high as renin would predict; this is commonly explained by inhibitor effect of hypokalemia on aldosterone secretion. Aldosterone is likely to contribute to hypokalemia and alkalosis in GS by enhancing reabsorptive/secretory activities of principal cells of CCT, and indeed antialdosterone drugs are effective in ameliorating hypokalemia (Colussi et al., 1994b).

The main differential diagnosis of GS is with Bartter syndrome (i.e. salt-losing disorders with a defect in Henle's loop). Age at onset and symptoms usually help identify putative disorder (see Table 2); clinical overlap may exist with the so-called «classical» Bartter syndrome (mostly type 3 and rare type 1 and 2 cases) presenting in adolescence/early adulthood. Magnesium levels are usually normal and calcium excretion high in Bartter patients, but again Bartter syndrome type 3 may associate with both hypomagnesemia and hypocalcemia.

Functional tests with diuretics (thiazides or furosemide) are useful in differentiating GS from Bartter syndrome at large (i.e. DCT from Henle's loop defect)

(Colussi et al., 2007). A thiazide test (50 mg p.o. followed by 6 30-min urine collections) is actually the preferred diagnostic functional test in our Department: a low diuretic-induced rise in Cl^- fractional excretion over basal (less than 2.2 %) usually occurs in more than 90 % of GS patients while in Bartter syndrome the diuretic effect is enhanced (Figure 3). Specificity is not 100 %, since Bartter type 3 patients may also show blunted effect of thiazides as in GS (Nozu et al., 2010). Free water clearance studies are no longer performed in the diagnosis of salt-losing disorders; they showed higher than normal minimal urine osmolality and reduced free water generation in the «distal nephron» (Gill and Bartter, 1978; Colussi et al. 1992a).

Definite diagnosis resides in the documentation of a homozygous/compound heterozygous mutation in SLC12A3 gene by direct sequencing. Due to large variability of described mutations, the whole gene has to be deep sequenced. The mutation detection rate is about 80 %, and may vary according to stringency in criteria for suspecting the disorder, since differential diagnoses are so large. Dosage of NCC in urinary exosomes may prove to be useful, since low to undetectable levels have been observed in most patients with GS but not in other tubular disorders (Joo et al., 2007). This new technology still awaits validation in clinical practice.

Treatment and outcome

GS is a lifelong disorder for which definitive cure is still unavailable. Many patients do not require any intervention, and generic advices, assurance on good long-term prognosis (mostly to parents) and periodic supervision is all that is required. When treatment is felt necessary or useful, it is aimed at correcting plasma le-

Table 2. Summary of genes/proteins mutated in Bartter and Gitelman syndromes, and main clinical differentiating features

	Bartter Syndrome					Gitelman syndrome
	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5	
Gene name	SLC12A1	KCNJ1	CLCNKB	BSND	CASR	SLC12A3
Protein name	NKCC2	ROMK	ClC-Kb	Barttin	CaR	NCC
Major symptoms	Polyuria/ Tetany/cramps Dehydration/ growth retardation	As for type 1		Variable + deafness (from mild to severe)	As for type 1	Hypocalcemia Muscular cramps Chondrocalcinosis
Age of onset	From birth	From birth	Childhood/ Adolescence	From birth	Childhood	Childhood/ adolescence to adulthood
«Antenatal» phenotype*	+++±	+++	±	+++	--	
Nephrocalcinosis	+++±	+++	±	-	+±	
Urine calcium	+++	+++	variable (from low to high)	±	+++	low

Note: * — «antenatal» phenotype defines massive polyuria in utero (polyhydramnios) and soon after birth.

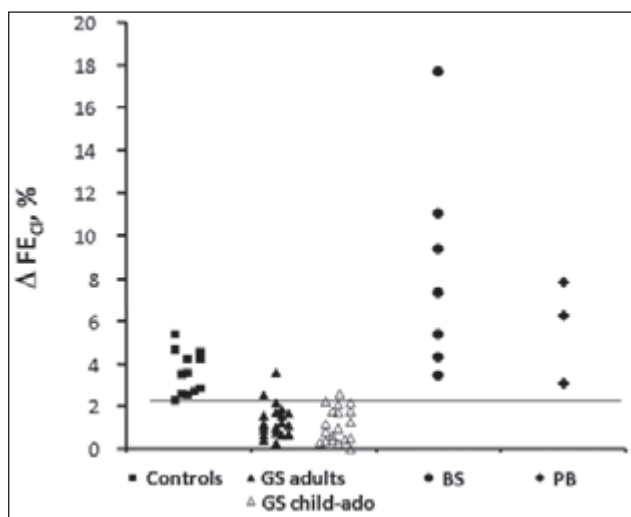


Figure 3. Thiazide test results in control subjects, and patients with chronic normotensive hypokalemia and alkalosis: GS patients with genetically-proven NCC mutations (adults or pediatric); BS patients with mutations in NKCC2 (Bartter syndrome type 1, 5 patients) or CLC-Kb (Bartter syndrome 3, 2 patients); PB patients with «pseudo-Bartter syndrome» secondary to surreptitious furosemide intake. ΔFE_{Cl} is the maximum increase over basal of chloride fractional excretion (i.e. chloride clearance over creatinine clearance: $U_{Cl}/P_{Cl} \times P_{Cr}/U_{Cr} \times 100$) after 50 mg hydrochlorothiazide administration. Horizontal line represents the lower normal value of 2.2 %

vels of potassium and magnesium. Oral administration of potassium (preferably as chloride) and magnesium salts rarely, if ever, succeeds alone in achieving sustained normalization blood levels, since urine losses increase with increasing intake. In emergency settings (tetanic crisis, paresis, major cardiac arrhythmias) i.v. potassium chloride and magnesium sulphate are usually effective in symptom resolution. Also in preparation to stressful medical procedures (major and minor surgery, delivery, etc.) it may be safe to maintain an i.v. potassium chloride slow drip infusion (at least 80 mmol/24 hrs) through the whole periprocedural period.

Indications to chronic treatment and benefits of treatment itself are loosely defined; the more symptomatic patients (because of chronic fatigue, lack of energy, or cognitive black outs) report feeling better after treatment. Although symptom severity and hypokalemia do not match, we consider candidates to pharmacologic treatment patients with a blood potassium level lower than 3 mmol/L, due to cardiac and muscle concerns of such a low kalemia; basic approach is with a potassium-sparing diuretic (spironolactone, 50 to 300 mg/day, or amiloride, 10–30 mg/day), with oral potassium chloride (25–50 mmol/day). Plasma potassium increases by a mean of about 0.8 mmol/L (Colussi et al. 1994b), with sustained effect over time. Amiloride is rather less effective. Blood pressure is not consistently affected by this treatment, and patients are able to comply with it for indefinite time. The only

unfavourable effects of spironolactone are painful gynaecomastia in males and oligomenorrhea in young women. We usually advice women to stop both drugs when planning for a pregnancy. If plasma magnesium is lower than 1.2 mg/dL, oral magnesium salts are also prescribed: long term results of this treatment are unavailable and patient compliance poor.

There is a general trend to encourage GS patients to increase dietary salt, on the supposition of a «salt wasting» state. In fact adult GS are able in general to maintain quite well salt balance, and instead high sodium intake may enhance potassium loss in the CCT. We advice instead our adult patient to restrain from dietary salt as much as possible, and indeed plasma potassium levels are better controlled on restricted than on ad libitum sodium diets.

Chondrocalcinosis is poorly responsive to interventions on plasma potassium and magnesium levels; steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs are most effective in acute attacks, as is colchicine. This latter drug, taken just at the beginning of joint pain and for several days, has proved in our hands most useful in the management of this recurrent complaint.

Rare patients are poorly responsive to «preventive» treatment, and have recurrent episodes of fainting, muscle paresis, general exhaustion requiring i.v. electrolyte repletion. Such rare patients are candidate to planned i.v. infusions in the hospital or at home.

Summary and Key Concepts

Gitelman syndrome is the clinical and biochemical manifestation of impaired function of the electroneutral Na-Cl cotransporter of the renal distal convoluted tubule (NCC), the target of thiazide-class of diuretics.

Homozygous and compound heterozygous loss of function mutations of the SLC12A3 gene cause the disease; more than 400 inactivating mutations (mostly missense mutations) have been identified, without any preferential target

Main biochemical abnormalities include hypokalemia, mild metabolic alkalosis, hypomagnesemia, hyperreninemia, hypocalciuria

Clinical manifestations include muscular cramps/tetanic crisis, asthenia, polyuria/nocturia, chondrocalcinosis; normal/low blood pressure is an important feature in the differential diagnosis with hypertensive hypokalemic disorders

Gitelman syndrome cannot be presently cured, and therapy aims at correcting plasma potassium and possibly magnesium levels with supplemental oral potassium and magnesium, aldosterone-receptor antagonists and the Na-channel blocker amiloride. Intravenous infusions of potassium and magnesium are needed in acute crisis and stressful contexts

Long term prognosis appears good, long term renal function preserved, but quality of life may be somehow impaired, and medicalization/hospitalization rate increased compared to the general population.

The Authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Bettinelli A., Bianchetti M.G., Girardin E. et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes // *Journal of Pediatrics* 1992; 120: 38-43.
2. Bettinelli A., Tosoletto C., Colussi G. et al. Electrocardiogram with prolonged QT interval in Gitelman disease // *Kidney International* 2002; 62: 580-584.
3. Boyden L.M., Choi M., Choate K.A. et al. Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities // *Nature* 2012; 482 (7383): 98-102.
4. Caiata-Zufferey M., Zanini C.A., Schulz P.J. et al. Living with Gitelman disease: an insight into patients' daily experiences // *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2012; 27(8): 3196-3201.
5. Chang H., Tashiro K., Hirai M. et al. Identification of a cDNA encoding a thiazide-sensitive sodiumchloride cotransporter from the human and its mRNA expression in various tissues // *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1996; 223: 324-328.
6. Colussi G., Rombolà G., Verde G. et al. Distal nephron function in Bartter's syndrome: abnormal conductance to chloride in the cortical collecting tubule? // *American Journal of Nephrology* 1992a; 12: 229-239.
7. Colussi G., Rombolà G., Airaghi C., De Ferrari M.E., Minetti L. Pseudo-Bartter's syndrome from surreptitious diuretic intake: differential diagnosis with true Bartter's syndrome // *Nephrology Dialysis and Transplantation* 1992b; 7: 896-901.
8. Colussi G., Macaluso M., Brunati C., Minetti L. Calcium metabolism and calciotropic hormone levels in Gitelman syndrome // *Mineral Electrolyte Metabolism* 1994a; 20: 294-301.
9. Colussi G., Rombolà G., Macaluso M., De Ferrari M.E., Minetti L. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome // *American Journal of Nephrology* 1994b; 14: 127-135.
10. Colussi G., Bettinelli A., Tedeschi S. et al. A Thiazide Test for the Diagnosis of Renal Tubular Hypokalemic Disorders // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 2: 454-60.
11. Coto E., Rodriguez J., Jeck N. et al. A new mutation (intron 9 +1 G>T) in the SLC12A3 gene is linked to Gitelman syndrome in Gypsies // *Kidney International* 2004; 65(1): 25-9.
12. Cruz D., Simon D.B., Nelson-Williams C. et al. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans // *Hypertension* 2001; 37: 1458-1464.
13. De Jong J.C., Willems P.H., Mooren F.J. et al. The structural unit of the thiazide-sensitive NaCl cotransporter is a homodimer // *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278: 24302-24307.
14. Dimke H. Exploring the intricate regulatory network controlling the thiazide-sensitive NaCl cotransporter (NCC) // *Pflugers Archives-European Journal of Physiology* 2011; 462: 767-777.
15. Fava C., Montagnana M.L., Rosberg L. et al. Subjects heterozygous for genetic loss of function of the thiazide-sensitive cotransporter have reduced blood pressure // *Human Molecular Genetics* 2008; 17(3): 413-418.
16. Gill J.R., Bartter F.C. Evidence for prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome // *American Journal of Medicine* 1978; 65: 766-772.
17. Gitelman H.J., Graham J.B., Welt L.G. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia // *Transactions of the American Association of Physicians* 1966; 79: 221-223.
18. Grimm P.R., Lazo-Fernandez Y., Delpire E. et al. Integrated compensatory network is activated in the absence of NCC phosphorylation // *J. Clin. Invest.* 2015; 125(5): 2136-2150.
19. Hoover R.S., Poch E., Monroy A. et al. N-glycosylation at two sites critically alters thiazidebinding and activity of the rat thiazide-sensitive Na:Cl cotransporter // *Journal of the American Society of Nephrology* 2003; 14: 271-282.
20. Joo K.W., Lee J.W., Jang H.R. et al. Reduced urinary excretion of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter in Gitelman syndrome: preliminary data // *American Journal of Kidney Diseases* 2007; 50: 765-773.
21. Kahle K.T., Ring A.M., Lifton R.P. Molecular physiology of the WNK kinases // *Annual Review of Physiology* 2008; 70, 329-355.
22. Kim Y.K., Song H.C., Kim W.Y. et al. Acquired Gitelman Syndrome in a Patient With Primary Sjögren Syndrome // *American Journal of Kidney Diseases* 2008; 52(6): 1163-67.
23. Kunchaparty S., Palcsó M., Berkman J. et al. Defective processing and expression of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter as a cause of Gitelman's syndrome // *American Journal of Physiology Renal Physiology* 1999; 277: F643-F649.
24. Lo Y.F., Nozu K., Iijima K. et al. Recurrent deep intronic mutations in the SLC12A3 gene responsible for Gitelman's syndrome // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011; 6(3): 630-9.
25. Loffing J. et al. Altered renal distal tubule structure and renal Na⁺ and Ca²⁺ handling in a mouse model for Gitelman's syndrome // *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; 15: 2276-2288.
26. Maki N., Komatsuda A., Wakui H. et al. Four novel mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl co-transporter gene in Japanese patients with Gitelman's syndrome // *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2004; 19(7): 1761-6.
27. Mascetti L., Bettinelli A., Simonetti G.D. et al. Pregnancy in inherited hypokalemic salt-losing renal tubular disorder // *Obstetrics and Gynecology* 2011; 117: 512-516.
28. Mastroianni N., De Fusco M., Zollo M. et al. Molecular cloning, expression pattern, and chromosomal localization of the human Na-Cl thiazide-sensitive cotransporter (SLC12A3) // *Genomics* 1996a; 35: 486-493.
29. Moes D.M., van der Lubbe N., Zietze R., Loffing J., Hoorn E.J. The sodium chloride cotransporter SLC12A3: new roles in sodium, potassium, and blood pressure regulation // *Pflugers Archives-European Journal of Physiology* 2014; 466: 107-118.

30. Needham P.G., Mikoluk K., Dhakarwal P. et al. The Thiazide-sensitive NaCl Cotransporter Is Targeted for Chaperone-dependent Endoplasmic Reticulum-associated Degradation // *Journal of Biological Chemistry* 2011; 286: 43611-43621.
31. Nijenhuis T., Vallon V., Kemp A.W.C.M. et al. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalcemia and hypomagnesemia // *Journal of Clinical Investigation* 2005; 115 (6):1651-1658.
32. Nozu K., Iijima K., Nozu Y. et al. A deep intronic mutation in the SLC12A3 gene leads to Gitelman syndrome // *Pediatric Research* 2009; 66: 590-593.
33. Nozu K., Iijima K., Kanda K. et al. The Pharmacological Characteristics of Molecular-Based Inherited Salt-Losing Tubulopathies // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: doi:10.1210/jc.2010-0392.
34. Richardson C., Raftiqi F.H., Karlsson H.K. et al. Activation of the thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter by the WNK-regulated kinases SPAK and OSR1 // *Journal of Cell Science* 2008; 121(5): 675-84.
35. Riveira-Munoz E., Chang Q., Bindels R.J., Devuyst O. Gitelman's syndrome: towards genotype-phenotype correlations? // *Pediatric Nephrology* 2007; 22: 326-332.
36. Sabath E., Meade P., Berkman J. et al. Pathophysiology of functional mutations of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter in Gitelman disease // *American Journal of Physiology and Renal Physiology* 2004; 287: F195-F203.
37. Sartori M., Parotto E., Bonso E. et al. Autonomic Nervous System Function in Chronic Hypotension Associated With Bartter and Gitelman Syndromes // *American Journal of Kidney Diseases* 2007; 49(2); 330-335.
38. Scognamiglio R., Negut C., Calò L.A. Aborted sudden cardiac death in two patients with Bartter's/Gitelman's syndromes // *Clinical Nephrology* 2007; 67: 193-197.
39. Simon D.B., Nelson-Williams C., Johnson-Bia M. et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive NaCl cotransporter // *Nature Genetics* 1996; 12: 24-30.
40. Syrén M.L., Borsa Ghiringhelli N., Bettinelli A. et al. The mutation c.1196_1202dup7bp (p.Ser402X) in the SLC12A3 gene clusters in Italian Gitelman syndrome patients and reflects the presence of a common ancestor // *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2011; 26(2): 557-61.
41. Vargas-Poussou R., Dahan K., Kahila D. et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome // *Journal of the American Society of Nephrology* 2011; 22(4): 693-703.
42. Yang S.S., Fang Y.W., Tseng M.H. et al. Phosphorylation regulates NCC stability and transporter activity in vivo // *Journal of the American Society of Nephrology* 2013; 24: 1587-1597.
43. Zhang C., Zhu Y., Huang F. et al. Novel missense mutations of WNK1 in patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies // *Clinical Genetics* 2013; 83: 545-552.

Надійшла 17.05.15,

Надійшла у виправленому вигляді 23.05.15 ■

Glossary

CaR: Ca-sensing receptor

CCT: cortical collecting tubule

CIC-Kb: Cl channel Kb (expressed in the basolateral cell membrane of thick ascending limb of Henle's loop and DCT)

CNT: connecting tubule

CT: connecting tubule

DCT: distal convoluted tubule

ENaC: electrogenic Na channel (expressed in the luminal membrane of CT and CCT)

MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Assay analysis (a genetic technology for the genome study)

NCC: Na⁺-Cl⁻ cotransporter (the target of thiazide diuretics)

NKCC2: Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter (expressed in the luminal cell membrane of thick ascending limb of Henle's loop and DCT)

ROMK: renal outer medulla K channel (expressed in the luminal cell membrane of thick ascending limb of Henle's loop, CT and CCT)

SNP: single nucleotide polymorphism

Corresponding Author:

Giacomo Colussi, M.D.

Division of Nephrology, Dialysis and Renal Transplant Centre

A.O. Ospedale Niguarda-Ca' Granda

Piazza Ospedale Maggiore, 3

20162 Milan, Italy

Giacomo.colussi@ospedaleniguarda.it

Phone +39 02 64442521

Fax +39 02 64442909 ■

Maria Luisa Querques, Federica Ravera,
Alberto Menegotto, Giacomo Colussi
Nephrology, Dialysis and Renal Transplant Unit,
A.O. Ospedale Niguarda-Ca' Granda, Milan,
Italy

Maria Luisa Querques, Federica Ravera,
Alberto Menegotto, Giacomo Colussi
Nephrology, Dialysis and Renal Transplant Unit,
A.O. Ospedale Niguarda-Ca' Granda, Milan,
Italy

Синдром Гітельмана: клінічний і молекулярний огляд

Gitelman Syndrome: a Clinical and Molecular Overview

Резюме. Синдром Гітельмана (OMIM #263800) є автосомно-рецесивним розладом функції каналців внаслідок мутацій гена *SLC12A3*, що кодує тіазид-блокований електронейтральний $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортер (NCC) дистальних звивистих каналців. Клінічні наслідки включають у себе хронічний нормотензивний гіпокаліємічний алкалоз, гіпомagneмію, гіпокальціурію, поліурію/ніктурію, хронічну астенію, м'язові спазми, хондрокальциноз і рідко — аритмію.

Порушення реабсорбції клубочкового фільтрату через дефіцит NCC призводить до компенсаторної реабсорбції Na^+ в дистальних тубулярних сегментах (з'єднуючі і кіркові збірні каналці) через «електричний» канал *ENa* (що також збільшує каналцеву секрецію калію і протонів, пояснюючи наявність гіпокаліємічного алкалозу) і за рахунок пендринзалежної електронейтральної реабсорбції NaCl . Таким чином, у цих хворих рідко спостерігають тяжку дегідратацію.

Існує велика варіабельність і вираженість клінічних симптомів серед пацієнтів, починаючи від майже безсимптомного захворювання до важкого страждання. До цього часу біло описано понад 400 *SLC12A3* мутацій, що рівномірно розподілені уздовж білкової послідовності і без будь-яких гарячих точок. Частота виявлення мутацій шляхом генної послідовності насправді близька до 80 %. Також не встановлено генотип-фенотипових кореляцій.

Синдром Гітельмана зазвичай вважається доброякісним станом, проте він може бути пов'язаний зі зниженням якості життя, підвищенням потреби в медичній допомозі та збільшенням частоти госпіталізації.

Ключові слова: синдром Гітельмана, ниркова тубулопатія/розлад функції каналців, ген *SLC12A3*, $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортер, гіпокаліємія, гіпокальціурія, метаболічний алкалоз, хондрокальциноз, тетанія.

Summary. *Gitelman syndrome* (OMIM #263800) is an autosomal recessive renal tubular disorder due to loss of function mutations of *SLC12A3* gene, encoding the thiazide-inhibitable, electroneutral $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter (NCC) of the distal convoluted tubule. Clinical consequences include chronic normotensive hypokalemic alkalosis, hypomagnesemia, hypocalciuria, polyuria/nocturia, chronic asthenia, muscular cramps, chondrocalcinosis and rarely cardiac arrhythmias.

Impaired reabsorption of glomerular filtrate through NCC drives compensatory reabsorption of Na^+ in more distal tubular segments (connecting and cortical collecting tubules) via both the «electrogenic» channel *ENa* (which also enhances tubular secretion of potassium and protons, explaining the hypokalemic alkalosis), and pendrin-dependent electroneutral NaCl reabsorption. Thus volume depletion is seldom severe in these patients.

There exists wide variability and severity of clinical symptoms between subjects, ranging from an almost asymptomatic disease to a severely disabling one. More than 400 *SLC12A3* mutations have been so far described, evenly distributed along the protein sequence and without any hot spot. Mutation detection rate by gene sequencing actually is about 80 %. There are no genotype-phenotype correlations.

Commonly considered a benign condition, *Gitelman syndrome* may be associated with reduced quality of life, increased medicalization and high hospitalization rate.

Key words: *Gitelman syndrome*, renal tubulopathy/tubular disorder, *SLC12A3* gene, $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter, hypokalemia, hypocalciuria, metabolic alkalosis, chondrocalcinosis, tetany.

Резюме та ключові поняття

Синдром Гітельмана є клінічним та біохімічним проявом порушеної функції електронейтрального $\text{Na}\text{-Cl}$ котранспортера дистальних звивистих каналців (NCC) нирок — місця фармакологічного впливу тіазидних діуретиків.

Захворювання викликають гомозиготні і поєднані гетерозиготні мутації гена *SLC12A3*; ідентифіковано

Summary and Key Concepts

Gitelman syndrome is the clinical and biochemical manifestation of impaired function of the electroneutral $\text{Na}\text{-Cl}$ cotransporter of the renal distal convoluted tubule (NCC), the target of thiazide-class of diuretics.

Homozygous and compound heterozygous loss of function mutations of the *SLC12A3* gene cause the

понад 400 мутації (в основному місенс-мутації) без переважання конкретних локусів.

Основні біохімічні порушення включають гіпокаліємію, слабкий метаболічний алкалоз, гіпомагніємію, гіперренінемію, гіпооксалурію.

Клінічні прояви включають м'язові спазми/тетанічні кризи, астенію, поліурію/ніктурію, хондрокальциноз; нормальний/низький кров'яний тиск є важливою особливістю при диференціальній діагностиці з гіпертензивними гіпокаліємічними розладами.

На сьогодні синдром Гітельмана не може бути вилікуваним, його терапія спрямована на корекцію вмісту калію плазми і, можливо, рівня магнію (за наявності його низької концентрації) шляхом призначення калію і магнію перорально, антагоністів рецепторів до альдостерону і блокатора Na-каналу амilorиду. Внутрішньовенне введення калію і магнію необхідне при гострому кризі і стресових ситуаціях.

Тривалий прогноз з'являється добрим, у довгостроковому спостереженні функція нирок лишається збереженою, але якість життя може бути певним чином порушена і необхідність надання медичної допомоги/госпіталізації збільшена порівняно із населенням в цілому.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

disease; more than 400 inactivating mutations (mostly missense mutations) have been identified, without any preferential target.

Main biochemical abnormalities include hypokalemia, mild metabolic alkalosis, hypomagnesemia, hyperreninemia, hypocalciuria.

Clinical manifestations include muscular cramps/tetanic crisis, asthenia, polyuria/nocturia, chondrocalcinosis; normal/low blood pressure is an important feature in the differential diagnosis with hypertensive hypokalemic disorders.

Gitelman syndrome cannot be presently cured, and therapy aims at correcting plasma potassium and possibly magnesium levels with supplemental oral potassium and magnesium, aldosterone-receptor antagonists and the Na-channel blocker amiloride. Intravenous infusions of potassium and magnesium are needed in acute crisis and stressful contexts.

Long term prognosis appears good, long term renal function preserved, but quality of life may be somehow impaired, and medicalization/hospitalization rate increased compared to the general population.

The Authors have no conflict of interest to declare.

УДК 616.61-004-615.01-03-616.033

ОСИПЕНКО О.Д.
НБУ «Медичний центр»

ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ УРОЛОГІЧНИХ НАСТАНОВ ІЗ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У НАЛЕЖНУ ПРАКТИКУ УКРАЇНИ

Вступ

Настанови Європейської асоціації урологів (EAU, 2013–2015) [1–3] з лікування інфекцій сечових шляхів сьогодні, ймовірно, є пріоритетним документом у визначенні діагностичних підходів і лікуванні інфекцій сечових шляхів (ІСШ). Відомо, що ця проблема привертає увагу терапевтів, гінекологів, нефрологів, сімейних лікарів у разі наявності простих ІСШ та урологів — за наявності ускладнених ІСШ.

У практиці лікаря-гінеколога ІСШ відіграють провідну роль як супутні інфекції, що ускладнюють запальні процеси в малому тазі та захворювання, що передаються статевим шляхом. Маючи довіру до свого лікаря, жінки часто звертаються до гінеколога у разі відсутності попереднього анамнезу. Проте нерідко у нашій практиці ми стикаємося з атиповими симптомами, у тому числі у вагітних та жінок періоду перименопаузи, що при подальшому спостереженні є проявами ІСШ. Діагностичний алгоритм у таких пацієнтів не є простим, але ще більше питань виникає у виборі раціональної протимікробної терапії.

У лікуванні неускладнених ІСШ настанови EAU (2015), згідно з даними щодо чутливості мікроорганізмів у Європі, визначають такі препарати вибору емпіричної терапії: фосфоміцину трометамол 3 г одноразово, півмецилінам по 400 мг три рази на добу протягом 3 днів, макрокристали нітрофурантоїну по 100 мг два рази на добу протягом 5 днів (рівень доказовості 1a). Альтернативно слід призначати триметоприм або його поєднання з сульфонамідом, фторхінолони та цефалоспорины 3-ї генерації. Ко-тримоксазол (160/800 мг два рази протягом 3 днів) розглядається як препарат першого вибору лише в регіонах із відомим рівнем резистентності для кишкової палички, нижчим за 20 % (рівень доказовості 1b). Незважаючи на невисокий рівень резистентності, фторхінолони

не вважаються препаратами першого ряду через несприятливі побічні ефекти та формування зростаючої резистентності до них.

В Україні при лікуванні ІСШ, зокрема в практиці лікаря-гінеколога, фосфоміцин використовують лише у вагітних; півмецилінам і макрокристали нітрофурантоїну недоступні в нашій країні; до триметоприму/сульфаметоксазолу сформовано негативне ставлення серед пацієнок; фторхінолони використовують за наявності супутньої інфекції, що передається статевим шляхом, а цефалоспорины 3-ї генерації — при підозрі або наявній ускладненій ІСШ. Традиційно в гінекологічній практиці призначають Макмірор, фурамаг та фурадонін (або нітроксолін).

Вищезазначене є обґрунтуванням для проведення ретроспективного дослідження у пацієнок із неускладненими ІСШ, яким було призначено лікування цими препаратами і які спостерігались нами упродовж 6–10 місяців після терапії.

Метою наведеного дослідження є ретроспективна порівняльна оцінка ефективності Макмірору, фурамагу та нітрофурантоїну під час безпосереднього лікування та 6-місячного спостереження.

Матеріали та методи

Ретроспективний аналіз лікування неускладнених ІСШ у жінок проведений за результатами лікування Макмірором, фурамагом і нітрофурантоїном у період 2013–2015 рр. в амбулаторній практиці гінекологічного кабінету. В дослідження увійшли 64 пацієнтки, які були відібрані за критерієм діагнозу «неускладнена ІСШ, перший епізод», віком до менопаузи (середній

© Осипенко О.Д., 2015

© «Нирки», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Таблиця 1. Ефективність лікування неускладнених ІСШ у жінок у періоді до менопаузи (n = 64)

Препарат	Результат лікування: одужання		Оцінка вірогідності відмінностей	
	На 5-ту добу	Збереження ремісії на 6-му місяці після лікування	На 5-ту добу	Збереження ремісії на 6-му місяці після лікування
Група 1 Макмірор, n = 33	32 (97 %)	31 (94 %)	Групи 1–2: $\chi^2 = 0,48$; $P \geq 0,05$	Групи 1–2: $\chi^2 = 0,7$; $P \geq 0,05$
Група 2 Фурамаг, n = 32	31 (97 %)	27 (84 %)	Групи 2–3: $\chi^2 = 0,48$; $P \geq 0,05$	Групи 2–3: $\chi^2 = 0,66$; $P \geq 0,05$
Група 3 Нітрофурантоїн, n = 30	28 (93 %)	22 (73 %)	Групи 1–3: $\chi^2 < 0,1$; $P \geq 0,05$	Групи 1–3: $\chi^2 = 3,57$ ($> 3,54$ — вірогідні відмінності); $P \leq 0,05$

вік 34 ± 4 роки), за відсутності захворювань, що передаються статевим шляхом, на момент виникнення ІСШ без суттєвих факторів ризику. Проте у 36 (56 %) із них причиною звернення по гінекологічну допомогу були виникнення дискомфорту у вульві, поява незвичайних виділень (23, або 35 %), запаху (5, або 9 %) або комбінація цих скарг (51, або 78 %). Діагноз встановлювали згідно з критеріями EAU (2013), тривалість лікування становила 5 діб у дозах, визначених інструкціями для застосування зазначених препаратів. Мікробіологічний контроль стерильності сечі не проводили. Профілактичне лікування не призначалось. Супутня терапія включала традиційне місцеве лікування, із спазмолітиків використовували ріабал або но-шпу.

Оцінку результатів терапії ІСШ проводили наприкінці 4–5-ї доби за загальним аналізом сечі та ліквідацією скарг. Протягом 6 місяців жінок спостерігали на предмет відновлення ознак ІСШ або скарг, що характеризували гінекологічні захворювання. Середня тривалість спостереження становила $7,0 \pm 0,3$ місяця.

Ефективність лікування була статистично вірогідною при показнику $\chi^2 > 3,54$ ($P \leq 0,05$).

Результати та їх обговорення

Результати проведеного лікування наведені в табл. 1.

Як впливає з наведених у табл. 1 даних, безпосередній ефект лікування ІСШ статистично не відрізнявся при застосуванні Макмірору, фурамагу та фурадоніну. Через 6 місяців спостереження стійкість ефекту була найвищою в групі Макмірору, проте вірогідних відмінностей з жінками, які отримували фурамаг, виявлено не було. Але серед тих, хто отримував фурадонін, статистично вірогідно збільшилась кількість повторних епізодів ІСШ, що свідчило про нестійкий ефект застосування цього препарату.

Усі зазначені препарати є похідними однієї групи, але мали відмінність щодо стійкості отриманого ефекту, тобто за віддаленим результатом лікування. Крім того, більшість жінок (83 %), в яких спостерігався рецидив ІСШ, мали гінекологічні скарги, що повторно виникали. Такі дані, на наш погляд, обумовлені тим, що антибактеріальна ефективність застосованих препаратів є високою та достатньою для ліквідації ІСШ. Однак протимікробний спектр дії молекул відрізняється [4]. Відомо, що протимікробний спектр Макмірору значно ширший, внаслідок чого можна очікувати не лише лік-

відації причинного уропатогену, а й нормалізації вагінальної флори [5]. Макмірор діє на найпростіші, гриби роду *Candida* та грампозитивну флору, що супроводжує дисбіозу. Це слід брати до уваги, коли проводиться вибір емпіричного препарату при неускладненій ІСШ. Якщо цистит виникає на фоні гінекологічних скарг і не підтверджується наявність захворювання, що передається статевим шляхом, очевидно, перевагу серед похідних нітрофурану слід віддавати саме Макмірору.

Імплементацию європейського досвіду та настанов Європейської асоціації урологів щодо лікування ІСШ у належну практику, безумовно, слід проводити на фоні тих терапевтичних можливостей і традиційно набутого локального досвіду, що мають українські фахівці.

Висновок

Слід відзначити, що досвід гінекологічної практики в межах рекомендацій Європейської асоціації урологів із лікування ІСШ дозволяє розглядати Макмірор як препарат першого ряду в емпіричній терапії у пацієнток, у яких розвинувся цистит на фоні гінекологічних скарг і, можливо, в період становлення та згасання генеративних функцій.

Конфлікт інтересів: автор не представляла інтереси компаній, які є виробниками препаратів, що згадуються в поданому матеріалі.

Рецензенти: рецензент — зав. кафедри нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика, д.м.н., проф. Д.Д. Іванов; інформація про другого рецензента є закритою.

Список літератури

1. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on Urological Infections // European Association of Urology. — 2013.
2. Керівництво з урологічних інфекцій. Оновлені в 2014 році розділи. Європейська асоціація урологів // Почки. — 2014. — № 3(9). — С. 47-51.
3. Європейська асоціація урологів, 2015. Настанови щодо урологічних інфекцій // Почки. — 2015. — № 3(13). — С. 23-39.
4. Домбровский Я.А., Иванов Д.Д. Применение нифуратела в терапии инфекций мочевых путей // Почки. — 2014. — № 4(10). — С. 21-24.
5. Иванова М.Д., Домбровский Я.А. Применение нифуратела в терапии инфекций мочевой системы у гинекологических больных // Почки. — 2015. — № 1(8). — С. 68-71.

Отримано 05.06.15,
надійшла в переробленому варіанті 11.06.15,
прийнята до публікації 12.06.15 ■

УДК 616.61-615.017

БОБИЕВА Н.Х., ГАДОЕВ С.Х., ХОКИМОВ Д.М.

Кафедра внутренних болезней № 3 Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ И РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПОЧЕК В ПРАКТИКЕ НЕФРОЛОГА

Актуальность

В патогенезе заболеваний почек, в частности пиелонефритов и гломерулонефритов, немаловажная роль принадлежит нарушениям микроциркуляции, которые отражают динамику развития патологического процесса, а также влияют на эффективность лечения. Для нормализации функции почек немаловажной целью являются обеспечение полноценного кровообращения, достаточное энергообеспечение и снабжение кислородом их тканей. Именно на уровне сосудов микроциркуляторного русла происходит транскапиллярный обмен кислорода, углекислого газа, продуктов метаболизма, ионов и биологически активных веществ. Обеспечение данных процессов прежде всего зависит от структуры и количества микрососудов, их реакции на изменяющиеся потребности тканей почек в энергообеспечении, а также от реологических свойств крови и ее тромбогенного потенциала. На фоне интоксикации и выраженных микроциркуляторных нарушений происходят значительные изменения форменных элементов крови. Повышение адгезивно-агрегационных функций лейкоцитов и тромбоцитов приводит к нарушению целостности эндотелия сосудов и активизирует процесс свертывания крови, что зачастую приводит к микро- и макротромбообразованию. Все вышеуказанное способствует снижению тканевой перфузии, а в случае вовлечения в процесс множественных сосудистых очагов потенциально приведет не только к почечной, но и в целом к полиорганной недостаточности.

В связи с этим следует отметить, что важное терапевтическое значение при ведении больных с заболеваниями почек должны иметь препараты, способствующие улучшению перфузии тканей и реологических свойств крови.

Цель: исследование клинической эффективности и оценка протекторного эффекта препарата Латрен, его влияния на почечную гемодинамику и показатели свертывающей системы крови у больных с острыми и хроническими гломерулонефритами, а также хроническим пиелонефритом с симптоматической гипертензией.

Материалы и методы исследования

Исследовательская работа выполнена на базе нефрологического отделения Национального медицинского центра Республики Таджикистан. Произведен ретроспективный анализ историй болезней за период 2013–2014 гг. 56 пациентов в возрасте от 16 до 55 лет с острым и хроническим гломерулонефритом, а также с хроническим пиелонефритом с симптоматической гипертензией. Критерием отбора больных являлось наличие у них гипертензии, нефротического синдрома, мочевого синдрома, а также состояние свертывающей системы крови. Критерием исключения было наличие нарушения функции почек различных стадий.

Пациенты разделены поровну на контрольную и основную группы. Из 28 (50 %) пациентов контрольной группы женщин было 16 (57,1 %) и мужчин — 12 (42,9 %), а основная группа состояла из 18 (64,3 %) женщин и 10 (35,7 %) мужчин.

Для оценки состояния больных и эффективности реологической терапии использованы следующие методы исследования: динамическое наблюдение и регистрация показателей кровообращения (АД, ЧСС, ЦВД, ЭКГ); коагулограмма (тромбиновое и протромбиновое время, тромботест). Больше всего акцент делался на контроль свертывающей системы и уровня электролитов крови.

Больные основной группы получали в дополнение к стандартной терапии препарат Латрен 200 мл внутривенно в сутки в течение 5–10 дней, контрольная группа — обычную стандартную патогенетическую терапию.

Латрен — комплексный инфузионный раствор, содержащий пентоксифиллин и имеющий сбалан-

Адреса для переписки с авторами:

Бобиева Нигина Худодагиевна

E-mail: nbobieva75@mail.ru

Хокимов Джамшед Манзаралиевич

E-mail: xokimov@uf.ua

© Бобиева Н.Х., Гадоев С.Х., Хокимов Д.М., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Таблиця 1. Динаміка показателів системи гомеостазу і концентрації електролітів плазми крові

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	Исходные данные	Данные при выписке	Исходные данные	Данные при выписке
Протромбиновый индекс, %	91,30 ± 7,82	89,80 ± 5,61	91,80 ± 7,45	82,8 ± 8,1
Фибриноген плазмы, г/л	7,4 ± 2,6	6,5 ± 1,2	7,9 ± 1,8	4,7 ± 0,2
Тромботест	III	IV	III	IV
Na ⁺ , ммоль/л	140 ± 2	141 ± 3	139 ± 3	142 ± 3
K ⁺ , ммоль/л	3,50 ± 0,55	3,50 ± 0,95	3,5 ± 0,2	4,20 ± 0,49
Время свертывания крови по Сухареву	1'50"–4'40"	1'55"–4'40"	1'50"–4'30"	2'10"–5'20"

сированный электролитный состав (раствор Рингера лактат). Активным компонентом препарата является пентоксифиллин из группы периферических вазодилататоров из серии пуриновых производных, который улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию в целом. Более 90 % принятой дозы препарата выделяется через почки.

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики. Для обработки данных были использованы программы Microsoft Office Excel, MS Excel пакета MS Office 2007.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что на фоне лечения у больных, получавших комплексное лекарственное средство Латрен, т.е. в основной группе, отмечена лучшая динамика клинических проявлений: улучшение состояния наступало на 3–и — 5-е сутки, заметно стабилизировалось артериальное давление, улучшились показатели свертывающей системы, а также нормализовался электролитный баланс крови. Препарат оказывает сосудорасширяющее действие и улучшает снабжение тканей кислородом, снижает общее сосудистое сопротивление, повышает систолический и минутный объем сердца, не влияя на частоту сердечных сокращений. Признаками улучшения реологических характеристик крови являются: снижение вязкости крови, уменьшение агрегации тромбоцитов и их дезагрегация, повышение эластичности эритроцитов, снижение повышенной концентрации фибриногена в плазме, усиление фибринолиза и улучшение микроциркуляции в почках.

Результаты исследования показывают положительную динамику системы гомеостазу и концентрации электролитов в крови в основной группе (табл. 1). В этом исследовании не получены достоверные отличия в группах, тем не менее тенденция прослеживается достаточно однонаправленно.

Так, разность протромбинового индекса между основной и контрольной группами составила ± 4,64 %; фибриноген плазмы превалирует на 2,5 г/л; время свертывания крови по Сухареву также показывает значительное улучшение реологических свойств крови в основной группе после лечения.

Латрен имеет хорошую переносимость, побочные и аллергические эффекты отсутствовали. Препарат оказывает регулирующее влияние на свертываемость крови за счет угнетения вазоконстрикции в микроциркуляторном русле, способствует повышению уровня фибриногена и тромбина плазмы, стимуляции фибринолиза, повышению концентрации тканевого активатора плазминогена. Благодаря наличию сбалансированного раствора электролитов, который дополнительно улучшает реологические свойства крови и нормализует электролитный состав плазмы, Латрен оказывает выраженное действие на микроциркуляцию, обеспечивает способность отдавать кислород тканям в ишемизированных зонах почки.

Выводы

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что применение препарата Латрен у больных на фоне стандартной терапии приводит к снижению агрегации тромбоцитов, улучшению реологических свойств крови, которые способствуют увеличению объемной скорости кровотока в микрососудах, и впоследствии приводит к нормализации и оптимизации нарушений при заболеваниях почек.

Влияние на воспалительные реакции и нарушения сосудистой сети в патогенезе заболеваний почек делает применение Латрена средством коррекции. Комплексный анализ влияния Латрена на гемодинамику и почечную микроциркуляцию дает основание рекомендовать данный препарат для лечения пациентов с гипертензией на фоне почечной патологии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Рецензент: Ахунова Н.Т., зав. кафедрой терапии ГОУ ИПОвСЗ, к.м.н., доцент.

Список литературы

1. Тареева И.Е. (ред.) *Нефрология: Практическое руководство*. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина. — 2000. — 688 с.
2. Рябов С.И., Ракитянская И.А. (ред.) *Нефрология: Руководство для врачей: В 2 т. — Том 1. Заболевания почек*. — СПб.: СпецЛит. — 2013. — 767 с.
3. Окорочков А.Н. *Лечение болезней внутренних органов: Руководство*. — Т. 2. — М.: Мед. лит., 2006. — 608 с.

Получено 14.05.15 ■

ПОДПИСКА — 2015

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом
С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ



ЖУРНАЛ «ПОЧКИ»

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
68277

Включен в наукометрические базы данных
Index Copernicus International, РИНЦ, Science Index, Google Scholar,
«Джерело», Academic Resource Index (Research Bible)



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.

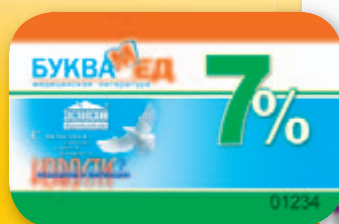


ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
**Иванов
Дмитрий Дмитриевич**

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

Мистецтво ефективних антибіотиків

Левофлоксацин — 500 мг
Орнідазол — 1000 мг

• Найширший спектр дії

• 1 введення на добу

• Універсальний для лікування
і профілактики

• Ефективний при мікст-інфекції
як монотерапія

• Вирішує проблему вибору
при емпіричному призначенні
АБ-терапії

 ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



УДК 616.64/.69-002.12-022-08-059:615.33

ПАСЕЧНИКОВ С.П.^{1,2}, НАШЕДА С.В.²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

²ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ТРИХОМОНАДНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПРЕПАРАТОМ ГРАНДАЗОЛ

Резюме. В статье представлены результаты исследований клинической и микробиологической эффективности препарата Грандазол в комплексной терапии воспалительных заболеваний мужских половых органов трихомонадно-бактериальной этиологии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания мужских половых органов, урогенитальный трихомониаз, инфекции, передающиеся половым путем, Грандазол.

Инфекционно-воспалительные заболевания урологии и вопросы их лечения и профилактики представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. Это связано с их распространенностью, частым рецидивированием, социально-экономической и репродуктивной значимостью, а также с прогрессирующим ростом резистентности микроорганизмов к антибиотикам [1].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии и патогенеза, во внедрении новых методов диагностики и лечения, в когорте урологических заболеваний одно из основных мест занимают воспалительные заболевания мужских половых органов (ВЗМПО).

С каждым годом наблюдается все большая распространенность ВЗМПО, поэтому лечение этой патологии в настоящее время приобретает особую актуальность [2].

Этиологическим фактором ВЗМПО является как неспецифическая микрофлора, так и возбудители инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

На сегодняшний день ИППП приобрели в Украине эпидемический характер. Этому способствует ряд причин: низкий уровень половой культуры населения; широкая либерализация сексуальных отношений; раннее начало половой жизни при недостаточной информированности о средствах контрацепции; низкий уровень финансовой обеспеченности; недостаточное и несбалансированное питание; экологически неблагоприятные условия; наследственные и ятрогенные нарушения местного и системного имму-

нитета; интенсивные миграционные процессы; снижение качества и эффективности профилактической и лечебной работы медицинских учреждений вследствие недостаточного финансирования; сложность диагностики; изменение спектра микрофлоры и увеличение количества штаммов микроорганизмов, сохранивших свои патогенные свойства после неполноценного, неадекватного лечения; бессимптомное или малосимптомное течение данного заболевания; отсутствие иммунитета после выздоровления [3, 8, 16, 17].

Урогенитальный трихомониаз (УТ) — широко распространенная ИППП, возбудителем которой является *Trichomonas vaginalis* — простейший одноклеточный микроорганизм, приспособившийся в процессе эволюции к паразитированию в органах мочеполовой системы человека [20]. Трихомониаз является распространенным заболеванием и занимает первое место среди заболеваний, передающихся половым путем [4]. В мировую базу данных поступают сообщения о 170–200 миллионах случаев трихомониаза ежегодно [5–8]. Частота инфицирования в развитых странах составляет 2–10 %, а в развивающихся странах — 15–40 %. Среди больных со смешанной урогенитальной инфекцией носители трихомонад составляют 40–50 %, при этом в 50 % случаев за-

Адрес для переписки с авторами:

Нашеда Сергей Васильевич

E-mail: inflam@ukr.net

© Пасечников С.П., Нашеда С.В., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

болевание протекает бессимптомно. Необходимо учитывать, что трихомонадоносительство приводит к эпидемиологическому распространению возбудителей среди половых партнеров [3, 9, 10].

В Украине официальный показатель заболеваемости УТ составляет 1263,7 случая на 100 000 населения, реальный же показатель в 5 раз выше и составляет порядка 6 % всего населения или 12 % сексуально активного населения репродуктивного возраста [11].

Трихомонадная инфекция является причиной возникновения ВЗМПО у 23–40 % пациентов, соответственно, будучи распространенным заболеванием, влияет на состояние репродуктивной функции населения и на демографическую ситуацию [12, 18]. Одна из особенностей *Trichomonas vaginalis* — их исключительная способность к ассоциации с другими возбудителями ИППП, поэтому УТ довольно часто протекает в составе микст-инфекции (вместе с хламидийной, уреаплазменной, микоплазменной инфекциями и гонореей), что затрудняет его лечение и способствует возникновению посттрихомонадных осложнений. Часто трихомонады выполняют функцию резервуаров, сохраняя этих возбудителей в неизменном виде (эндоцитобиоз), а некоторые из них внутри *Trichomonas vaginalis* даже активно размножаются [13–15].

Trichomonas vaginalis поражает мочеиспускательный канал, семенные пузырьки, предстательную железу. УТ влечет за собой следующие осложнения у мужчин: баланит, баланопостит, уретрит, парауретрит, куперит, эпидидимит, простатит, везикулит, цистит [19].

Сложность клинико-лабораторной диагностики бактериальной инфекции заключается в наличии одновременно 2–3 и более патогенных возбудителей. Также определенная трудность выявления заболевания у мужчин связана с особенностями строения половой системы. При трихомонадном поражении простатического отдела уретры и предстательной железы за счет барьерной функции мембранозного сфинктера не всегда получается выявить возбудителя в экскретах [24].

Что касается морфологии трихомонад, то увеличилось количество их атипичных форм. Эти формы обладают малой подвижностью и имеют амeboидную или шаровидную форму, что затрудняет бактериоскопическую диагностику.

Частое отсутствие патогномичных клинических проявлений урогенитального трихомониаза, его течение с минимальными клиническими проявлениями ставят лабораторные методы в основу диагностики заболевания. В литературе содержатся самые разные суждения в отношении методов диагностики, что в известной степени дезориентирует практического врача. Выбор методов исследования при определении инфекций, передающихся половым путем, зависит от большого

количества факторов: анамнестических данных, результатов осмотра, предварительных исследований (нативный мазок), перечня лабораторных исследований, проводимых в клинике, их стоимости, материальных возможностей пациента. Таким образом, выбор методов, алгоритм обследований должны не только соответствовать действующей нормативной базе (протоколы, стандарты), но и быть индивидуальными для каждого пациента. На качество диагностического процесса, безусловно, влияет подготовка пациента и техника забора материала.

Для того чтобы получить более надежные данные, необходимо придерживаться следующих правил:

— отрицательный результат любого исследования не исключает наличия трихомонад;

— исследование полученного материала следует проводить одновременно всеми доступными методами;

— для оценки нужно использовать не только уретральное отделяемое и секрет предстательной железы, но и осадок свежесобранной мочи, секрет бульбоуретральных желез, сперму [18, 21].

Сложность лечения ВЗМПО связана с высокой вирулентностью и устойчивостью возбудителей заболеваний к применяемым в урологической практике антибактериальным препаратам, с упорным течением болезни, ослаблением защитных сил макроорганизма.

При назначении базовой терапии для лечения возбудителей ИППП необходимо учитывать рекомендации ВОЗ по критериям выбора антибактериального препарата [22, 23]. Требования предусматривают:

- высокую эффективность;
- низкую токсичность и хорошую переносимость;
- медленное развитие устойчивости возбудителя к применяемым лекарственным средствам;
- возможность снижения кратности приема;
- возможность перорального приема.

Качество эффективной и своевременной терапии при трихомониазе во многом влияет на распространение, течение и прогноз заболевания. Успех лечения зависит от правильного индивидуального подбора лекарственного средства, его фармакокинетики и фармакодинамики. Неэффективность терапии часто связана с несоблюдением рекомендованного режима лечения или реинфекцией.

При комплексном лечении ВЗМПО рационально использование антибактериальных препаратов с широким спектром действия. С учетом широкого спектра возможных возбудителей, в структуру которых, как правило, входят анаэробные микробы, склонности *Trichomonas vaginalis* к эндоцитобиозу схемы лечения с включением антибиотиков и имидазолов являются наиболее

рациональными и апробированными, особенно в острый и подострый период болезни. В эти схемы включаются два, иногда больше отдельных препарата. Появившиеся в последние годы комбинированные антибактериальные средства позволяют проводить лечение одним препаратом, что улучшает комплаентность пациентов, значительно повышает эффективность лечения, снижает лекарственную нагрузку на организм [13].

Указанными свойствами обладает комбинированный антибактериальный препарат Грандазол, который содержит активные вещества: левофлоксацин (2,5 мг/мл) + орнидазол (5 мг/мл). Выпускается во флаконах по 100 мл (250 мг левофлоксацина + 500 мг орнидазола) и 200 мл (500 мг левофлоксацина + 1000 мг орнидазола); в таблетках (250 мг левофлоксацина + 500 мг орнидазола).

Наличие разных форм выпуска препарата Грандазол позволяет использовать в остром периоде заболевания инфузионный (внутривенный) путь введения, что обеспечивает 100% биодоступность и высокую концентрацию действующего вещества в плазме крови в кратчайшие сроки, с дальнейшим переводом пациента на пероральный прием без коррекции дозы [27].

Левофлоксацин — антибиотик, принадлежащий к группе фторхинолонов. Фторхинолоны принципиально отличаются от других антимикробных препаратов по механизму действия. Их бактерицидный эффект обусловлен ингибированием двух жизненно важных ферментов микробной клетки — ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, что приводит к нарушению синтеза бактериальной ДНК. Левофлоксацин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенов, включая штаммы, резистентные к пенициллинам, цефалоспорином и аминогликозидам. Преимущества левофлоксацина: прием один раз в сутки; благоприятная фармакокинетика; высокий уровень проникновения в ткани предстательной железы; хорошая биодоступность; сходные фармакокинетические параметры при пероральном и парентеральном приеме; хороший профиль безопасности; высокая активность в отношении возбудителей ИППП (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*) [25, 26].

Орнидазол — синтетический препарат группы нитроимидазола с антибактериальным (антианаэробным) и противопротозойным действием. Противотрихомонадная активность его обусловлена наличием в молекуле нитрогруппы. Нитро-радикал способен расщеплять нити ДНК трихомонадной клетки. Эффект возникает быстро. Клеточное деление и подвижность клетки прекращаются в течение 1 часа, а сама клетка погибает в течение 8 часов [22].

Спектр действия Грандазола соответствует входящим в его состав орнидазолу и левофлок-

сацину: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *H.influenzae*, *Legionella* spp., *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Shigella* spp., *N.gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, а также *Trichomonas vaginalis* и др.

Цель работы: изучить эффективность, безопасность и переносимость препарата Грандазол (производства Юрия-Фарм), а также его влияние на клиническое течение и лабораторные показатели при лечении ВЗМПО трихомонадно-бактериальной этиологии.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 37 мужчин в возрасте от 19 до 54 лет (средний возраст — $34,1 \pm 2,5$ года) с ВЗМПО, обусловленными УТ. В исследование были включены мужчины, ранее не принимавшие противопротозойные препараты и не принимавшие препараты из группы фторхинолонов в течение предшествующих 30 суток. Также учитывалась чувствительность условно-патогенной микрофлоры к левофлоксацину. Клинические проявления заболевания и лабораторные показатели регистрировали до лечения, а также через 3–5, 7–10 дней от начала лечения и через 1 месяц после лечения.

Диагноз УТ устанавливался на основании анамнеза, клинической картины заболевания, а также лабораторных данных. Лабораторную диагностику трихомониаза и бактериальной обремененности проводили с помощью:

- бактериоскопии соскоба с уретры;
- бактериоскопии секрета предстательной железы;
- молекулярно-биологического метода (полимеразная цепная реакция — ПЦР) исследования уретрального отделяемого и секрета предстательной железы на *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*;
- культурального исследования уретрального отделяемого и секрета предстательной железы на *Trichomonas vaginalis*;
- бактериологического исследования уретрального отделяемого и секрета предстательной железы на условно-патогенную микрофлору.

Также проводили общеклиническое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, глюкоза крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ).

Всем пациентам выполнялось УЗИ почек, мочевого пузыря, предстательной железы, органов мошонки (при необходимости).

Мужчины с установленным диагнозом ВЗМПО трихомонадно-бактериальной этиологии, их по-

ловые партнеры (при согласии пациента) были информированы о характере и особенностях течения заболевания. Всем половым партнерам также было рекомендовано обследование и лечение. Были даны следующие рекомендации: во время лечения исключить половые контакты, использовать барьерные методы контрацепции при половых контактах вплоть до констатации выздоровления обоих партнеров. К полному излечению мы относили клиническое и этиологическое выздоровление.

Результаты исследования

По данным наших исследований, трихомоназ как моноинфекция встречался только у 8,1 % больных, а его смешанные формы в ассоциации с другими инфекциями — у 91,9 % пациентов.

Спектр возбудителей инфекций, передающихся половым путем, был следующим: *T.vaginalis* — 19 (51,3 %), *T.vaginalis* + *Mycoplasma* spp. — 3 (8,1 %), *T.vaginalis* + *Neiseria* spp. — 2 (5,4 %), *T.vaginalis* + *C.trachomatis* — 6 (16,3 %), *T.vaginalis* + *U.urealyticum* — 3 (8,1 %), *T.vaginalis* + *U.urealyticum* + *C.trachomatis* — 2 (5,4 %), *T.vaginalis* + *C.trachomatis* + *Mycoplasma* spp. — 1 (2,7 %), *T.vaginalis* + *U.urealyticum* + *Mycoplasma* spp. — 1 (2,7 %).

Следует отметить высокую частоту выделения *T.vaginalis* в ассоциации с *C.trachomatis* по сравнению с ассоциацией с другими возбудителями. Эту особенность можно рассматривать как возможный признак симбиоза указанных микроорганизмов. Полученные результаты указывают на эффективность и необходимость проведения комплексных лабораторных исследований при скрининге ИППП.

При культуральном обследовании на условно-патогенную микрофлору были выявлены следующие возбудители: *Staphylococcus* spp. — 11 (28,2 %), *Esherichia coli* — 9 (23,1 %), *Enterococcus* spp. — 9 (23,1 %), *Streptococcus* spp. — 3 (7,7 %), *Proteus* spp. — 2 (5,1 %), *Klebsiella* spp. — 2 (5,1 %), *Enterobacter* spp. — 2 (5,1 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 1 (2,6 %).

У 5 (13,5 %) пациентов выявлено культуральным методом два возбудителя, у 3 (8,1 %) мужчин условно-патогенная микрофлора в клинически значимой концентрации не определялась.

Анализ результатов применения комбинированного антибактериального препарата Грандазол в комплексном лечении ВЗМПО через месяц после завершения курса показал следующие результаты (табл. 1, 2).

Под хорошим клиническим эффектом подразумевалось полное устранение симптомов и признаков заболевания. Уменьшение симптомов заболевания и интенсивности жалоб интерпретировалось нами как частичная клиническая эффективность. Под отсутствием эффекта под-

Таблица 1. Клиническая эффективность лечения препаратом Грандазол больных ВЗМПО

Эффективность	Количество больных, абс.	Количество больных, %
Хорошая	34	91,9
Частичная	2	5,4
Отсутствует	1	2,7
Всего	37	100,0

Таблица 2. Бактериологическая эффективность лечения препаратом Грандазол больных ВЗМПО трихомонадно-бактериальной этиологии

Вид возбудителя	Количество штаммов	Бактериологический результат, абс. количество (%)		
		Эрадикация возбудителя	Замена возбудителя	Сохранение возбудителя
<i>Staphylococcus</i> spp.	11	10 (90,9)	1 (2,6)	—
<i>Esherichia coli</i>	9	8 (88,9)	—	1 (2,6)
<i>Enterococcus</i> spp.	9	8 (88,9)	—	1 (2,6)
<i>Streptococcus</i> spp.	3	3 (100)	—	—
<i>Proteus</i> spp.	2	2 (100)	—	—
<i>Klebsiella</i> spp.	2	2 (100)	—	—
<i>Enterobacter</i> spp.	2	2 (100)	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1 (100)	—	—
Всего	39	36 (92,3)	1 (2,6)	2 (5,1)

разумевалось полное сохранение клинических проявлений. Отсутствие клинического результата отметил один пациент, у которого при контрольном лабораторном исследовании были обнаружены атипичные формы трихомонад и повторно высеялась *Esherichia coli*.

При динамике стихания клинических симптомов отмечено, что на фоне лечения достаточно быстро купируются основные проявления инфекции. Этот факт позволил нам уже на 4–5-е сутки лечения перевести пациента на пероральный прием препарата, снизить сроки пребывания больного в стационаре и продолжать лечение в амбулаторных условиях без коррекции дозы.

Препарат Грандазол имел выраженный положительный эффект относительно условно-патогенных возбудителей у 92,3 % больных. Нечувствительными оказались по одному штамму *Esherichia coli* и *Enterococcus*. Также в одном случае произошла замена возбудителя: *Staphylococcus*

на *Escherichia coli*. При контрольных обследованиях через 1 месяц после проведенного лечения *Trichomonas vaginalis* обнаружена у 3 (8,1 %) пациентов.

Кроме результатов клинико-лабораторных исследований, учитывали любые неблагоприятные явления, которые возникли с момента начала лечения.

Побочные эффекты лечения со стороны пищеварительного тракта наблюдались в виде тошноты у 4 (10,8 %) больных, металлического привкуса во рту — у 1 (2,7 %) мужчины, послабления стула — у 2 (5,4 %) пациентов. У двух пациентов после курса лечения отмечалось транзиторное умеренное повышение печеночных трансаминаз. Незначительные побочные эффекты, возникшие у некоторых пациентов во время лечения, не требовали отмены препарата.

Выводы

Применение препарата Грандазол для лечения больных ВЗМПО трихомонадно-бактериальной этиологии показало клиническую эффективность 91,9 %.

Бактериологическая эффективность Грандазола в отношении условно-патогенных возбудителей составила 92,3 %, в отношении *Trichomonas vaginalis* — 91,9 %.

Грандазол хорошо переносят больные, он не вызывает серьезных побочных реакций и изменений лабораторных показателей, удобен в приеме (один раз в сутки), подходит для использования в виде ступенчатой терапии.

Высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность Грандазола в комплексном лечении ВЗМПО трихомонадно-бактериальной этиологии позволяют рекомендовать указанный препарат к использованию в клинической практике.

Конфликт интересов: не заявлен.

Рецензент: информация скрыта.

Список литературы

1. Перепанова Т.С., Палагин И.С. Актуальные вопросы терапии и профилактики урологических инфекций, стандарты и рекомендации по ведению пациентов с урологическими инфекциями // *Вестник практического врача*. — 2014. — № 3. — С. 14-17.
2. Гурженко Ю.Н., Бойко А.И., Козут Ю.Я., Красовский В.М. Исследование эффективности препарата Ломадей в комплексном лечении воспалительных заболеваний мужских половых органов // *Здоровье мужчины*. — 2012. — № 1. — С. 77-82.
3. Мельников С.Н. Лечение хронических воспалительных заболеваний половых органов трихомонадно-бактериальной этиологии // *Здоровье мужчины*. — 2013. — № 1. — С. 162-163.
4. Дюдин А.Д. Эффективность, переносимость и комплаентность применения секнидазола в комплексном лечении больных урогенитальным трихомониазом / А.Д. Дюдин, Н.Н. Полион, И.А. Бюбюк, В.В. Горбун-

цов, Д.Г. Башмаков // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. — 2013. — № 3 (50). — С. 144-148.

5. Горпинченко И.И. Терапия метронидазол-резистентного трихомониаза комбинацией ципрофлоксацина и тинидазола / И.И. Горпинченко, М.Г. Романюк, А.М. Корниенко [и др.] // *Здоровье мужчины*. — 2014. — № 1. — С. 95-98.

6. Гоцуляк О.Л. Урогенитальный хламидиоз, ассоциированный с трихомониазом // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — № 1 (205) — С. 15-17.

7. Коган Б.Г. Урогенитальный трихомониаз: новое решение старой проблемы // *Здоров'я України*. — 2008. — № 11 (192) — С. 68.

8. Горпинченко И.И. Исследование эффективности применения препарата Орнизол у больных с хроническим урогенитальным трихомониазом / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко // *Здоровье мужчины*. — 2010. — № 3. — С. 198-200.

9. United Kingdom national guideline on the management of *Trichomonas vaginalis* (2007). Available from: <http://www.bashh.org/documents/87/87.pdf>

10. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59 (RR-12): 1-10.

11. Корнацька А.Г., Вовк І.Б., Чубей Г.В. Запальні захворювання органів малого таза, спричинені інфекціями, що передаються статевим шляхом // *Здоров'я України*. — 2012. — № 4 (8). — С. 38-39.

12. Клименко Б.В. Трихомониаз. — М.: Медицина, 1987. — 158 с.

13. Леонтьев И.Г. Современные комбинированные препараты при лечении урогенитального трихомониаза и ассоциированных уретрогенных инфекций у мужчин / И.Г. Леонтьев, Д.И. Леонтьев // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2013. — № 3. — С. 63-68.

14. Молочков В.А. Урогенитальный трихомониаз, ассоциированные уретрогенные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2000. — № 3. — С. 48-56.

15. Кубанова А.А. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами / А.А. Кубанова, М.Р. Рахматулина // *Вестник дерматолога и венеролога*. — 2009. — № 3. — С. 78-82.

16. Герасимова Т.В. Комбинированная терапия трихомонадной урогенитальной инфекции / Т.В. Герасимова, Е.Н. Гопчук // *Здоровье женщины*. — 2012. — № 10 (76). — С. 136-138.

17. Пасечников С.П. Оценка эффективности препарата Орципол в лечении хронических воспалительных заболеваний мужских половых органов трихомонадно-бактериальной этиологии / С.П. Пасечников, С.В. Нашеда // *Здоровье мужчины*. — 2014. — № 4. — С. 116-119.

18. Каденко О.А., Болотюк М.В. Сравнительная характеристика эффективности методов лабораторной диагностики урогенитального трихомониаза (собственные исследования) // *Журнал дерматовенерології та косметології ім. М.О. Торсуєва*. — 2012. — № 1-2. — С. 86-94.

19. Кубанова А.А. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальные инфекции. Клинические рекомендации / А.А. Кубанова, А.Л. Балувев, М.И. Глузмин, Н.П. Евстигнеева, Д.В. Заславский [и др.]. — М.: Деловой экспресс, 2012. — 111 с.

20. Рыжих П.Г. К вопросу о лабораторной диагностике урогенитального трихомониаза с учетом концентрации *Trichomonas vaginalis* в биологическом материале / П.Г. Рыжих, А.Е. Гуцин // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2013. — № 5. — С. 44-48.

21. Дерматовенерология: Учебное пособие / Под ред. В.П. Федотова, А.Д. Дюдина, В.И. Степаненко. — Изд. 2-е, рус. — Днепрпетровск; Киев: Изд. Свидлер А.Л., 2011. — 652 с.

22. Коган Б.Г., Гордеева Г.Д. Роль комбинированных антибактериальных средств в комплексном лечении вос-

палительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии // *Здоровье женщины*. — 2014. — № 5. — С. 86-90.

23. Миронюк І.С. Урогенітальний мікоплазмоз, викликаний *Mycoplasma genitalium*: погляд на питання в лікуванні в практиці лікаря // *Здоров'я України*. — 2015. — № 2 (3). — С. 14-15.

24. Беднова В.Н., Погорельский Л.В., Васильев М.М. и др. Тактика обследования и терапии больных инфекционными урогенитальными заболеваниями, осложненными дисбактериозом (пособие для врачей). — М.: Медицина, 1996. — С. 14-32.

25. Малей М. Лечение инфекций мочевых путей: фокус на фторхинолоны // *Медицинские аспекты здоровья мужчины*. — 2015. — № 2 (17). — С. 27-31.

26. Рахматулина М.Р. Урогенитальные инфекции в урологии / М.Р. Рахматулина, Т.С. Перепанова, В.А. Божедомов // *Эффективная фармакотерапия (урология и нефрология)*. — 2013. — № 2 (16). — С. 2-10.

27. Нетяженко В.З. Неінтенсивна інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини / В.З. Нетяженко, О.А. Галушко // *Український хіміотерапевтичний журнал*. — 2012. — № 3 (26). — С. 164-167.

Получено 08.06.15 ■

Пасечніков С.П.^{1,2}, Нашеда С.В.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Pasechnikov S.P.^{1,2}, Nasheda S.V.²

¹National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv

²State Institution «Institute of Urology of National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЧОЛОВІЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ТРИХОМОНАДНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ПРЕПАРАТОМ ГРАНДАЗОЛ

Резюме. У статті наведено результати досліджень клінічної та мікробіологічної ефективності препарату Грандазол у комплексній терапії запальних захворювань чоловічих статевих органів трихомонадно-бактеріальної етіології.

Ключові слова: запальні захворювання чоловічих статевих органів, урогенітальний трихомоніаз, інфекції, що передаються статевим шляхом, Грандазол.

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT FOR INFLAMMATORY DISORDERS OF MALE GENITAL ORGANS OF TRICHOMONAL BACTERIAL ORIGIN USING GRANDAZOL

Summary. The article presents the results of studying clinical and microbiological efficacy of Grandazol in the comprehensive treatment for inflammatory disorders of male genital organs of trichomonal bacterial origin.

Key words: inflammatory disorders of male genital organs, urogenital trichomoniasis, sexually-transmitted infections, Grandazol.

УДК 616.5-002.151:616.61+577.17.049]-092



БЕВЗЕНКО Т.Б.

ГУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД,
г. Киев

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИСТЕМНОМ ВАСКУЛИТЕ: СВЯЗЬ С НЕФРОТОКСИЧНЫМИ МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

Резюме. В эксперименте на крысах с моделью системного васкулита показано, что экзогенная нагрузка на организм таких нефротоксичных микроэлементов, как кадмий, литий и молибден, оказывает воздействие на интегральные морфологические показатели поражения структур почек, в частности, в 6,7 раза учащаются случаи утолщения базальной мембраны капсулы Шумлянского, на 63 % увеличивается тяжесть пролиферации эндотелия артериол и на 21 % — дистрофических (атрофических) изменений канальцев.

Ключевые слова: васкулит системный, эксперимент, животные, почки, морфология, нефротоксичные микроэлементы.

Введение

Существует четкая связь широкого распространения системных васкулитов (СВ) в определенных регионах со степенью загрязнения окружающей среды [2, 9]. Высокое содержание в атмосфере, грунте и питьевой воде токсичных металлов увеличивает число случаев СВ [11], а неблагоприятная экологическая ситуация является важным фактором риска развития почечной патологии при СВ, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [14]. Необходимо отметить, что вредные составляющие окружающей среды повышают темпы прогрессирования любой хронической болезни почек [13, 17].

Почки считаются основной точкой приложения для отрицательного экологического воздействия на организм кадмия (Cd), лития (Li) и молибдена (Mo) [3, 7, 10, 15]. Повышение уровня ксенобиотиков в окружающей среде (воздух, почва, вода) ведет к накоплению в почках людей токсичного Cd [6], что сопровождается усиленным выведением этого микроэлемента (МЭ) с мочой, и меньшей по сравнению с популяцией людей в других регионах скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [16]. Y. Kim и В.К. Lee [8] сопоставили СКФ с показателями в крови Cd. Регрессивный анализ позволил высказать гипотезу о нефротоксическом действии этого МЭ, содержащегося в окружающей среде.

Для того чтобы конкретизировать характер повреждений отдельных почечных структур под повышен-

ным экзогенным воздействием нефротоксичных МЭ (Cd, Li, Mo) у больных СВ показаны соответствующие экспериментальные исследования на животных. Этот факт стал целью данной работы.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 49 животных (нелинейных крысах-самцах с массой ~250 г), распределенных на две группы — контрольную (24 особи) и основную (25). Еще одну контрольную группу составили 10 интактных крыс. СВ с поражением почек моделировали путем трехкратного введения крысам в корень хвоста (по 5 мг/кг массы животного) полного адьюванта Фрейнда с почечным антигеном (раствор лиофилизированного водно-солевого экстракта коры почек) и раствором селезеночной дезоксирибонуклеиновой кислоты крупного рогатого скота, а также в течение трех дней внутрибрюшного введения азида натрия (по 2 мг/кг). Через 14 дней после начала эксперимента однократное введение адьюванта Фрейнда и азида натрия повторяли, но дозу их уменьшали вдвое, а спустя

Адрес для переписки с автором:

Бевзенко Татьяна Борисовна

E-mail: tanya.bevzenko@gmail.com

© Бевзенко Т.Б., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

еще 7 дней дозу снижали еще вдвое по сравнению со второй. Если крысы контрольной группы с моделью СВ находились на обычном вскармливании, то животным основной группы в пищу ежедневно добавляли вещества, содержащие нефротоксичные МЭ (Cd, Li, Mo), которые в качестве ксенобиотиков находятся в окружающей среде. Крысы получали из расчета на одно животное примерно 0,1 мг сульфата Cd, 500 мг оксидутирата Li и 0,3 мг молибдата аммония. В целом моделирование болезни осуществляли на протяжении одного месяца, а затем в условиях эфирного наркоза и внутрибрюшного введения нембутала крыс выводили из эксперимента.

Гистологические срезы препаратов почек окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим (на гликопротеиды) и по Ван-Гизону (коллагеновые эластические волокна), PAS-реакция. Поражение отдельных почечных структур (клубочков, канальцев, стромы, сосудов) оценивали в баллах (от 0 до 3). При этом подсчитывали средний показатель повреждений (СПП) по формуле: $СПП = (a + 2b + 3c) : (a + b + c + d)$, где a, b, c — число животных соответственно с 1, 2 и 3 баллами, a d — число крыс с отсутствием данного признака.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона — Рао (WR), Макнемара — Фишера (χ^2) и достоверность статистических показателей (p). Определяли специфичность и значимость признака.

Результаты и их обсуждение

При морфологическом исследовании повсеместно в сосудах животных с СВ наблюдались тромбы и участки кровоизлияний. Гистологические изменения в коже и легких характеризовались сочетанием некротизирующейся гранулемы, васкулита мелких и средних сосудов с обширными интерстициальными и периваскулярными инфильтратами. Гранулема характеризовалась появлением некротической зоны, окруженной эпителиоидными гистиоцитами. Изменения в стенках мелких артерий и вен проявлялись клеточной инфильтрацией с наличием гигантских клеток и рубцовых склеротических изменений в сосудах.

Среди всех крыс с моделью СВ пролиферация мезангиоцитов обнаружена в 59 % наблюдений, увеличение мезангиального матрикса — в 80 %, утолщение базальной мембраны капсулы Шумлянско-го — в 16 %, пролиферация эндотелия капилляров клубочков — в 86 %, гломерулярный склероз/гиалиноз — в 63 %, пролиферация эндотелия артериол — в 65 %, дистрофия, атрофия канальцев — в 98 %, клеточная (преимуще-

ственно лимфогистиоцитарная) инфильтрация стромы — в 84 %, склероз стромы — в 74 %.

Если у интактных животных СПП составил ($M \pm SD \pm m$) $0,26 \pm 0,252 \pm 0,080$ балла, то у экспериментальных крыс контрольной группы — $1,59 \pm 0,571 \pm 0,117$ балла, а в основной группе — $2,93 \pm 4,630 \pm 0,926$ балла. Необходимо отметить, что животные обеих групп с моделью СВ по параметрам СПП мало отличались между собой. По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, характер вскармливания влияет на интегральные морфологические признаки патологического процесса ($WR = 4,97$; $p < 0,001$). Выполненный ANOVA указывает на связь с моделью заболевания частоты увеличения мезангиального матрикса ($D = 3,13$; $p = 0,040$) и дистрофии/атрофии канальцев почек ($D = 2,81$; $p = 0,048$).

Частота утолщения капсулы Шумлянско-го у животных основной группы встречалась в 6,7 раза чаще, чем в контрольной ($\chi^2 = 5,09$; $p = 0,024$), а пролиферация эндотелия артериол — в 1,6 раза ($\chi^2 = 4,86$; $p = 0,027$). Различия показателей специфичности отдельных морфологических признаков почечной патологии у животных контрольной и основной группы представлены на рис. 1. Следует подчеркнуть, что средние значения значимости признаков в этих группах крыс практически не различаются между собой, составляя соответственно $15,10 \pm 8,72 \pm 2,91$ % и $22,30 \pm 5,09 \pm 1,70$ %, а сумма параметров — соответственно 135,9 и 200,4 %. Наиболее типичная морфологическая картина тканей почек у животных контрольной и основной группы представлена на рис. 2 и 3, а

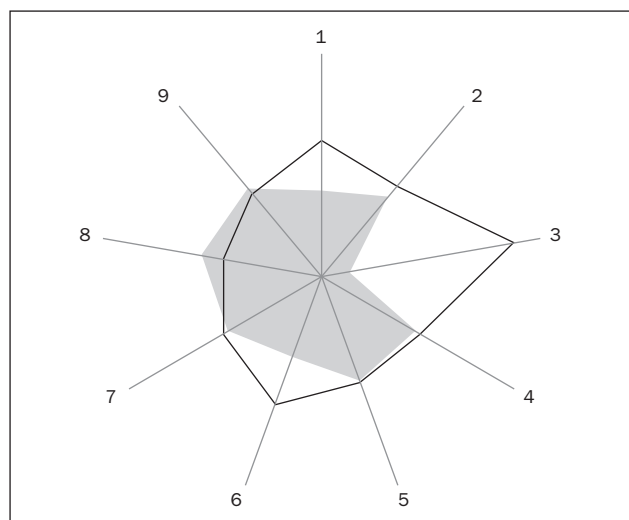


Рисунок 1. Специфичность морфологических признаков поражения почечных структур у животных основной (темная кривая) и контрольной (светлая кривая) группы (%): 1 — пролиферация мезангиоцитов; 2 — увеличение мезангиального матрикса; 3 — утолщение базальной мембраны капсулы Шумлянско-го; 4 — пролиферация эндотелия капилляров клубочков; 5 — склероз/гиалиноз клубочков; 6 — пролиферация эндотелия артериол; 7 — дистрофия, атрофия канальцев; 8 — клеточная инфильтрация стромы; 9 — склероз стромы

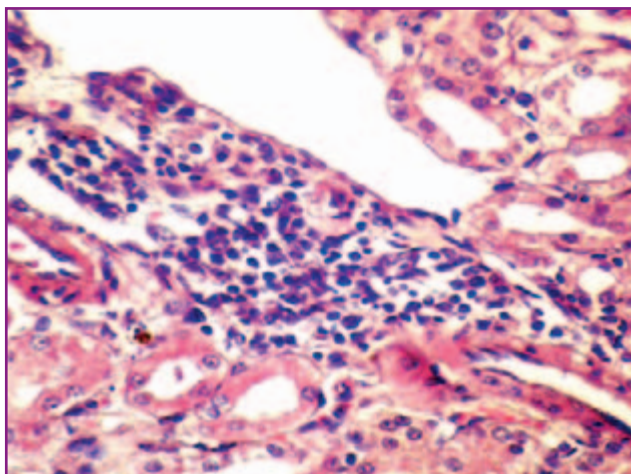


Рисунок 2. Почка животного основной группы. Проплиферация мезангиальных клеток и утолщение капсулы Шумлянско-го, ее сращения с капиллярами, крупные гистиоцитарные инфильтраты вокруг сосудов, единичные эозинофилы, перигломерулярные скопления плазматических клеток, дистрофические изменения и некроз эпителия канальцев. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

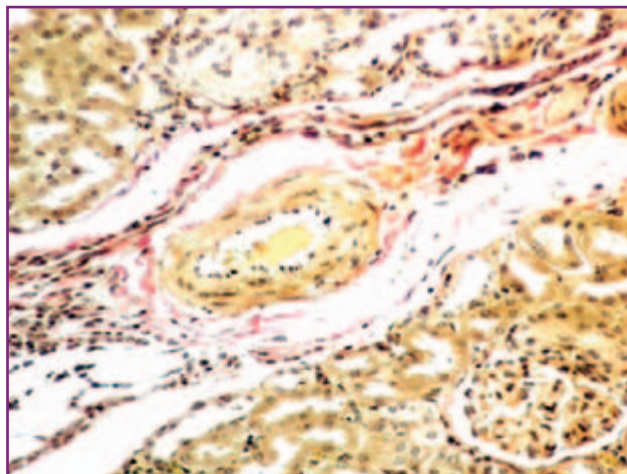


Рисунок 3. Почка животного основной группы. Тонкие бледно-розовые пучки коллагена между канальцами и в капсуле клубочка, ярко-красные периваскулярные пучки коллагеновых волокон. Окраска по Ван-Гизону, $\times 200$

интегральные гистограммы тубулоинтерстициальных изменений у этих крыс — на рис. 4.

Средние параметры пролиферации эндотелия артериол у животных основной группы на 63 % выше ($t = 2,13$; $p = 0,039$), чем в контрольной, а дистрофии канальцев — на 21 % ($t = 2,33$, $p = 0,024$). Таким образом, нефротоксичное воздействие на организм животных Cd, Li и Mo проявляется неблагоприятным влиянием этих МЭ на утолщение базальной мембраны капсулы Шумлянско-го, пролиферацию эндотелия артериол и дистрофические изменения канальцев.

В заключение необходимо отметить, что нефротоксическое действие Cd во многом определяется негативным влиянием этого МЭ на клубочки почек и

проксимальный отдел нефрона с появлением микроальбуминурии у практически здоровых людей. На животных продемонстрировано крайне неблагоприятное влияние солей Cd на тубулярный аппарат почек [5]. Кадмиевая интоксикация вызывает индукцию апоптоза почечных клеток [4], а выделение Cd с мочой прямо соотносится с параметрами протеинурии, причем уровень данного МЭ является маркером, отражающим ранние нарушения функции почек [1]. В настоящее время предпринимаются попытки снизить распространенность хронической болезни почек в неблагоприятных экологических регионах посредством гигиенических мероприятий по уменьшению Cd в воздухе, почве и питьевой воде [12]. Степень повреждения структур почек у людей под воздействием Li и Mo в экологической среде остается неизученной.

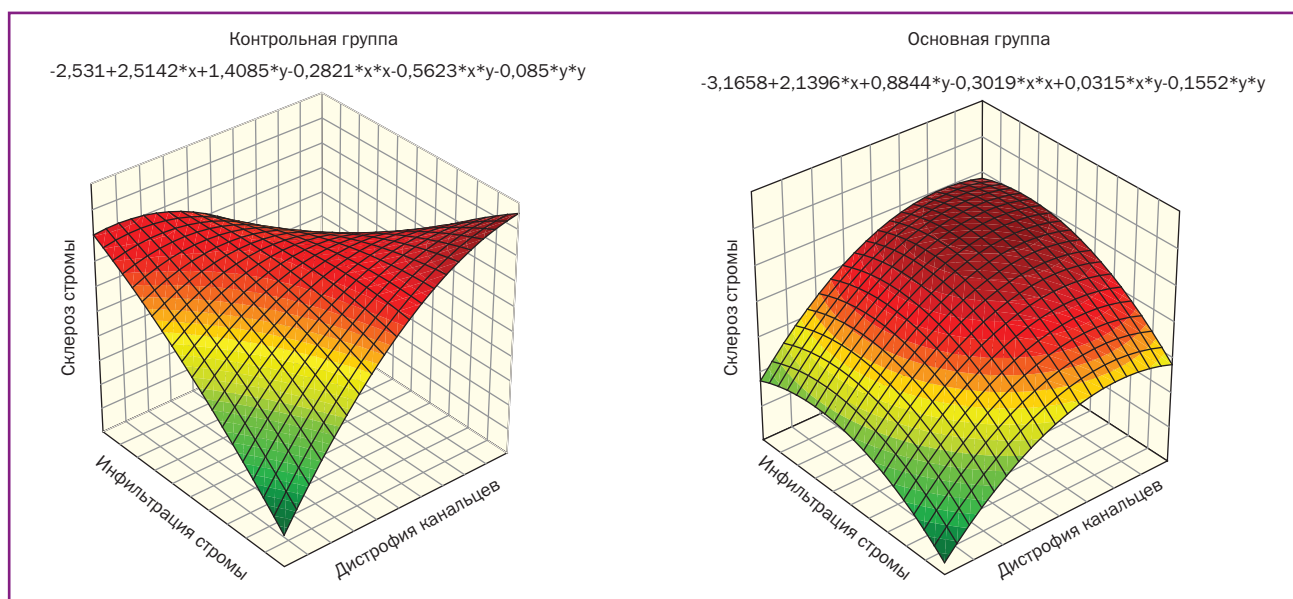


Рисунок 4. Гистограммы интегральных параметров тубулоинтерстициальных поражений почек у экспериментальных животных

Выводы

1. В эксперименте на крысах показано, что экзогенная пищевая нагрузка на организм животных с моделью СВ таких нефротоксичных МЭ, как Cd, Li и Mo, оказывает неблагоприятное воздействие на интегральные морфологические показатели поражения структур почек.

2. Высокое поступление в организм Cd, Li и Mo примерно в 7 раз учащает случаи повреждения базальной мембраны капсулы Шумлянського, на 2/3 увеличивает тяжесть пролиферации эндотелия артериол и на 1/5 — дистрофических и атрофических изменений канальцев.

3. Полученные экспериментальные данные будут полезными для проведения гигиенических, диагностических и лечебных мероприятий среди больных СВ с поражением почек, проживающих в разных экологических регионах, по уровням в окружающей среде Cd, Li и Mo.

Автор приносит благодарность профессору Е.А. Дядык (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев) за оказанную помощь при морфологическом изучении тканей почек.

Конфликт интересов: при подготовке материала публикации автор не получал гонораров и не имел другой материальной заинтересованности.

Рецензенты: к.м.н. Иванова М.Д., кафедра патоморфологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; информация о втором рецензенте скрыта.

Список литературы

1. Akerstrom M. Sampling of urinary cadmium: differences between 24-h urine and overnight spot urine sampling, and impact of adjustment for dilution / M. Akerstrom, T. Lundh, L. Barregard, G. Sallsten // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* — 2012. — Vol. 85, № 2. — P. 189-196.
2. Csernok E. Immunopathology of ANCA-associated vasculitis / E. Csernok, A. Muller, W. L. Gross // *Intern. Med.* — 2009. — Vol. 38, № 10. — P. 759-765.
3. Denys S. In vivo validation of the unified BARGE method to assess the bioaccessibility of arsenic, antimony, cadmium, and lead in soils / S. Denys, J. Caboche, K. Tack [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* — 2012. — Vol. 46, № 11. — P. 6252-6260.

4. Fujiwara Y. Cadmium renal toxicity via apoptotic pathways / Y. Fujiwara, J.Y. Lee, M. Tokumoto, M. Satoh // *Biol. Pharm. Bull.* — 2012. — Vol. 35, № 11. — P. 1892-1897.

5. Gena P. Cadmium impairs albumin reabsorption by down-regulating megalin and CIC5 channels in renal proximal tubule cells / P. Gena, G. Calamita, W.B. Guggino // *Environ Health Perspect.* — 2015. — Vol. 118, № 11. — P. 1551-1556.

6. Jerez S. Distribution of metals and trace elements in adult and juvenile penguins from the Antarctic Peninsula area / S. Jerez, M. Motas, J. Benzal [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* — 2012. — Vol. 24, № 10. — P. 65-68.

7. Kala G.K. Lithium-induced membranous glomerulonephropathy in a pediatric patient / G.K. Kala, M. Mogri, E. Weber-Shrikant, J.E. Springate // *Pediatr. Nephrol.* — 2013. — Vol. 24, № 11. — P. 2267-2269.

8. Kim Y. Associations of blood lead, cadmium, and mercury with estimated glomerular filtration rate in the Korean general population: analysis of 2008-2010 Korean national health and nutrition examination survey data / Y. Kim, B.K. Lee // *Environ. Res.* — 2012. — Vol. 118. — P. 124-129.

9. Kumar P. Footprints of air pollution and changing environment on the sustainability of built infrastructure / P. Kumar, B. Imam // *Sci. Total Environ.* — 2012. — Vol. 20, № 444. — P. 85-101.

10. Markowitz G.S. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy / G.S. Markowitz, J. Radhakrishnan, N. Kambham [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 11, № 8. — P. 1439-1448.

11. Moyer C.F. Systemic vascular disease in male B6C3F1 mice exposed to particulate matter by inhalation: studies conducted by the National Toxicology Program / C.F. Moyer, U.P. Kodavanti, J.K. Haseman, D.L. Costa // *Toxicol. Pathol.* — 2009. — Vol. 30, № 4. — P. 427-434.

12. Nawrot T.S. Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention / T.S. Nawrot, J.A. Staessen, H.A. Roels [et al.] // *Biomaterials.* — 2010. — Vol. 23, № 5. — P. 769-782.

13. Odubanjo M.O. End-stage renal disease in Nigeria: an overview of the epidemiology and the pathogenetic mechanisms / M.O. Odubanjo, C.A. Okolo, A.O. Oluwasola, A. Arije // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* — 2011. — Vol. 22, № 5. — P. 1064-1071.

14. Rowaiye O.O. The kidneys and ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to diagnosis / O.O. Rowaiye, M. Kusztal, M. Klinger // *Clin. Kidney J.* — 2015. — Vol. 8, № 3. — P. 343-350.

15. Sabath E. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity / E. Sabath, M.L. Robles-Osorio // *Nefrologia.* — 2012. — Vol. 32, № 3. — P. 279-286.

16. Shelley R. Associations of multiple metals with kidney outcomes in lead workers / R. Shelley, N.S. Kim, P. Parsons [et al.] // *Occup. Environ. Med.* — 2012. — Vol. 69, № 10. — P. 727-735.

17. Wakamatsu-Yamanaka T. Geographic differences in the increasing ESRD rate have disappeared in Japan / T. Wakamatsu-Yamanaka, M. Fukuda, R. Sato [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2011. — Vol. 15, № 5. — P. 708-713.

Получено 11.06.15 ■

Бевзенко Т.Б.

ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СИСТЕМНОМУ ВАСКУЛІТІ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ НЕФРОТОКСИЧНИМИ МІКРОЕЛЕМЕНТАМИ

Резюме. В експерименті на щурах із моделлю системного васкуліту показано, що екзогенне навантаження на організм таких нефротоксичних мікроелементів, як кадмій, літій та молібден, справляє дію на інтегральні морфологічні показники ураження структур нирок, зокрема, в 6,7 рази частішають випадки потовщення базальної мембрани капсули Шумлянського, на 63 % збільшується тяжкість проліферації ендотелію артеріол і на 21 % — дистрофічних (атрофічних) змін канальців.

Ключові слова: васкуліт системний, експеримент, тварини, нирки, морфологія, нефротоксичні мікроелементи.

Bevzenko T.B.

State Institution «Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» of State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

RENAL MORPHOLOGICAL CHANGES IN EXPERIMENTAL SYSTEMIC VASCULITIS: RELATION TO NEPHROTOXIC MICROELEMENTS

Summary. In the experiments on rats with a model of systemic vasculitis, it is shown that exogenous load on the body of nephrotoxic microelements, such as cadmium, lithium and molybdenum, affects the integral morphological indicators of kidney structure lesions, in particular cases of thickened basement membrane of Shumlianskyi capsule became 6.7 times more frequent, the severity of arteriolar endothelial proliferation increased by 63 % and degenerative (atrophic) changes in the tubules — by 21 %.

Key words: systemic vasculitis, experiment, animals, kidneys, morphology, nephrotoxic microelements.

УДК 616.61007-08

КУШНІРЕНКО С.В.

Кафедра нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

САКУТ-СИНДРОМ І ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК: КОНЦЕПЦІЯ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПІДХОДУ

Резюме. У статті наведені результати аналізу етіологічної структури хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей м. Києва з 2006 по 2015 рік. У структурі ХХН домінує САКУТ-синдром — від 62,3 % (2013) до 80,8 % (2008), у середньому за 10 років — $71,3 \pm 2,0$ %. Продемонстроване лідерство САКУТ-синдрому в структурі ХХН у дитячому віці визначає вектор розвитку сучасної дитячої нефрології. Міждисциплінарний підхід до ведення дітей із САКУТ-синдромом за участю уролога і нефролога повинен стати основою профілактики прогресування ХХН.

Ключові слова: САКУТ-синдром, хронічна хвороба нирок, діти.

Вступ

Однією з найважливіших проблем нефрології є рання діагностика спадкових нефропатій і структурного дизембріогенезу нирок. Ця проблема актуальна у різні вікові періоди, оскільки першим проявом своєчасно не виявлених у дитячому віці вроджених аномалій розвитку органів сечової системи у дорослих нерідко може бути зниження ниркових функцій.

Вроджені аномалії нирок і сечових шляхів (САКУТ — congenital anomalies of kidney and urinary tract) являють собою широкий спектр дефектів морфогенезу нирок і/або сечових шляхів, зустрічаються у близько 40–50 % дітей із хронічною хворобою нирок (ХХН) у всьому світі (Vivante та ін., 2014) [7]. Дані наведені в табл. 1 [5]. Клінічні особливості САКУТ включають ниркову агенезію, ниркову гіподисплазію, мультикістозну диспластичну нирку, гідронефроз, мисково-сечовідні обструкції, мегауретер, подвоєння сечоводів, міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР) та клапани задньої уретри.

Термін САКУТ виник порівняно нещодавно — фактично, коли на ранніх термінах вагітності при застосуванні ультразвукового дослідження (УЗД) почали звертати увагу на розвиток органів сечової системи.

Відомо, що нирки і сечоводи розвиваються з мезодерми, а сечовий міхур та уретра мають ентодермальне походження і виникають з уrogenітального синуса. До формування кінцевої нирки є дві проміжні — пронефрос і мезонефрос. Пронефрос не функціонує, але його протока стає протокою мезонефроса, що слідом за цим розвивається в сечовідний зародок. До 6-го тижня вну-

трішньоутробного розвитку сечовідний зародок і метанефрогенна бластема уявляють собою два компоненти, що підтримують утворення кінцевої нирки — метанефроса. Одночасно з розвитком нирки відбувається і формування сечових шляхів. Паралельно з утворенням сечовідного зародка від клоаки відокремлюється уrogenітальний синус і зливається з протокою мезанефроса. З 6-го по 34-й тиждень гестаційного періоду продовжується процес нефрогенезу. Після 36-го тижня гестації нирка має повний набір нефронів [1, 2].

У світовій літературі тепер найбільш часто при САКУТ наводяться дані про його частоту в різних популяціях і результати пошуку генів, мутація яких може викликати цей синдром (табл. 2). В Європі створено консенсус з приводу можливості включення в роботу багатьох центрів різних європейських країн для ранньої діагностики і лікування цього важкого захворювання. У розробці знаходяться методики прогнозування САКУТ у дітей.

САКУТ — один із найбільш небезпечних станів у новонароджених, що нерідко закінчується exitus letalis. Якщо в антенатальному періоді при УЗД визначають САКУТ-синдром, батькам пропонують вирішити питання про передчасне переривання вагітності. САКУТ-синдром також визначають у підлітків і навіть у дорослих людей. На сьогодні відсутні єдині дані про частоту САКУТ як в антенатальному періоді розвитку дитини, так і в різні вікові періоди після народження. У

© Кушніренко С.В., 2015

© «Нирки», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

США, за даними I.V. Vosypin (2012), САКУТ-синдром зустрічається у 3–6 на 1000 живих новонароджених і призводить до раннього розвитку артеріальної гіпертензії та інших варіантів ураження серцево-судинної системи. На думку I.V. Vosypin, експериментальні дані свідчать про декілька причин виникнення цього синдрому. До них відносяться генетичні мутації, епігеномні впливи, а також зовнішні екологічні шкідливі впливи.

За даними 12 країн Європи, при УЗД 700 тис. дітей в антенатальному періоді САКУТ діагностовано в 0,008 % випадків. Частота САКУТ вища в тих родин, в яких у родичів є випадки аномалій розвитку органів сечової системи. У 3,6–14,3 % випадків поєднується з хворобою Гіршпрунга [6]. На думку S. Weber, у 10 % випадків САКУТ-синдром має генетичне походження. Цю думку поділяє більшість нефрологів і генетиків. Можливість генетичного походження почали шукати наприкінці ХХ і на початку ХХІ ст. [3, 4, 7, 8]. Досліджена певна кількість генів — кандидатів розвитку САКУТ (табл. 3).

Матеріали та методи дослідження

Спостереження за структурою, динамікою поширеності хронічних хвороб і захворюваності на них у дитячому віці, аналіз тенденцій росту або зниження дозволяє зробити висновки про можливі причини цих явищ, оцінювати актуальність і своєчасність профілактичних заходів, створювати основу для планування розвитку педіатричної служби. Скринінг і спостереження за дітьми з ХХН I–V ст. стали невід’ємними частинами стратегії і профілактики ХХН у Київському міському дитячому нефрологічному центрі.

Метою цієї роботи стало отримання повноцінного уявлення про етіологічну структуру ХХН I–V ст. у дітей м. Києва за період з 2006 по 2015 рік. Аналіз структури ХХН у дітей м. Києва за період з 2006 по 2015 р. проводився на підставі даних, отриманих у процесі моніторингу диспансеризації дітей із ХХН I–V ст.

Результати та їх обговорення

Формуванню ХХН у дітей передували такі нозології: САКУТ-синдром, хронічний гломе-

Таблиця 1. Вибіркові дослідження причин ХХН у дітей

Дослідження	NAPRTCS	Італійський реєстр	Бельгійський реєстр	ANZDATA	ESPN/ERA-EDTA реєстр	Великобританія, нирковий реєстр	Японський реєстр
Популяція	ХХН (ШКФ < 75 мл/хв)	ХХН (ШКФ < 75 мл/хв)	ХХН (ШКФ < 60 мл/хв)	ХНН (ЗНТ)	ХНН (ЗНТ)	ХНН (ЗНТ)	ХНН (ЗНТ)
Віковий діапазон, років	0–20	0–19	0–19	0–19	0–15	0–15	0–19
Число випадків	7037	1197	143	369	499	428	582
Етіологія							
САКУТ, n (%)	3361 (48)	689 (58)	84 (59)	127 (34)	182 (36)	184 (43)	208 (36)
Гломерулонефрит, n (%)	993 (14)	55 (5)	10 (7)	108 (29)	76 (15)	78 (18)	130 (22)
ГУС, n (%)	141 (2)	43 (4)	9 (6)	9 (2)	29 (6)		13 (2)
Спадкові нефропатії, n (%)	717 (10)	186 (15)	27 (19)		112 (22)		69 (12)
Вроджений нефротичний синдром	75	13	5	7		15	34
Метаболічні захворювання			5		17	18	
Цистиноз	104	22	2	4			2
Кістозна хвороба нирок, n (%)	368 (5)	101 (8)	13 (9)	25 (7)	59 (12)	49 (11)	35 (6)
Ішемічна ниркова недостатність, n (%)	158 (2)	49 (4)	3 (2)	8 (2)	11 (2)		11 (2)
Різне, n (%)	1485 (21)	122 (10)	10 (7)	65 (18)	52 (10)	19 (4)	83 (14)
Невідома, n (%)	182 (3)	40 (3)		16 (4)	37 (7)	65 (15)	34 (6)

Примітки: ХНН — хронічна ниркова недостатність; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ЗНТ — замісна ниркова терапія; ГУС — гемолітико-уремічний синдром.

рулонефрит (ХГН), полікістозна хвороба нирок (ПХН), спадкові нефропатії (синдром Альпорта, нефронофтиз Фанконі, синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бідля, синдром Деніса — Драша), хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит (ХТІН), системний червоний вовчак (СЧВ), ГУС.

У структурі ХХН з 2006 по 2015 рік домінує САКУТ-синдром — від 62,3 % (2013) до 80,8 % (2008), у середньому за 10 років — $71,3 \pm 2,0$ %. На початку 2015 року в структурі ХХН САКУТ-синдром становив 68,4 %. Дані наведені в табл. 4. Частка інших етіологічних чинників (ХГН, ПХН, спадкові нефропатії, ХТІН, СЧВ, ГУС) у структурі ХХН у дітей за 10 років коливалася від 19,2 % (2008) до 37,7 % (2013), у середньому $28,7 \pm 2,0$ %, у 2015 році становила 31,6 %.

САКУТ-синдром у структурі ХХН у дітей м. Києва представлений: гідронефрозом єдиної нирки (від 14,3 до 34,8 %, у середньому за 10 років — $26,1 \pm 2,2$ %), двобічним мегауретером (від 3,0 до 13,0 %, у середньому за 10 років — $7,6 \pm 1,1$ %), двобічним уретерогідронефрозом (від 8,7 до 24,0 %, у середньому за 10 років — $17,6 \pm 1,6$ %), агенезією нирки (від 8,7 до 17,1 %, у середньому за 10 років — $13,7 \pm 0,9$ %), двобічним МСР (від 7,7 до 20,5 %, у середньому за 10 років — $11,9 \pm 1,4$ %), дисплазією нирок (від 14,9 до 24,2 %, у середньо-

му за 10 років — $20,4 \pm 1,0$ %), аплазією нирки (від 2,2 до 5,8 %).

Також із часом змінювалася структура стадій ХХН у дітей м. Києва. Так, найбільша кількість дітей із ХХН I ст. зареєстрована у 2006 році — 38,6 %; із ХХН II ст. — у 2008 році (51,1 %); із ХХН III ст. — на початку 2015 року (24,6 %); із ХХН IV ст. — на початку 2015 року (12,3 %); із ХХН V ст. — у 2014 році (18,6 % дітей отримували лікування за допомогою програмного гемодіалізу). У 2009 і на початку 2015 року кількість дітей після проведення трансплантації нирки була найбільшою. Дані наведені в табл. 5.

Висновки

Таким чином, за результатами аналізу етіологічної структури ХХН у дітей м. Києва з 2006 по 2015 рік продемонстровано, що в структурі ХХН

Таблиця 3. Моногенні причини САКУТ (Vivante A., Kohl S. et al. // *Pediatr. Nephrol.* — 2014)

Ген	Ренальний фенотип
Домінантний САКУТ	
<i>BMP4</i>	Ниркова гіподисплазія
<i>EYA1</i>	Мультикістозна диспластична нирка, аплазія нирки
<i>GATA 3</i>	Ниркова дисплазія
<i>HNF1b</i>	Ниркова гіподисплазія, єдина нирка, підковоподібна нирка
<i>KAL1</i>	Агенезія нирки
<i>PAX2</i>	МСР, ниркова гіпоплазія
<i>RET</i>	Агенезія нирки
<i>ROBO2</i>	МСР
<i>SALL1</i>	Ниркова гіподисплазія, агенезія нирки
<i>SIX1</i>	Ниркова гіподисплазія, МСР
<i>SIX2</i>	Ниркова гіподисплазія
<i>SIX5</i>	Ниркова гіподисплазія, МСР
<i>SOX17</i>	МСР
<i>TNXB</i>	МСР
<i>UPK3A</i>	Ниркова адисплазія
<i>WNT4</i>	Ниркова гіподисплазія
<i>CHD1L</i>	Ниркова гіподисплазія, МСР
<i>DSTYK</i>	Ниркова гіподисплазія
<i>MUC1</i>	Медулярна кистозна хвороба нирок, тип 1
<i>UMOD</i>	Медулярна кистозна хвороба нирок, тип 2
Рецесивний САКУТ	
<i>ACE</i>	Ниркова каналцева дисгенезія
<i>AGT</i>	Ниркова каналцева дисгенезія
<i>AGTR1</i>	Ниркова каналцева дисгенезія
<i>REN</i>	Ниркова каналцева дисгенезія

Таблиця 2. Поширеність САКУТ

Тип мальформації	Поширеність
<i>Однобічна агенезія нирки</i>	
Плодів	0,008 %
Новонароджених	
<i>Двобічна агенезія нирки</i>	
Плодів	0,013 %
Новонароджених	1 : 30 000
Вроджений гідронефроз	1 : 1000 живих новонароджених
<i>Ниркова гіподисплазія</i>	
Плодів	0,027 %
Новонароджених	1 : 400 живих новонароджених
Підковоподібна нирка	1 : 1000 новонароджених
<i>Клапани задньої уретри</i>	
Плодів	0,003 %
<i>МСР</i>	
Діти раннього віку з гідронефрозом на пренатальній ультрасонографії	3–19 %
Здорові діти	1–2 %
Діти з інфекціями сечових шляхів	25–40 %
Однобічне подвоєння сечовода	1–8 %

домінує САКУТ-синдром — від 62,3 % (2013) до 80,8 % (2008), у середньому за 10 років — $71,3 \pm 2,0$ %.

Лідерство САКУТ-синдрому в структурі ХХН у дитячому віці визначає вектор розвитку сучасної дитячої нефрології. Міждисциплінарний підхід до ведення дітей із САКУТ-синдромом за

участю уролога і нефролога повинен стати основою профілактики прогресування ХХН.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Рецензенти: зав. відділом дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМНУ» д.м.н. Петербургський В.Ф.; професор кафедри педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика д.м.н. Марушко Т.В.

Таблиця 4. Причини ХХН/ХНН у дітей м. Києва у 2006–2015 рр.

Причини ХХН	2006 (n = 44)	2007 (n = 58)	2008 (n = 47)	2009 (n = 44)	2010 (n = 36)	2011 (n = 40)	2012 (n = 36)	2013 (n = 53)	2014 (n = 59)	2015 (n = 57)
САКУТ, абс./%										
Гідронефроз єдиної нирки	5/14,3	8/17,4	10/26,3	9/27,3	8/30,8	9/33,3	8/34,8	10/30,3	9/23,7	9/23,1
Двобічний мегауретер	4/11,4	3/6,5	2/5,3	1/3,0	2/7,7	2/7,4	3/13,0	2/6,0	2/5,3	4/10,3
Двобічний уретерогідро- нефроз	8/22,9	11/24,0	7/18,4	6/18,2	5/19,2	5/18,5	2/8,7	5/15,2	7/18,4	5/12,8
Агенезія нирки	6/17,1	6/13,0	5/13,2	5/15,2	4/15,4	3/11,1	2/8,7	5/15,2	6/15,8	5/12,8
Двобічний МСР	4/11,4	7/15,2	4/10,5	4/12,1	2/7,7	3/11,1	2/8,7	3/9,1	5/13,1	8/20,5
Дисплазія нирок	6/17,1	10/21,7	9/23,7	7/21,2	4/15,4	4/14,9	5/21,7	8/24,2	9/23,7	8/20,5
Аплазія нирки	2/5,8	1/2,2	1/2,6	1/3,0	1/3,8	1/3,7	1/4,4	–	–	–
Усього	35/ 79,5	46/ 79,3	38/ 80,8	33/75	26/ 72,2	27/ 67,5	23/64	33/ 62,3	38/ 64,4	39/ 68,4
Полікістозна хвороба нирок	2	3	2	2	1	2	2	3	3	1
Хронічний гло- мерулонефрит	3	7	5	6	6	4	3	7	7	6
Синдром Аль- порта	2	1	1	2	1	1		–	–	–
Синдром Лоуренса — Муна — Бар- де — Бідля	1	–	–	1	1	1	1	1	1	1
Нефронофтиз Фанконі	–	–	–			1	1	1	1	1
Синдром Деніса — Драша	–	–	–				1	1	1	1
Хронічний тубулоінтер- стиціальний нефрит	1	1	–		1	4	5	5	3	2
СЧВ	–	–	1				–	–	–	–
ГУС	–	–	–				–	2	5	6
Усього	9/20,5	12/ 20,7	9/19,2	11/25	10/ 27,8	13/ 32,5	13/36	20/ 37,7	21/ 35,6	18/ 31,6

Таблиця 5. Розподіл дітей, хворих на ХХН за стадіями (абс./%)

Роки	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	V ст.	Після трансплантації
2006 (n = 44)	17/38,6	14/31,8	4/9,1	–	8/18,2	1/2,3
2007 (n = 58)	15/25,9	26/44,8	4/6,9	3/5,2	9/15,5	1/1,7
2008 (n = 47)	11/23,4	24/51,1	4/8,5	3/6,4	5/10,6	–
2009 (n = 44)	11/25	16/36,4	8/18,2	–	6/13,6	3/6,8
2010 (n = 36)	9/25	15/41,6	4/11,1	1/2,8	5/13,9	2/5,6
2011 (n = 40)	9/22,5	15/37,5	6/15	2/5	7/17,5	1/2,5
2012 (n = 36)	8/22,2	13/36,1	6/16,7	3/8,3	5/13,9	1/2,8
2013 (n = 53)	11/20,7	19/35,8	10/18,9	2/3,8	9/17,0	2/3,8
2014 (n = 59)	9/15,3	19/32,2	14/23,7	4/6,8	11/18,6	2/3,4
2015 (n = 57)	7/12,3	18/31,6	14/24,6	7/12,3	8/14,0	3/5,2

Список літератури

1. Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А. и др. Со-временные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей / М.С. Игнатова, С.Л. Морозов, Т.А. Крыганова // Клиническая нефрология. — 2013. — № 2. — С. 58-64.
2. Петросян Э.К., Чугунова О.Л., Османов И.М., Шумилов П.В. Перспективы профилактики и диагностики хронической болезни почек у детей / Э.К. Петросян, О.Л. Чугунова, И.М. Османов, П.В. Шумилов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 4(1). — С. 26-31.
3. Федорова И.А., Дерюгина Л.А., Краснов Е.И. Молекулярно-генетические аспекты метанефрогенеза в норме и патологии / И.А. Федорова, Л.А. Дерюгина, Е.И. Краснов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 5. — С. 45-51.
4. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Дина, П.В. Новикова. — М.: Оверлей, 2014. — 348 с.

5. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J., Tizard J. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K.J. van Stralen, J. Kim, J. Tizard // *Pediatric Nephrology*. — 2012. — Vol. 27(3) — P. 363-373.

6. Hofmann A.D., Duess J.W., Puri P. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) associated with Hirschsprung's disease: a systematic review / A.D. Hofmann, J.W. Duess, P. Puri // *Pediatr. Surg. Int.* — 2014. — Vol. 30(8). — P. 757-761.

7. Vivante A., Kohl S., Hwang D.-Y. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans / A. Vivante, S. Kohl, D.-Y. Hwang [et al.] // *Pediatric Nephrology*. — 2014. — Vol. 29. — P. 695-704.

8. Yosypiv I.V. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? / I.V. Yosypiv // *International Journal of Nephrology*. — 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/909083>

Отримано 10.06.2015 ■

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

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

САКУТ-СИНДРОМ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: КОНЦЕПЦИЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА

Резюме. В статье представлены результаты анализа этиологической структуры хронической болезни почек (ХБП) у детей г. Киева с 2006 по 2015 год. В структуре ХБП доминирует САКУТ-синдром — от 62,3 % (2013) до 80,8 % (2008), в среднем за 10 лет — $71,3 \pm 2,0$ %. Продемонстрированное лидерство САКУТ-синдрома в структуре ХБП в детском возрасте определяет вектор развития современной детской нефрологии. Междисциплинарный подход к ведению детей с САКУТ-синдромом при участии уролога и нефролога должен стать основой профилактики прогрессирования ХБП.

Ключевые слова: САКУТ-синдром, хроническая болезнь почек, дети.

CAKUT-SYNDROME AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: THE CONCEPT OF NEPHROLOGY APPROACH

Summary. This article presents the results of the analysis of the etiological structure of chronic kidney disease (CKD) in Kyiv children from 2006 to 2015. In the structure of CKD, CAKUT-syndrome dominates — from 62.3 % (2013) to 80.8 % (2008), an average of 10 years — 71.3 ± 2.0 %. The leadership of CAKUT-syndrome in the structure of CKD in childhood determines the vector of the development of modern pediatric nephrology. An interdisciplinary approach to the management of children with CAKUT-syndrome, involving urologist and nephrologist, should be the basis for prevention of CKD progression.

Key words: CAKUT-syndrome, chronic kidney disease, children.

УДК 616.611-002-008-036



КУЧМА І.А.
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
кафедра нефрології і нирковозамісної терапії, м. Київ

КОРЕКЦІЯ ПОТЕНЦІЙНО МОДИФІКОВАНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ПРИ ЛІКУВАННІ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ: СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ Й ІНДИВІДУАЛЬНІ ДІАЛІЗНІ ПРОГРАМИ

Резюме. Вивчено можливості коригування потенційно модифікованого фактора ризику смерті пацієнтів, які перебувають на замінній нирковій терапії, методиками проведення гемодіалізу. Зроблено висновки про можливість сучасних діалітичних методик ефективно впливати на артеріальну гіпертензію пацієнтів з хронічною хворобою нирок VД стадії та необхідність подальшого їх вивчення з метою розробки стандартів лікування із застосуванням математичних моделей індивідуальних діалітичних програм.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, артеріальна гіпертензія, стандарти лікування.

Вступ

У нашій країні постійно зростає кількість пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), які отримують лікування методом гемодіалізу. За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок, зростання за 2012 рік становило 18 % [1].

Використання програмного гемодіалізу при термінальній стадії ХХН у наш час повинно не лише надавати можливість продовжити тривалість життя пацієнтів, але й забезпечити його якість і високу соціальну реабілітацію протягом багатьох років, зменшити ризик смерті хворих на діалітичній терапії до рівня ризику смерті людей без ХХН.

При застосуванні нових удосконалених методик діалітичної терапії зі зростанням кількості пацієнтів не тільки зменшується летальність, обумовлена ускладненнями діалітичної терапії, але й збільшується кількість пацієнтів, тривалість життя хворих із ХХН і, відповідно, зростає роль факторів ризику смерті [2].

Лікування ХХН у V стадії методом гемодіалізу в Україні проводиться відповідно до стандартів та протоколів МОЗ України, а також відповідно до локальних протоколів проведення лікування сеансами гемодіалізу, розроблених на підставі «Уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії» ДУ «Інститут нефрології АМН України» [3].

Установлено потенційно модифіковані фактори ризику, що впливають на летальність діалітичних пацієнтів [5–7]. Потенційно модифікованими факторами ризику летальності у хворих, які отримують нирково-замісну терапію, є артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка міокарда, високий холестерин ліпопротеїдів низької щільності, низький холестерин ліпопротеїдів високої щільності, рівень фосфатемії тощо [6–8]. Чинниками, що впливають на їх корекцію, є параметри діалітичного лікування.

У літературі не висвітлені дані про можливість комплексного впливу на ці фактори ризику, а тим самим на зниження летальності пацієнтів, шляхом зміни частоти проведення й тривалості процедури діалізу, правильно підібраними параметрами діалітичного розчину тощо, тобто використанням індивідуально підібраних діалітичних програм.

Оскільки лікування та профілактика здійснюються відповідно до протоколів, для індивідуалізації тактики лікування пацієнта в лікаря залишається мало можливостей. Разом з тим моніторинг стану пацієнтів під час лікування показує, що отримані параметри не завжди збігаються з очікуваними.

© Кучма І.А., 2015

© «Нирки», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Саме тому ми вважаємо, що оптимізація лікувального процесу неможлива без застосування сучасних математичних технологій, що дозволило б суттєво підвищити ефективність програмованого гемодіалізу, покращити якість життя пацієнта, віддалити необхідність трансплантації нирки.

Мета роботи — вивчити ефективність впливу індивідуально підібраних шляхом системного аналізу програм гемодіалізу на корекцію одного з потенційно модифікованих факторів ризику — артеріальної гіпертензії порівняно з лікуванням відповідно до уніфікованих клінічних протоколів.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 88 пацієнтів, які залежно від програмування сеансів гемодіалізу (тривалості лікування, профілювання з концентрації натрію, концентрації бікарбонату в діалізі розчині, швидкості ультрафільтрації й температури діалізного розчину) були рандомізовані методом випадкових цифр на 2 групи. Дослідження виконувались у відділенні з 2011 по 2014 рік. Загальна тривалість спостереження становила 3 роки.

У першу (основну) групу увійшло 50 пацієнтів, у другу (контрольну) — 38 пацієнтів.

Причинами, що призвели до виникнення ХХН, в першій групі були: первинний гломерулонефрит — у 26 (52 %), діабетична хвороба нирок — у 16 (32 %), полікістоз нирок — у 4 (8 %), пієлонефрит — у 3 (6 %) пацієнтів, системні захворювання — 1 випадок (2 % пацієнтів).

Що стосується пацієнтів II групи, то ХХН була наслідком первинного гломерулонефриту у 26 чоловік (68,43 %), 8 хворих були з діабетичною хворобою нирок (21,05 %), у 2 (5,26 %) причиною був хронічний пієлонефрит, в 1 (2,63 %) — полікістоз нирок, і в 1 (2,63 %) пацієнта діагностована вроджена аномалія нирок.

Як бачимо, за цими показниками групи пацієнтів були ідентичними, і тому результати правомірно можна було порівнювати.

Таблиця 1. Порівняння частоти причин ХХН в обох групах

Причини ХХН	Перша група		Друга група	
	n	%	n	%
Первинний гломерулонефрит	26	52	26	68,43
Діабетична хвороба нирок	16	32	8	21,05
Полікістоз нирок	4	8	1	2,63
Пієлонефрит	3	6	2	5,26
Системні захворювання	1	2	–	–
Уроджені аномалії нирок	–	–	1	2,63
Усього	50	100	38	100

Оскільки вік також вважається одним із немодифікованих факторів ризику, то за віковими показниками групи були рівноцінними, він становив від 36 до 62 років (47 ± 3). Дотримано також гендерного принципу.

Термін перебування на замісній нирковій терапії в основній групі становив: від 1 року до 5 років — 5 пацієнтів (10 %), пацієнтів з тривалістю діалізу від 5 до 7 років було 24 (48 %), від 7 до 10 років — 20 (40 %), понад 10 років — 1 особа (2 %). **Середня тривалість лікування становила 7,1 року.**

У другій групі терміни лікування гемодіалізом були такі: від 1 року до 5 — 5 хворих (13,16 %), пацієнтів з тривалістю діалізу від 5 до 7 років було 18 (47,37 %), від 7 до 10 років — 15 (39,47 %), **отже, середній термін перебування пацієнтів на замісній нирковій терапії в цій групі був таким же, як і в першій.**

В обох групах перед сеансами гемодіалізу та під час сеансу через кожні 20 хвилин проводилось вимірювання артеріального тиску (АТ) за методом Короткова. Як у I, так і в II групі у пацієнтів перед початком обстеження визначалась артеріальна гіпертензія чи нестабільність гемодинаміки під час проведення гемодіалізу. Середні показники систолічного АТ у міждіалізний період у I групі дорівнювали 164 мм. рт.ст., діастолічного — 98 мм. рт.ст., у другій — 160 і 93 мм рт.ст. відповідно. Отже, групи були порівнянними за основними ознаками.

У всіх пацієнтів за загальноприйнятими стандартними методиками визначали міждіалізні показники сечовини, креатиніну, K, Na⁺, діалізну дозу (KT/V).

Досліджували також клініко-лабораторні показники — загальний аналіз крові (гемоглобін, лейкоцитарна формула), рівень білка, наявність диспротеїнемії, рівень альбуміну. Усі ці дані визначали при використанні стандартних протоколів та при проведенні діалізу за індивідуальними програмами.

Цільовими показниками для індивідуалізації терапії **відповідно до Рекомендацій ВООЗ** були такі: АТ оптимальний — 120/80 мм рт.ст., нормальний — 130/85 мм рт.ст.

Результати та їх обговорення

За допомогою інтермітуючого гемодіалізу за короткий час можна відкорегувати уремичні порушення водного, сольового балансу, видалити з крові надлишки кислот і азотистих шлаків, знизити АТ.

Однак у період між сеансами діалізу зазначені симптоми знову наростають, тому ці дані наводять на думку про те, що математично розраховані тривалість та частота діалізу дадуть можливість зробити процедури більш ефективними. У літературі зустрічаються дані деяких дослідників про обернений взаємозв'язок між артеріальним тиском та швидкістю клубочкової фільтрації, тому, на наш погляд, можна досягти більш ефективного зниження АТ, змінивши ультрафільтраційні характеристики діа-

лізатора та швидкість ультрафільтрації під час процедури гемодіалізу

З урахуванням перебігу артеріальної гіпертензії, епізодів гіпотензії чи підвищення тиску під час діалізу, самопочуття під час і після діалізу, забезпечення діалізної дози, інтердіалізного приросту «сухої маси» пацієнтам основної групи було індивідуально підібрано параметри діалізної терапії: частота проведення сеансів становила 3 рази на тиждень, тривалість діалізу — від 4 до 8 годин, діалізна доза КТ/V — понад 1,2, концентрація натрію в діалізному розчині становила від 133 до 145 ммоль/л, концентрація бікарбонату в діалізному розчині — від 27 до 34 ммоль/л, температура діалізного розчину становила від 36,6 до 37,3 °С.

У другій (контрольній) групі із 38 пацієнтів проводилось лікування відповідно до уніфікованих протоколів: частота сеансів гемодіалізу 3 рази на тиждень, тривалість сеансу гемодіалізу — 4 години, діалізна доза КТ/V — понад 1,2, концентрація натрію в діалізному розчині становила 140 ммоль/л, концентрація бікарбонату в діалізному розчині — 34 ммоль/л, температура діалізного розчину становила 37 °С. Усі пацієнти отримували лікування в амбулаторному режимі, тривалість спостереження в обох групах була не менше 12 місяців (у середньому 16 міс.).

При проведенні лікування за індивідуальною методикою в першій групі через 12 місяців після початку лікування кількість пацієнтів з артеріальним тиском понад 140/90 мм рт.ст. зменшилась на 26 % (13 осіб), у 2-й, контрольній, групі — на 18 % (7 пацієнтів).

У процесі проведення індивідуальної діалізної терапії в основній групі відмічено зменшення кількості пацієнтів, які приймали три чи більше гіпотензивних препарати, — на 13 осіб (26 %), така ж кількість пацієнтів, що й раніше (24 особи, 48 %), продовжувала приймати 2 препарати. Кількість осіб, яким призначався 1 гіпотензивний препарат, зменшилась лише на 1 (2 %).

У подальшому при застосуванні індивідуальних програм зі зміною концентрації натрію, бікарбонату, температури діалізного розчину, часу діалізу й швидкості ультрафільтрації, кліренсової продуктивності діалізатора кількість пацієнтів, у яких артеріальний тиск був вищий за 140/90 мм рт.ст., вдалось зменшити на 93 % від загальної кількості хворих. Термін, протягом якого досягались необхідні значення тиску, становив від 4 до 14 тижнів.

Досягнути цільових показників артеріального тиску не вдалось у пацієнтів, у яких до початку лікування артеріальний тиск був 200/100 мм рт.ст. і

Таблиця 1. Показники артеріальної гіпертензії в першій групі пацієнтів

	Перед лікуванням сеансами гемодіалізу		Через рік і більше після лікування із тривалістю діалізу 5 годин із досягненням КТ/V \geq 1,2		Через рік і більше після лікування із застосуванням індивідуальних діалізних програм із досягненням КТ/V \geq 1,2	
	п	%	п	%	п	%
Понад 140/90 мм рт.ст., з них:	44	88	31	62	3	6
— без застосування гіпотензивних препаратів	0	0	0	0	1	2
— із застосуванням 1 гіпотензивного препарату	6	12	5	10	1	2
— із застосуванням 2 гіпотензивних препаратів	24	48	24	48	0	0
— із застосуванням 3 і більше гіпотензивних препаратів	14	28	2	4	1	2
Нижче за 140/90 мм рт.ст., з них:	6	12	19	38	47	94
— без застосування гіпотензивних препаратів	1	2	0	0	35 + (12*)	70 (90*)
— із застосуванням 1 гіпотензивного препарату	1	2	14	28	10*	20*
— із застосуванням 2 гіпотензивних препаратів	2	4	6	12	2**	4**
— із застосуванням 3 і більше гіпотензивних препаратів	1	2	0	0		
Усього	50	100	50	100	50	100

Примітки: * — інгібітор АПФ — 1/2 від рекомендованої мінімальної дози з метою кардіопротекції та запобігання епізодам гіпертензії; ** — пацієнти, які приймали антагоністи кальцію та β -блокатори.

Таблиця 2. Показники артеріальної гіпертензії в другій групі пацієнтів

	Перед лікуванням сеансами гемодіалізу		Через рік і більше після лікування 3 рази на тиждень по 5 годин із досягненням $KT/V \geq 1,2$		При подальшому лікуванні 3 рази на тиждень по 5 годин із досягненням $KT/V \geq 1,2$	
	n	%	n	%	n	%
Понад 140/90 мм рт.ст., з них:	32	84	25	66	24	63
— без застосування гіпотензивних препаратів	0	0	0	0	0	0
— із застосуванням 1 гіпотензивного препарату	7	18	10	26	10	26,5
— із застосуванням 2 гіпотензивних препаратів	25	66	15	40	14	36,5
— із застосуванням 3 і більше гіпотензивних препаратів	0	0	0	0	0	0
Нижче від 140/90 мм рт.ст., з них:	6	16	13	34	14	36
— без застосування гіпотензивних препаратів	0	0	0	0	0	0
— із застосуванням 1 гіпотензивного препарату	3	8	8	21	9	24
— із застосуванням 2 гіпотензивних препаратів	3	8	5	13	4	10
— із застосуванням 3 і більше гіпотензивних препаратів	0	0	0	0	0	0
Усього	38	100	38	100	38	100

вище, або в тих, які не завжди сумлінно виконували лікарські рекомендації. Відтак кількість пацієнтів, у яких відпала потреба у прийомі гіпотензивних препаратів, зросла до 35 осіб (70 %). Десяти пацієнтам (20 %) призначали 1 препарат у субтерапевтичних дозах (1/2 дози, рекомендованої інструкцією до використання) з метою кардіопротекції, тобто в цілому частка пацієнтів, які не потребували гіпотензивної терапії, становила 90 %, а пацієнти, які приймали 2 і більше препарати, використовували ліки із групи антагоністів кальцію та бета-блокатори за рекомендацією кардіолога з метою підтримки синусового ритму, як профілактику миготливої аритмії.

Отже, правильно підібране лікування із забезпеченням адекватної діалізної дози відповідно до існуючих протоколів дозволяє у 20–30 % пацієнтів на тлі прийому гіпотензивних препаратів зменшити артеріальну гіпертензію, а також знизити дозу медикаментів та кількість препаратів.

Що стосується пацієнтів контрольної груп, то в них при подальшому лікуванні суттєвих змін не відмічено.

Дані щодо артеріальної гіпертензії в першій групі пацієнтів подані в табл. 1. Показники артеріальної гіпертензії в другій групі пацієнтів подані в табл. 2.

Висновки

1. Правильно підібране лікування із забезпеченням адекватної діалізної дози відповідно до існуючих протоколів дозволяє у 20–30 % пацієнтів зменшити артеріальну гіпертензію на тлі прийому гіпотензивних препаратів, а також зменшити їх кількість та дозу.

2. Потенційно модифікований фактор ризику смерті, такий як артеріальна гіпертензія, і патологічні процеси та симптоми не завжди ліквідуються при проведенні стандартної процедури інтермітуючого гемодіалізу за програмою (3 рази на тиждень по 4 години), досягненні діалізної дози $KT/V \geq 1,2$ та проведенні супутньої терапії (гіпотензивні препарати, фосфатзв'язуючі препарати, препарати 1,25-дигідроксихолекальциферолу, препарати заліза та еритропоетини). Зазначені симптоми можна успішно усувати методом гемодіалізу із застосуванням індивідуальних діалізних програм і при цьому суттєво зменшити дози препаратів супутнього медикаментозного лікування, а в окремих випадках — відмовитись від супутньої медикаментозної терапії.

3. У літературі зустрічаються дані деяких дослідників про обернений зв'язок між артеріальним тиском та швидкістю клубочкової фільтрації, і ми досягли кращих показників АТ, змінивши ультрафільтраційні характеристики діалізатора та швид-

кість ультрафільтрації під час процедури гемодіалізу. Отже, використовуючи індивідуальні діалізні програми, можна реально вплинути на важливий фактор ризику летального кінця — артеріальну гіпертензію.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Рецензенти: Кушніренко С.В., к.м.н., доцент кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; Шейман Б.С., керівник Центру токсикології та екстракорпоральних методів детоксикації НДСЛ «ОХМАТДИТ», професор, д.м.н.

Список літератури

1. *Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2012 рік / Уклад. Н.І. Козлюк, С.С. Николаєнко, М.В. Кулизький; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. — К., 2013. — 89 с.*

2. *Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics / Patrick H. Pun, Ruediger W. Lehrich, Emily F. Honeycutt, Charles A. Herzog and John P. Middleton // Kidney International. — 2011 Jan. — 79. — 218-227.*

3. *Наказ Національної академії медичних наук України, МОЗ України від 11 травня 2011 року № 280/44 «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Нефрологія».*

4. *Levin A. Identification of patients and risk factors in chronic kidney disease—evaluating risk factors and therapeutic strategies // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — 16, Suppl 7. — 57-60.*

5. *Pun P.H., Lehrich R.W., Honeycutt E.F., Herzog C.A., Middleton J.P. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics // Kidney Int. — 2011 Jan. — 79 (2). — 218-27.*

6. *Бикбов Б.Т. Выживаемость и факторы риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6. — 280-296.*

7. *Короткий Д.В., Макеева Т.И., Заварицкая О.П., Земченков А.Ю. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда на преддиализной стадии хронической болезни почек и при заместительной почечной терапии // Нефрология и диализ. — Т. 11. — 2009. — № 3. — С. 190-206.*

8. *Gunal A.I., Ilkay E., Kirciman E., Karaca I., Dogukan A., Celiker H. Blood pressure control and left ventricular hypertrophy in long-term CAPD and hemodialysis patients: a cross-sectional study // Perit. Dial. Int. — 2003. — Vol. 23 (6). — P. 563-567.*

Отримано 04.06.15 ■

Кучма І.Л.

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

Kuchma I.L.

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

КОРРЕКЦИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТОДОМ ГЕМОДИАЛИЗА: СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ДИАЛИЗНЫЕ ПРОГРАММЫ

Резюме. Изучены возможности корригирования потенциально модифицируемого фактора риска смерти пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, изменением методики проведения гемодиализа. Сделаны выводы о возможности современных диализных методик эффективно влиять на артериальную гипертензию пациентов с хронической болезнью почек ВД стадии и необходимости дальнейшего их изучения с целью разработки стандартов лечения с применением математических моделей индивидуальных диализных программ.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, артериальная гипертензия, стандарты лечения.

CORRECTION OF POTENTIALLY MODIFIED RISK FACTORS IN HEMODIALYSIS TREATMENT: STANDARDS OF THERAPY AND INDIVIDUALIZED PROGRAMS OF DIALYSIS

Summary. Limitations of possible correction for potentially modified factor the risk of death of patients, who are on renal replacement therapy, by techniques of hemodialysis were studied. The conclusions about the possibility of modern dialysis methods to effectively influence arterial hypertension in patients with chronic kidney disease stage 5D and the need of their further study in order to develop treatment standards with the use of mathematical models of individual dialysis programs were made.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, arterial hypertension, treatment standards.

Grabe M. (Chair), Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E., Cai T. (Guidelines Associate), Çek M., Köves B. (Guidelines Associate), Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wulff B.

ЄВРОПЕЙСЬКА АСОЦІАЦІЯ УРОЛОГІВ 2015 НАСТАНОВИ ЩОДО УРОЛОГІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY 2015 GUIDELINES ON UROLOGICAL INFECTIONS

Мета

Наведені настанови мають за мету забезпечення урологів і лікарів інших медичних спеціальностей доказовими вказівками щодо лікування і профілактики інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ). Настанови включають ІСШ у чоловіків і жінок, генітальні інфекції у чоловіків та спеціальні розділи: ІСШ у дитячій урології та за наявності певних факторів ризику, наприклад імуносупресії, ниркової недостатності і цукрового діабету. Велика увага приділяється передопераційній антибактеріальній профілактиці з метою зменшення надмірного застосування антимікробних агентів при хірургічних втручаннях. У поданих настановах використані дослідження високої якості із залученням міжнародно визнаних положень і класифікацій.

3С.3. Гострий епізод неускладненого циститу (нижня ІСШ) у дорослих

3С.3.1. Діагностика

3С.3.1.1. Клінічний діагноз

Наявність великої ймовірності гострого неускладненого циститу діагностується на підставі анамнестичної наявності симптомів із боку нижніх сечових шляхів (дизурія, збільшення кількості сечовипускань і ургентність) за відсутності вагінальних виділень або подразнення (вульви) у тих жінок, які не мають жодних інших факторів ризику для ускладненої ІСШ [52, 63] (рівень доказовості 2a, GR: B). У жінок літнього віку симптоми сечостатевої системи не обов'язково пов'язані з ІСШ [55].

У пацієнтів із цукровим діабетом зі стабільним глікемічним метаболізмом наявність епізодичного або навіть рецидивного циститу також можна розглядати як неускладнену ІСШ. Проте в довгостроковому спостереженні було помічено, що в пацієнтів із цукровим діабетом може розвинути нейропатичний міхур із порушенням сечовипускань, що може бути відповідним ускладнюючим фактором [57].

У здорових пацієнтів із незначною та помірною нирковою недостатністю без інших структурних та функціональних порушень сечових шляхів і нирок спорадичний або рецидивуючий цистит також може розглядатися як неускладнений.

Aim

The current Guidelines aim to provide both urologists and physicians from other medical specialties with evidence-based guidance regarding the treatment and prophylaxis of urinary tract infections (UTIs). These Guidelines cover male and female UTIs, male genital infections and special fields such as UTIs in paediatric urology and risk factors, e.g. immunosuppression, renal insufficiency and diabetes mellitus. Much attention is given to peri-operative antibacterial prophylaxis (ABP), aiming to reduce the overuse of antimicrobial agents in conjunction with surgery. High quality clinical research using strict internationally recognised definitions and classifications, as presented in these Guidelines, are encouraged.

3C.3. Acute episode of uncomplicated cystitis (lower UTI) in adults

3C.3.1. Diagnostic evaluation

3C.3.1.1. Clinical diagnosis

The diagnosis of acute uncomplicated cystitis can be made with a high probability based on a focused history of lower urinary tract symptoms (dysuria, frequency and urgency) and the absence of vaginal discharge or irritation, in those women who have no other risk factors for complicated UTIs [52, 63] (LE: 2a, GR: B). In elderly women genitourinary symptoms are not necessarily related to UTI [55].

In otherwise healthy diabetic patients with stable glycaemic metabolism, a sporadic or even recurrent cystitis can also be considered uncomplicated. However, in the long-term patients with diabetes may develop a neuropathic bladder with voiding disturbances which may be present as a relevant complicating factor [57].

In otherwise healthy patients with mild and moderate renal insufficiency without other relevant structural and functional abnormalities within the urinary tract and the kidneys, a sporadic or recurrent cystitis can also be considered uncomplicated because no more serious outcome needs to be considered.

3С.3.1.2. Диференціальна діагностика

Симптомну ІСШ слід диференціювати з безсимптомною бактериурією, що вважається не інфекцією, а синантропною колонізацією і, як правило, не повинна лікуватися, а отже, не підлягає скринінгу, за винятком випадків, якщо це вважається фактором ризику в особливих ситуаціях (див. розд. 3В).

3С.3.1.3. Лабораторна діагностика

Аналіз сечі за тест-смужкою на відміну від мікроскопії сечового осаду є доцільною альтернативою культуральному дослідженню в діагностиці гострого неускладненого циститу [64, 65] (рівень доказовості 2а, GR: В).

Дослідження культури сечі рекомендується в таких випадках:

- підозра на гострий пієлонефрит;
- симптоми, що не усунені або повторюються протягом 2–4 тижнів після завершення лікування;
- жінки з атипovими симптомами [66, 67];
- вагітні жінки і чоловіки з підозрою на ІСШ (рівень доказовості 4, GR: В).

Наявність понад 10^3 КУО/мл уропатогенів є мікробіологічно діагностично значущою ознакою для жінок із симптомами гострого неускладненого циститу [68] (рівень доказовості 3, GR: В).

Жінки з атипovими симптомами, гострим неускладненим циститом або гострим неускладненим пієлонефритом, а також ті, які не реагують на відповідну антимікробну терапію, повинні розглядатись як кандидати для додаткових діагностичних досліджень (рівень доказовості 4, GR: В).

Урологічне обстеження, включаючи ректальне, завжди повинно проводитися в чоловіків для виключення відповідних ускладнюючих факторів (рівень доказовості 4, GR: А).

3С.3.2. Супровід хвороби

Рекомендується антибактеріальна терапія на підставі, що клінічний успіх значно більший у жінок, які отримували антибіотики, порівняно з прийомом плацебо [69] (рівень доказовості 1а, GR: А). У виборі антибактеріальної терапії слід керуватися [52]:

- спектром і культуральною чутливістю етіологічних уропатогенів;
- ефективністю щодо конкретних показань згідно з клінічними дослідженнями;
- переносимістю та побічними реакціями;
- наявністю можливих несприятливих екологічних наслідків;
- вартістю;
- наявністю.

Відповідно до цих принципів і доступних у Європі даних щодо чутливості фосфоміцину трометамол 3 г одноразово, півмецилінам 400 мг три рази на добу протягом 3 днів і нітрофурантоїн макрокристали 100 мг два рази на добу протягом 5 днів вважаються препаратами першого вибору, якщо є доступними [70, 72] (рівень доказовості 1а, GR: А) (табл. 3). Ці схеми рекомендовані для жінок, але не для чоловіків. Більшість широкого спектра β-лактамазопродукуючих *E.coli* все ще чутливі до фосфоміцину. Проте в Іспанії спостерігається

3С.3.1.2. Differential diagnosis

Symptomatic UTI should be differentiated from asymptomatic bacteriuria, which is considered not an infection but rather a commensal colonisation, which usually should not be treated and therefore not screened for, except if it is considered a risk factor in special situations (see Section 3B).

3С.3.1.3. Laboratory diagnosis

Urine dipstick testing, as opposed to urinary microscopy, is a reasonable alternative to culture for diagnosis of acute uncomplicated cystitis [64, 65] (LE: 2a, GR: B).

Urine cultures are recommended in the following situations:

- suspected acute pyelonephritis;
- symptoms that do not resolve or recur within 2–4 weeks after the completion of treatment;
- women who present with atypical symptoms [66, 67];
- pregnant women, and Males with suspected UTI (LE: 4, GR: B).

A colony count of $> 10^3$ cfu/mL of uropathogens is microbiologically diagnostic in women who present with symptoms of acute uncomplicated cystitis [68] (LE: 3, GR: B).

Women who present with atypical symptoms of either acute uncomplicated cystitis or acute uncomplicated pyelonephritis, as well as those who fail to respond to appropriate antimicrobial therapy should be considered for additional diagnostic studies (LE: 4, GR: B).

Urological evaluation including rectal examination should always be carried out in men to rule out relevant complicating factors (LE: 4, GR: A).

3С.3.2. Disease management

Antibiotic therapy is recommended because clinical success is significantly more likely in women treated with antibiotics compared with placebo [69] (LE: 1a, GR: A). The choice of antibiotic therapy should be guided by [52]:

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

According to these principles and the available susceptibility patterns in Europe, fosfomycin trometamol 3 g single dose, pivmecillinam 400 mg tid for 3 days, and nitrofurantoin macrocrystal 100 mg bid for 5 days, are considered as drugs of first choice in many countries, when available [70–72] (LE: 1a, GR: A) (Table 3). These regimens are recommended for women, but not for men. Most ESBL-producing *E.coli* are still susceptible to fosfomycin. However, in Spain a parallel increase in

одночасне збільшення використання фосфоміцину і зростання стійкості до нього β-лактамазопродукуючих *E.coli* [73].

Альтернативні антибіотики включають триметоприм або його поєднання з сульфонамідом і фторхінолони. Ко-тримоксазол (160/800 мг два рази протягом 3 днів) або триметоприм (200 мг протягом 5 днів) слід розглядати лише як препарати першого вибору в районах із відомим рівнем резистентності для кишкової палички в < 20 % [74, 75] (рівень доказовості 1b, GR: B). Незважаючи на наявний ниж-

community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in ESBL-producing *E.coli* has been observed [73].

Alternative antibiotics include trimethoprim alone or combined with a sulphonamide, and the fluoroquinolone class. Co-trimoxazole (160/800 mg bid for 3 days) or trimethoprim (200 mg for 5 days) should only be considered as drugs of first choice in areas with known resistance rates for *E.coli* of < 20 % [74, 75] (LE: 1b, GR: B).

Таблиця 3. Рекомендована антимікробна терапія при гострому неускладненому циститі у практично здорових жінок

Антибіотики	Добова доза	Тривалість терапії	Коментарі
<i>Перший вибір</i>			
Фосфоміцин трометамол	3 г одноразово	1 день	
Нітрофурантоїн макрокристали	100 мг двічі на добу	5 діб	Уникати при дефіциті Г6ФДГ
Півмецилінам	400 мг тричі на добу	3 доби	
<i>Альтернативні</i>			
Ципрофлоксацин	250 двічі на добу	3 доби	Не застосовувати під час вагітності
Левовфлоксацин	250 мг на добу	3 доби	Не застосовувати під час вагітності
Офлоксацин	200 мг двічі на добу	3 доби	Не застосовувати під час вагітності
Цефалоспорин (а саме цефадроксил)	500 мг двічі на добу	3 доби	Або аналогічні (див. додаток 4.5)
<i>Якщо локальна резистентність відома (для E.coli < 20 %)</i>			
TMT-СМК	160/800 мг двічі на добу	3 доби	СМК не використовується в третьому триместрі вагітності
TMT	200 мг двічі на добу	5 діб	TMT не використовується в першому триместрі вагітності

Примітки: Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа; TMT – триметоприм; СМК – сульфаметоксазол.

Table 3. Recommended antimicrobial therapy in acute uncomplicated cystitis in otherwise healthy women

Antibiotics	Daily dose	Duration of therapy	Comments
<i>First choice</i>			
Fosfomycin trometamol	3 g SD	1 day	
Nitrofurantoin macrocrystal	100 mg bid	5 days	avoid in G6PD deficiency
Pivmecillinam	400 mg tid	3 days	
<i>Alternatives</i>			
Ciprofloxacin	250 bid	3 days	not during pregnancy
Levofloxacin	250 mg qd	3 days	not during pregnancy
Ofloxacin	200 mg bid	3 days	not during pregnancy
Cephalosporin (e.g. cefadroxil)	500 mg bid	3 days	Or comparable (see Appendix 4.5)
<i>If local resistance pattern is known (E.coli resistance < 20 %)</i>			
TMP-SMX	160/800 mg bid	3 days	SMX not in the last trimenon of pregnancy
TMP	200 mg bid	5 days	TMP not in the first trimenon of pregnancy

Notes: SD = single dose; G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase; TMP = trimethoprim; SMX = sulphamethoxazole.

чий рівень резистентності в деяких регіонах, фторхінолони не вважаються препаратами першого ряду вибору через несприятливі побічні ефекти, включаючи негативні екологічні наслідки та формування резистентності (табл. 3).

Амінopenіциліни більше не підходять для емпіричної терапії через наявність світових даних про високу резистентність *E.coli* до такого лікування. Амінopenіциліни в поєднанні з інгібітором бета-лактамаз, такі як ампіцилін/сульбактам або амоксицилін/клавуланова кислота і пероральні цефалоспорины загалом не такі ефективні, як короткострокова терапія, і не рекомендуються для емпіричної терапії через додаткові екологічні наслідки, але можуть бути використані в окремих випадках [76, 77].

Короткі курси антибактеріальної терапії також можуть розглядатися для лікування циститу у вагітних [78] (рівень доказовості 1a, GR: A), але не всі антибіотики придатні для вагітних. Загалом пеніциліни, цефалоспорины, фосфоміцин, нітрофурантоїн (не у випадку дефіциту Г6ФДГ і у кінці вагітності), триметоприм (не в першому триместрі) і сульфаниламід (не в останньому триместрі) можуть розглядатись для лікування вагітних.

Чоловікам рекомендується тривалість лікування не менше 7 днів, бажано призначення ТМТ-СМК або фторхінолону з урахуванням результату тесту на чутливість (рівень доказовості 4, GR: B).

У пацієнтів із нирковою недостатністю вибір антимікробних препаратів базується на можливому зниженні рівня ниркової екскреції. Проте більшість антибіотиків мають широкий терапевтичний індекс. Корекція дози не потрібна до моменту досягнення рівня ШКФ < 20 мл/хв за винятком антибіотиків із нефротоксичною дією, наприклад аміноглікозидів. Поєднання діуретиків (наприклад, фуросеміду) і цефалоспоринів є нефротоксичним. Нітрофурантоїн і тетрациклін протипоказані, проте доксициклін може застосовуватись.

3С.3.3. Подальше спостереження

Після лікування проведення рутинних аналізів сечі або культуральних досліджень у безсимптомних пацієнтів не показано [27] (рівень доказовості 2b, GR: B) за винятком вагітних жінок, якщо у них зберігається безсимптомна бактеріурія (див. розд. 3В.5.3). У жінок, у яких симптоми не зникли до кінця лікування, і у випадках, коли симптоми ліквідувались, але повторюються протягом 2 тижнів, культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків повинне бути виконане (рівень доказовості 4, GR: B). В оцінці ефективності терапії в цій ситуації слід врахувати, що причинний мікроорганізм не був чутливий до агента, який спочатку використовувався. Слід розглянути необхідність повторного 7-денного режиму терапії з використанням іншого (протимікробного) агента (рівень доказовості 4, GR: C).

3С.4.1. Діагностика

3С.4.1.1. Клінічний діагноз

Підозра на гострий пієлонефрит виникає за наявності болю в поперековій ділянці, нудоти та блювоти, лихоманки (> 38 °C) або підвищення чутливості в реберно-хребетному куті, що може спостерігатися й за відсутності симптомів циститу [79].

Despite still lower resistance rates in some areas, fluoroquinolones are not considered first choice because of adverse effects including negative ecological effects and selection of resistance (Table 3).

Aminopenicillins are no more suitable for empirical therapy because of the worldwide high *E.coli* resistance. Aminopenicillins in combination with a betalactamase inhibitor such as ampicillin/sulbactam or amoxicillin/sulvulanic acid and oral cephalosporins are in general not so effective as short-term therapy and are not recommended for empirical therapy because of ecological collateral damage, but can be used in selected cases [76, 77].

Short courses of antimicrobial therapy can also be considered for the treatment of cystitis in pregnancy [78] (LE: 1a, GR: A), but not all antibiotics are suitable during pregnancy. In general penicillins, cephalosporins, fosfomycin, nitrofurantoin (not in case of G6P deficiency and during end of pregnancy), trimethoprim not in the first and sulphonamides not in the last trimester, can be considered.

In men a treatment duration of at least 7 days is recommended, preferably with TMP-SMX or a fluoroquinolone if in accordance with the susceptibility testing (LE: 4; GR: B).

In patients with renal insufficiency the choice of antimicrobials may be influenced by the decreased renal excretion. Most antibiotics, however, have a wide therapeutic index. No adjustment of dose is necessary until GFR < 20 mL/min, except antibiotics with nephrotoxic potential, e.g. aminoglycosides. Combination of loop diuretics (e.g. furosemide) and a cephalosporin is nephrotoxic. Nitrofurantoin and tetracyclines are contraindicated, but not doxycycline.

3С.3.3. Follow-up

Routine post-treatment urinalysis or urine cultures in asymptomatic patients are not indicated [27] (LE: 2b, GR: B), except in pregnant women, if asymptomatic bacteriuria is an issue of therapy (see Chapter 3B.5.3). In women whose symptoms do not resolve by the end of treatment, and in those whose symptoms resolve but recur within 2 weeks, urine culture and antimicrobial susceptibility tests should be performed (LE: 4, GR: B). For therapy in this situation, one should assume that the infecting organism is not susceptible to the agent originally used. Retreatment with a 7-day regimen using another agent should be considered (LE: 4, GR: C).

3С.4.1. Diagnostic evaluation

3С.4.1.1. Clinical diagnosis

Acute pyelonephritis is suggested by flank pain, nausea and vomiting, fever (> 38 °C), or costovertebral angle tenderness, and it can occur in the absence of symptoms of cystitis [79].

Pregnant women with acute pyelonephritis need special attention, because this kind of infection

Вагітні жінки з гострим пієлонефритом потребують особливої уваги з причини негативного впливу інфекції на матір із наявною анемією, нирковою або дихальною недостатністю, а також можливого впливу на ненароджену дитину з більшою частотою передчасного розродження і передчасних пологів [80].

Більшість чоловіків із фебрильною ІСШ мають супутню інфекцію простати, що характеризується оборотним збільшенням її розмірів та значень ПСА [81]. Таким чином, урологічна оцінка повинна проводитися на регулярній основі у чоловіків із фебрильною ІСШ, пієлонефритом, рецидивуючою ІСШ або щоразу, коли є підозра на наявність ускладнюючого фактора (рівень доказовості 4, GR: A).

Пацієнти з діабетом і гострим пієлонефритом на тлі метаболічних порушень, наприклад, гіпо- та гіперглікемії, гіперосмолярної дегідратації або кетоацидозу, потребують особливої уваги [57]. У хворих на цукровий діабет може виникнути прогресування інфекції паренхіми нирок, іноді викликане газотвірними організмами, що супроводжується високою смертністю (емфізематозний пієлонефрит) і характеризується гістологічно гострим гнійним інфільтратом з мікроабсцесами та розвитком гострої ниркової недостатності [82].

Походження організмів може бути гематогенним. Інтрауренальні абсцеси можуть розриватися, що призводить до перинефриту й поперекового абсцесу, що іноді може бути прихованим. Папілярний некроз притаманний хворим на цукровий діабет, особливо в поєднанні з гострим пієлонефритом, призводить до рубцювання паренхіми нирок. Іноді складно виключити обструкцію з причини відшарування епітелію сосочків, що є причиною нефропатії.

Ризик розвитку хронічної хвороби нирок і ниркової недостатності, викликані пієлонефритом, є низьким. Наявність міхурово-уретрального рефлюкса, зловживання знеболюючими, сечокам'яна хвороба та обструкція сечовивідних шляхів повинні бути визначені як причинні фактори. Проте гостра бактеріальна інфекція, у тому числі пієлонефрит, може суттєво впливати на прогресування хронічної ниркової недостатності, і, навпаки, хронічна ниркова недостатність може змінити активність інфекції [58].

3С.4.1.2. Диференціальна діагностика

Використовуючи відповідну візуалізацію, вкрай важливо в ранні строки розрізнити гострий неускладнений і ускладнений, в основному обструктивний, пієлонефрит, оскільки останній може дуже швидко призвести до уросепсису.

3С.4.1.3. Лабораторна діагностика

Для рутинної діагностики рекомендується загальний аналіз сечі (наприклад, за допомогою тест-смужок) з оцінкою кількості лейкоцитів, еритроцитів і нітратної реакції [83] (рівень доказовості 4, GR: C). Наявність уропатогенів понад 10^4 КУО/мл вважається клінічно значущою бактеріурією [84] (рівень доказовості 2b, GR: C).

3С.4.1.4. Візуалізаційна діагностика

Для виключення непрохідності сечових шляхів або сечокам'яної хвороби повинно проводитись ультразвукове дослідження (УЗД) верхніх сечових шляхів (рівень доказовості 4, GR: C). Додаткові дослідження, такі як неконтрастна спіральна комп'ютерна томографія (КТ),

may have not only an adverse effect on the mother with anaemia, renal and respiratory insufficiency, but also on the unborn with more frequent preterm labour and preterm birth [80].

Most men with febrile UTI have a concomitant infection of the prostate as measured by transient increases of PSA and prostate volume [81]. Thus, urological evaluation should be carried out routinely in men with febrile UTI, pyelonephritis, or recurrent UTI, or whenever a complicating factor is suspected (LE: 4, GR: A).

In diabetic patients with acute pyelonephritis metabolic abnormalities, e.g. hypo- and hyperglycaemia, hyperosmolar dehydration, or ketoacidosis, need to closely be followed [57]. Diabetic patients may also develop progression of renal parenchymal infection sometimes caused by gas-forming organisms, with a high mortality (emphysematous pyelonephritis), characterised histologically by acute pyogenic infiltration with micro-abscesses and the development of acute renal failure [82].

The origin of the organisms may be haematogenous. Intrarenal abscesses may rupture, leading to a perinephric collection and a psoas abscess, which occasionally may be indolent. Papillary necrosis is common in diabetics, particularly in association with acute pyelonephritis, resulting in renal parenchymal scarring, although it is difficult to exclude obstruction by the sloughed papillae as the cause of the nephropathy.

The risk of chronic renal disease and renal insufficiency caused by pyelonephritis is low. Underlying lesions including vesicoureteral reflux, analgesic abuse, nephrolithiasis and obstruction of the urinary tract have to be observed. However, acute bacterial infection, including pyelonephritis, can dramatically influence the progression of a chronic renal disease and vice versa chronic renal failure can alter the severity of an infection [58].

3С.4.1.2. Differential diagnosis.

It is most important to differentiate by appropriate imaging very early between an acute uncomplicated and complicated, mostly obstructive form of pyelonephritis, because the latter can very quickly lead to urosepsis.

3С.4.1.3. Laboratory diagnosis

Urinalysis (e.g. using a dipstick method), including the assessment of white and red blood cells and nitrites, is recommended for routine diagnosis [83] (LE: 4, GR: C). Colony counts $> 10^4$ cfu/mL of uropathogens are considered to be indicative of clinically relevant bacteriuria [84] (LE: 2b, GR: C).

3С.4.1.4. Imaging diagnosis

Evaluation of the upper urinary tract with ultrasound (US) should be performed to rule out urinary obstruction or renal stone disease (LE: 4, GR: C). Additional investigations, such as an unenhanced helical computed tomography (CT), excretory

екскреторна урографія або скінтиграфія з димеркапто-сукциновою кислотою (DMSA) слід вважати доцільними, якщо у пацієнта зберігається фебрильна температура після 72 годин лікування (рівень доказовості 4, GR: C). Для діагностики ускладнюючих факторів у вагітних жінок повинні переважно використовуватись УЗД або магнітно-резонансна томографія (МРТ) для уникнення радіаційного ризику плода (рівень доказовості 4, GR: B).

3C.4.2. Супровід хвороби

З причини відсутності відповідних досліджень наявність і культуральна чутливість уропатогенів, що викликають неускладнений цистит, можуть бути обґрунтованими для емпіричної терапії [62] (рівень доказовості 4, GR: B). Разом із тим *S.saprophyticus* зустрічається рідше при гострому пієлонефриті порівняно з гострим циститом (рівень доказовості 4, GR: B).

3C.4.2.1. Легкі й помірно тяжкі випадки

При легких і середньої тяжкості випадках гострого неускладненого пієлонефриту (табл. 4), тривалість пероральної терапії протягом 10–14 днів зазвичай є достат-

уography, or dimercaptosuccinic acid (DMSA) scanning, should be considered if the patient remains febrile after 72 h of treatment (LE: 4, GR: C). For diagnosis of complicating factors in pregnant women, US or magnetic resonance imaging (MRI) should be used preferentially to avoid radiation risk to the foetus (LE: 4, GR: B).

3C.4.2. Disease management

As a result of the lack of suitable surveillance studies, the spectrum and susceptibility patterns of uropathogens that cause uncomplicated cystitis can be used as a guide for empirical therapy [62] (LE: 4, GR: B). However, *S.saprophyticus* is less frequent in acute pyelonephritis as compared to acute cystitis (LE: 4, GR: B).

3C.4.2.1. Mild and moderate cases

In mild and moderate cases of acute uncomplicated pyelonephritis (see Table 4), oral therapy of 10–14 days is usually sufficient (LE: 1b, GR: B). A fluoroquinolone for 7–10 days can be

Таблиця 4. Рекомендована початкова емпірична пероральна антибактеріальна терапія при легкій і середній тяжкості гострого неускладненого пієлонефриту

Пероральна терапія при легкому і середньої тяжкості неускладненому пієлонефриті			
Антибіотики	Добова доза	Тривалість терапії	Посилання
Ципрофлоксацин	500–750 мг двічі на добу	7–10 діб	[85]
Левовфлоксацин	500 мг на добу	7–10 діб	[91]
Левовфлоксацин	750 мг на добу	5 діб	[86, 87]
Альтернативи (клінічний, але не мікробіологічний еквівалент ефективності порівняно з фторхінолонами)			
Цефподоксиму проксетил	200 мг двічі на добу	10 діб	[89]
Цефтибутен	400 мг двічі на добу	10 діб	[88]
Тільки якщо для патогену відома чутливість до цих препаратів (не для початкової терапії)			
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	14 діб	[84]
Ко-амоксиклав ^{1,2}	0,5/0,125 г тричі на добу	14 діб	

Примітки: фторхінолони протипоказані під час вагітності; ¹ – не вивчалось як монотерапія для гострого неускладненого пієлонефриту; ² – переважно для грампозитивних патогенів.

Table 4. Recommended initial empiric oral antimicrobial therapy in mild and moderate acute uncomplicated pyelonephritis

Oral Therapy in mild and moderate uncomplicated pyelonephritis			
Antibiotics	Daily dose	Duration of therapy	Reference
Ciprofloxacin	500–750 mg bid	7–10 days	[85]
Levofloxacin	500 mg qd	7–10 days	[91]
Levofloxacin	750 mg qd	5 days	[86, 87]
Alternatives (clinical but not microbiological equivalent efficacy compared with fluoroquinolones)			
Cefpodoxime proxetil	200 mg bid	10 days	[89]
Ceftibuten	400 mg bid	10 days	[88]
Only if the pathogen is known to be susceptible (not for initial empirical therapy)			
Trimethoprim-sulphamethoxazole	160/800 mg bid	14 days	[84]
Co-amoxiclav ^{1,2}	0.5/0.125 g tid	14 days	

Notes: fluoroquinolones are contraindicated during pregnancy; ¹ – not studied as monotherapy for acute uncomplicated pyelonephritis; ² – mainly for Gram-positive pathogens.

ньою (рівень доказовості 1b, GR: B). 7–10-денний прийом фторхінолонів може бути рекомендований як терапія першої лінії, якщо резистентність кишкової палички становить < 10 % [85] (рівень доказовості 1b, GR: A).

Якщо доза фторхінолонів збільшується, лікування, ймовірно, може бути скорочене до 5 днів [86, 87] (рівень доказовості 1b, GR: B). Однак у суспільстві виявляється все більша кількість фторхінолон-резистентних штамів кишкової палички в деяких частинах світу, що обмежує емпіричне використання фторхінолонів; також фторхінолони протипоказані під час вагітності.

Пероральні цефалоспорины третього покоління, такі як цефподоксиму проксетил або цефтибутен, можуть бути альтернативою [88, 89] (рівень доказовості 1b, GR: B). Однак наявні дослідження показали тільки еквівалент клінічної, але не мікробіологічної ефективності порівняно з ципрофлоксацином.

У результаті збільшення рівня резистентності кишкової палички > 10 % ко-тримоксазол не підходить для емпіричної терапії в більшості випадків, але може бути використаний після підтвердження чутливості за допомогою відповідного тесту [90] (рівень доказовості 1b, GR: B).

Ко-амоксиклав не рекомендується як препарат першого вибору для емпіричної пероральної терапії гострого пієлонефриту (рівень доказовості 4, GR: B). Він рекомендується при встановленні чутливих грампозитивних організмів за результатами тестування (рівень доказовості 4, GR: C).

У популяціях із високим рівнем резистентності *E.coli* до фторхінолонів і β-лактамів широкого спектра (> 10 %) може розглядатись початкова емпірична терапія аміноглікозидами або карбапенемами, за отриманими результатами тестів на чутливість оцінюється можливість використання також пероральних форм препаратів (рівень доказовості 4, GR: B).

3С.4.2.2. Тяжкі випадки

Пацієнти з тяжким пієлонефритом, які не можуть приймати пероральні препарати у зв'язку з наявністю системних симптомів, таких як нудота і блювота, повинні лікуватися спочатку одним із парентеральних антибіотиків (табл. 5).

Госпіталізація повинна бути розглянута, якщо ускладнюючі фактори не можуть бути виключені шляхом доступних діагностичних процедур та/або пацієнт має клінічні ознаки й симптоми сепсису (рівень доказовості 4, GR: B).

Після поліпшення пацієнт може бути переведений на пероральний прийом одного з антибактеріальних препаратів, зазначених у табл. 4, якщо він проявляє активність щодо збудника, для завершення 1–2-тижневого курсу терапії (рівень доказовості 1b, GR: B).

У вагітних жінок із пієлонефритом може бути розглянуте лікування амбулаторно із застосуванням відповідних антибіотиків за умови, що симптоми слабо виражені і можливо забезпечити їх ретельне спостереження [97, 98] (рівень доказовості 1b, GR: A).

У тяжких випадках пієлонефриту зазвичай показана госпіталізація і підтримуюча терапія. Після клінічного поліпшення парентеральне лікування може бути змінено на пероральне із загальною тривалістю лікування 7–10 днів (рівень доказовості 4, GR: B).

recommended as first-line therapy if the resistance rate of *E.coli* is still < 10 % [85] (LE: 1b, GR: A).

If the fluoroquinolone dose is increased, the treatment can probably be reduced to 5 days [86, 87] (LE: 1b, GR: B). However, increasing numbers of fluoroquinolone-resistant *E.coli* in the community have already been found in some parts of the world, thus restricting the empirical use of fluoroquinolones, and fluoroquinolones are contraindicated during pregnancy.

A third-generation oral cephalosporin, such as cefpodoxime proxetil or ceftibuten, could be an alternative [88, 89] (LE: 1b, GR: B). However, available studies have demonstrated only equivalent clinical, but not microbiological, efficacy compared with ciprofloxacin.

As a result of increasing *E. coli* resistance rates > 10 %, cotrimoxazole is not suitable for empirical therapy in most areas, but it can be used after sensitivity has been confirmed through susceptibility testing [90] (LE: 1b, GR: B).

Co-amoxiclav is not recommended as a drug of first choice for empirical oral therapy of acute pyelonephritis (LE: 4, GR: B). It is recommended when susceptibility testing shows a susceptible Gram-positive organism (LE: 4, GR: C).

In communities with high rates of fluoroquinolone-resistant and ESBL-producing *E.coli* (> 10 %), initial empirical therapy with an aminoglycoside or carbapenem has to be considered until susceptibility testing demonstrates that oral drugs can also be used (LE: 4, GR: B).

3С.4.2.2. Severe cases

Patients with severe pyelonephritis who cannot take oral medication because of systemic symptoms such as nausea and vomiting, have to be treated initially with one of the following parenteral antibiotics (Table 5).

Hospital admission should be considered if complicating factors cannot be ruled out by available diagnostic procedures and/or the patient has clinical signs and symptoms of sepsis (LE: 4, GR: B).

After improvement, the patient can be switched to an oral regimen using one of the antibacterials mentioned in Table 4, if active against the infecting organism, to complete the 1–2-week course of therapy (LE: 1b, GR: B).

In pregnant women with pyelonephritis outpatient management with appropriate antibiotics may also be considered, provided symptoms are mild and close follow-up is feasible [97, 98] (LE: 1b, GR: A).

In more severe cases of pyelonephritis, hospitalisation and supportive care are usually required. After clinical improvement parenteral therapy can also be switched to oral therapy for a total treatment duration of 7–10 days (LE: 4, GR: B).

У чоловіків із фебрильною ІСШ, пієлонефритом, повторною інфекцією або за наявності ускладнюючого фактора пропонується мінімальна тривалість лікування 2 тижні, переважно фторхінолонами, оскільки зазвичай спостерігається залучення передміхурової залози [99] (рівень доказовості 2a, GR: B).

3С.4.3. Подальше спостереження

Рутинні аналізи сечі після лікування за відсутності наявних симптомів у пацієнтів можуть не призначатись (рівень доказовості 4, GR: C) за винятком вагітних жінок, якщо зберігається безсимптомна бактеріурія (див. розділ 3В.5.3).

Пацієнтам, у яких симптоми пієлонефриту не зменшуються протягом 3 днів або рецидивують після ремісії ІСШ протягом 2 тижнів, рекомендовано провести повторний посів сечі з визначенням чутливості до антибіотиків та

Таблиця 5. Рекомендована початкова парентеральна емпірична антибактеріальна терапія при тяжкому гострому неускладненому пієлонефриті

Початкова парентеральна терапія при тяжкому неускладненому пієлонефриті		
Після покращення, до завершення 1–2-тижневого курсу терапії, пацієнт може бути переведений на пероральний режим лікування з використанням одного з препаратів, наведених у табл. 4 (за умови активної протидії інфекції). З цієї причини вказується лише добова доза, без тривалості лікування		
Антибіотики	Добова доза	Посилання
Ципрофлоксацин	400 мг двічі на добу	[85]
Левофлоксацин ¹	250–500 мг на добу	[91]
Левофлоксацин	750 мг на добу	[86]
<i>Альтернативи</i>		
Цефотаксим ²	2 г тричі на добу	
Цефтріаксон ^{1, 4}	1–2 г на добу	[92]
Цефтазидим ²	1–2 г тричі на добу	[93]
Цефепім ^{1, 4}	1–2 г двічі на добу	[94]
Ко-амоксиклав ^{2, 3}	1,5 г тричі на добу	
Піперацилін-тазобактам ^{1, 4}	2,5–4,5 г тричі/добу	[95]
Гентаміцин ²	5 мг/кг/добу	
Амікацин ²	15 мг/кг/добу	
Ертапенем ⁴	1 г на добу	[92]
Імпіпенем/циластатин ⁴	0,5/0,5 г тричі на добу	[95]
Меропенем ⁴	1 г тричі на добу	[93]
Дорипенем ⁴	0.5 г тричі на добу	[96]

Примітки: фторхінолони протипоказані під час вагітності; ¹ – нижча доза вивчена, але вища доза рекомендована фахівцями; ² – не вивчено як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті; ³ – загалом для грампозитивних мікроорганізмів; ⁴ – однаковий протокол гострого неускладненого пієлонефриту і ускладнених ІСШ (стратифікація не завжди можлива).

In men with febrile UTI, pyelonephritis, or recurrent infection, or whenever a complicating factor is suspected a minimum treatment duration of 2 weeks is recommended preferably with a fluoroquinolone since prostatic involvement is frequent [99] (LE: 2a, GR: B).

3С.4.3. Follow-up

Routine post-treatment urinalysis and urine cultures in an asymptomatic patient might not be indicated (LE: 4, GR: C), except in pregnant women, if asymptomatic bacteriuria is a treatment issue see Section 3В.5.3.

In patients whose pyelonephritis symptoms do not improve within 3 days, or resolve and then recur within 2 weeks, repeated urine culture and antimicrobial susceptibility tests and an appropriate

Table 5. Recommended initial empirical parenteral antimicrobial therapy in severe acute uncomplicated pyelonephritis

Initial parenteral therapy in severe uncomplicated pyelonephritis		
After improvement, the patient can be switched to an oral regimen using one of the agents listed in Table 4 (if active against the infecting organism) to complete the 1–2-week course of therapy. Therefore, only daily dose and no duration of therapy are indicated.		
Antibiotics	Daily dose	Reference
Ciprofloxacin	400 mg bid	[85]
Levofloxacin ¹	250–500 mg qd	[91]
Levofloxacin	750 mg qd	[86]
<i>Alternatives</i>		
Cefotaxime ²	2 g tid	
Ceftriaxone ^{1, 4}	1–2 g qd	[92]
Ceftazidime ²	1–2 g tid	[93]
Cefepime ^{1, 4}	1–2 g bid	[94]
Co-amoxiclav ^{2, 3}	1.5 g tid	
Piperacillin/tazobactam ^{1, 4}	2.5–4.5g tid	[95]
Gentamicin ²	5 mg/kg qd	
Amikacin ²	15 mg/kg qd	
Ertapenem ⁴	1 g qd	[92]
Imipenem/cilastatin ⁴	0.5/0.5 g tid	[95]
Meropenem ⁴	1 g tid	[93]
Doripenem ⁴	0.5 g tid	[96]

Notes: fluoroquinolones are contraindicated during pregnancy; ¹ – lower dose studied, but higher dose recommended by experts; ² – not studied as monotherapy in acute uncomplicated pyelonephritis; ³ – mainly for Gram-positive pathogens; ⁴ – same protocol for acute uncomplicated pyelonephritis and complicated UTI (stratification not always possible).

провести відповідні дослідження, такі як УЗД нирок, КТ або сцинтиграфія нирок (рівень доказовості 4, GR: B).

У пацієнтів без урологічних порушень можливо припустити, що інфекційний агент не був чутливий до раніше призначеного медикаменту й альтернативне лікування повинно бути призначене на підставі результатів культурального посіву (рівень доказовості 4, GR: B).

Для пацієнтів із рецидивом інфекції з тим же збудником діагноз неускладненого пієлонефриту має бути переглянутий. У таких випадках необхідні відповідні діагностичні заходи для виключення будь-яких ускладнюючих факторів (рівень доказовості 4, GR: C).

3С.5. Повторні неускладнені ІСШ у дорослих жінок

3С.5.1. Діагностика

Повторні ІСШ поширені серед молодих здорових жінок, незважаючи на загалом нормально анатомічно і фізіологічно сформовані сечовивідні шляхи [100] (рівень доказовості 2a). Загальні фактори ризику наведені в табл. 2.

Повторні ІСШ повинні бути діагностовані за допомогою посіву сечі (рівень доказовості 4, GR: A). Візуалізація верхніх сечовивідних шляхів і цистоскопія не рекомендується як рутинна оцінка повторних ІСШ у жінок [101] (рівень доказовості 1b, GR: B), але повинні бути виконані без зволікання в атипових випадках. Крім того, слід виключити наявність залишкової сечі (рівень доказовості 4, GR: B).

Повторні ІСШ у чоловіків не включені в наведену настанову, оскільки вони можуть бути ознакою загострення хронічного бактеріального простатиту (див. частину 3I). Крім того, серед можливих інших сюди не включені рецидивуючі ІСШ через ускладнюючі урологічні фактори, такі як наявні сечові катетери, сечокам'яна хвороба та неврологічні порушення спорожнення сечового міхура.

3С.5.2. Супровід хвороби і подальше спостереження

Профілактика ІСШ включає: 1) зміну способу життя та запобігання факторам ризику; 2) неантимікробні заходи; 3) антимікробну профілактику, що повинна бути виконана у відповідному порядку. Урологічні фактори ризику повинні бути розглянуті й усунені, наскільки це можливо. Надмірна залишкова сеча повинна бути оптимально пролікована, що також включає стерильну переривчасту катетеризацію за необхідності.

3С.5.2.1. Фактори ризику та поведінкові зміни

Ряд заходів, таких як споживання рідини та звички особистої гігієни (наприклад, зменшення споживання рідини, звичайне і посткоїтальне відстрочення сечовипускання, витирання після дефекації у напрямку ззаду наперед, спринцювання, тісна білизна) були запропоновані як такі, що збільшують ризик ІСШ. Разом із тим дослідження цих факторів ризику задокументували відсутність зв'язку з рецидивною ІСШ.

У молодих здорових жінок статевий акт є фактором ризику, що найбільше загрожує рецидивами ІСШ. Інші фактори — використання сперміциду, новий сексуальний партнер, наявність ІСШ в анамнезі матері, перенесені ІСШ в дитячому віці.

Найбільш поширені фактори ризику у жінок у постменопаузі наведені в табл. 2. Існує дедалі більше дока-

investigation, such as renal US, CT or renal scintigraphy, should be performed (LE: 4, GR: B).

In patients with no urological abnormality, it should be assumed that the infecting organism is not susceptible to the agent originally used, and an alternative tailored treatment should be considered based on culture results (LE: 4, GR: B).

For patients who relapse with the same pathogen, the diagnosis of uncomplicated pyelonephritis should be reconsidered. Appropriate diagnostic steps are necessary to rule out any complicating factors (LE: 4, GR: C).

3С.5. Recurrent uncomplicated UTIs in adult women

3С.5.1. Diagnostic evaluation

Recurrent UTIs are common among young, healthy women, even though they generally have anatomically and physiologically normal urinary tracts [100] (LE: 2a). Common risk factors are given in Table 2.

Recurrent UTIs need to be diagnosed by urine culture (LE: 4, GR: A). Imaging of the upper urinary tract and cystoscopy are not routinely recommended for evaluation of women with recurrent UTIs [101] (LE: 1b, GR: B) but should be performed without delay in atypical cases. Also, residual urine should be excluded (LE: 4, GR: B).

Recurrent UTIs in men are not included here because this may be a sign of exacerbation from chronic bacterial prostatitis (see Chapter 3I). Also not included here are recurrent UTI due to complicating urological factors, such as urinary catheters, nephrolithiasis and neuropathic bladder voiding disturbances, among others.

3С.5.2. Disease management and follow-up

Prevention of rUTI includes i) counselling and behavioural modifications, i.e. avoidance of risk factors, ii) non-antimicrobial measures and iii) antimicrobial prophylaxis, which should be attempted also in this order. Urological risk factors need to be looked for and eliminated as far as possible. Significant residual urine should be treated optimally, which also includes clean intermittent catheterisation (CIC) when valued necessary.

3С.5.2.1. Risk factors and behavioural modifications

A number of measures such as fluid intake and personal hygiene behaviours (e.g. reduced fluid intake, habitual and post-coital delayed urination, wiping from back to front after defecation, douching and wearing occlusive underwear) have been suggested to increase the risk of UTI. However, studies that have explored these risk factors have consistently documented the lack of association with recurrent UTI.

In young healthy women, sexual intercourse is the risk factor most highly associated with rUTI. Others include spermicide use, having a new sex partner, having a mother with history of UTI, and having UTI during childhood.

The most common risk factors in postmenopausal women are given in Table 2. There is growing evidence

зів, що ІСШ у дітей і дорослих пов'язані з генетичними мутаціями, що уражають вроджений імунітет [54].

3С.5.2.2. Неантимікробна профілактика

Є багато неантипротимікробних заходів, що рекомендовані для рецидивних ІСШ, але, згідно з результатами належно спланованих досліджень, лише мала їх кількість може бути підґрунтям для формування рекомендацій [102, 103].

Гормональна замісна терапія

У жінок у постменопаузі місцеві вагінальні замісники естрогену (але не пероральні форми) показали можливість запобігання рецидивам ІСШ, але в 6–20 % жінок спостерігалось вагінальне подразнення [103, 104] (рівень доказовості 1b, GR: C).

Імуноактивна профілактика

ОМ-89 (Uro-Vaxom[®]) досить добре себе зарекомендував і показав більшу ефективність порівняно з плацебо у декількох рандомізованих клінічних випробуваннях із задовільним профілем безпеки. Таким чином, він може бути рекомендований для імунопрофілактики в жінок із рецидивними неускладненими ІСШ [103, 105, 106] (рівень доказовості 1a, GR: B). Ефективність в інших групах пацієнтів і співвідношення ефективності з антибіотико-профілактикою лишається невстановленою.

Вагінальна вакцина Urovac[®] дещо знижує ризик рецидиву ІСШ і первинна імунізація з подальшою повторною імунізацією пролонгує час до наступного епізоду інфекції [103] (рівень доказовості 1a, GR: C).

Для парентеральних імунотерапевтичних продуктів на ринку досі бракує великих досліджень третьої фази. У невеликих двофазових дослідженнях StroVac[®] і Solco-Urovac[®] показано ефективність при введенні повторної дози того самого препарату (рівень доказовості 1a, GR: C).

Для інших імунотерапевтичних продуктів немає контрольованих досліджень. Таким чином, формування рекомендацій неможливе.

Профілактика пробіотиками (*Lactobacillus*)

На даний момент не всі пробіотики, клінічна ефективність яких і в профілактиці ІСШ була доведена, стандартизовано доступні. Тільки штами *Lactobacillus*, що були перевірені дослідженнями, можуть бути розглянуті для профілактики.

За наявності у продажі доцільно розглянути використання інтравагінальних пробіотиків, що містять *L.rhamnosus* GR-1 і *L.reuteri* RC-14 для запобігання рецидивним ІСШ [107], ці продукти можуть бути використані один або два рази на тиждень (рівень доказовості 4, GR: C). В одному з досліджень вагінальне застосування *Lactobacillus crispatus* зменшувало частоту рецидивів ІСШ у пременопаузі, тому препарат також може застосовуватися [108] (рівень доказовості 1b, GR: B).

Щоденне пероральне вживання продукту зі штамми GR-1 і RC-14 потребує перевірки, враховуючи, що препарат відновлює нормальну флору піхви, бореться з патогенами сечостатевої системи та запобігає бактеріальному вагінозу, що збільшує ризик ІСШ [102]. Проте профілактика пероральним прийомом лактобактерій не знижує ризик повторного виникнення ІСШ [103], тому формування рекомендацій неможливе.

that UTIs in children and adults are associated with genetic mutations that affect the innate immune system [54].

3С.5.2.2. Non-antimicrobial prophylaxis

There are many non-antimicrobial measures recommended for recurrent UTI but only a few result from well- designed studies and are therefore able to make evidence-based recommendations [102, 103].

Hormonal replacement

In postmenopausal women local, vaginal oestrogen replacement, but not oral oestrogen, showed a trend towards preventing UTI recurrences, but vaginal irritation occurred in 6–20 % of women [103, 104] (LE: 1b, GR: C).

Immunoactive prophylaxis

OM-89 (Uro-Vaxom[®]) is sufficiently well documented and has been shown to be more effective than placebo in several randomised trials with a good safety profile. Therefore, it can be recommended for immunoprophylaxis in female patients with recurrent uncomplicated UTI [103, 105, 106] (LE: 1a, GR: B). Efficacy in other groups of patients and relative to antimicrobial prophylaxis remains to be established.

The vaginal vaccine Urovac[®] slightly reduced UTI recurrence and primary immunisation followed by booster immunisation increased time to re-infection [103] (LE: 1a, GR: C).

For parenteral immunotherapeutic products on the market, larger phase III studies are still missing. In smaller phase II studies, StroVac[®] and Solco-Urovac[®] have been shown to be effective when administered with a booster cycle of the same agents (LE: 1a, GR: C).

For other immunotherapeutic products, no controlled studies are available. Therefore, no recommendations are possible.

Prophylaxis with probiotics (*Lactobacillus* sp)

Accessibility of clinically proven probiotics for UTI prophylaxis is currently not universal. Only the *Lactobacillus* strains specifically tested in studies should be considered for prophylaxis.

When commercially available, it is reasonable to consider the use of intravaginal probiotics that contain *L.rhamnosus* GR-1 and *L.reuteri* RC-14 for the prevention of recurrent UTI [107], and these products can be used once or twice weekly (LE: 4, GR: C). Vaginal application of *Lactobacillus crispatus* reduced the rate of recurrent UTI in pre-menopausal women in one study, and can also be used if available [108] (LE: 1b, GR: B).

Daily use of the oral product with strains GR-1 and RC-14 is worth testing given that it can restore the vaginal lactobacilli, compete with urogenital pathogens, and prevent bacterial vaginosis, a condition that increases the risk of UTI [102]. However, oral lactobacilli prophylaxis did not decrease UTI recurrence [103], therefore no recommendations are possible.

Загалом зведені дані з метааналізів наявних рандомізованих клінічних досліджень не показують переконливу перевагу продуктів лактобактерій для профілактики рецидиву ІСШ. Однак відмінності в ефективності між наявними препаратами вказують на необхідність подальших випробувань, доки будь-яка рекомендація щодо використання може бути створена.

Рекомендація: не використовуйте препарати поза дослідженнями.

Профілактика журавлиною

Попередні обмежені дослідження припустили, що журавлина (*Vaccinium macrocarpon*) корисна у зниженні кількості ІСШ нижніх сечових шляхів у жінок [109, 110]. Останній метааналіз 24 досліджень, що складається загалом із 4473 учасників, показав, однак, що продукти журавлини не зменшили виникнення симптоматики ІСШ значною мірою в цілому або для будь-якої з таких підгруп: діти з рецидивними ІСШ, літні люди, жінки з рецидивними ІСШ, вагітні жінки, хворі на рак, люди з нейропатією сечового міхура чи пошкодженням спинного мозку [111]. У зв'язку з цими суперечливими результатами рекомендації щодо щоденного споживання продуктів журавлини безпідставні.

Профілактика D-манозою

У нещодавньому рандомізованому плацебо-контрольованому несліпому клінічному дослідженні було показано, що добова доза d-манози 2 г значно перевершила плацебо і за ефективністю прирівнюється до 50 мг нітрофурантоїну в запобіганні рецидивуючим ІСШ [112]. Це показово, але недостатньо для формування рекомендацій.

D-маноза на даний час повинна використовуватись тільки в рамках високоякісних клінічних досліджень.

Внутрішньоміхурові інстиляції

Внутрішньоміхурові інстиляції гіалуронової кислоти і хондроїтинсульфату були використані з метою відновлення глікозаміногліканового шару в терапії інтерстиціального циститу, гіперактивного сечового міхура, радіаційного циститу, а також для профілактики рецидивних ІСШ. Недавній огляд 27 клінічних досліджень показав, що масштабні дослідження є терміново необхідними для підтвердження переваг даного виду терапії [113]. Таким чином, загальні рекомендації на даному етапі неможливі.

3С.5.2.3. Антимікробна профілактика

Протимікробна профілактика може застосовуватися безперервно (щодня, щотижня) протягом тривалих періодів (3–6 місяців) або у вигляді однієї посткоїтальної дози. Безперервна або посткоїтальна антибіотикопроділактика [114] для запобігання рецидивній ІСШ повинна бути розглянута тільки після консультації та змін поведінки і якщо неантимікробні заходи виявилися безуспішними (рівень доказовості 4, GR: B).

У відповідних жінок із рецидивним неускладненим циститом повинна бути розглянута можливість самодіагностики і самолікування за короткою схемою курсу [115] (рівень доказовості 2b, GR: A). Вибір антибіотиків такий же, як для спорадичної гострої неускладненої ІСШ (табл. 3).

Посткоїтальна профілактика повинна стосуватися вагітних жінок з історією частих ІСШ до початку вагітності

In summary, pooled data from meta-analyses of available RCTs show no convincing benefit of *Lactobacillus* products as prophylaxis of recurrent UTI. However differences in effectiveness between available preparations suggest further trials are needed before any recommendation for use can be made.

Recommendation: Do not use outside of investigational trials.

Prophylaxis with cranberry

Previous limited studies have suggested that cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) is useful in reducing the rate of lower UTIs in women [109, 110]. A recent meta-analysis including 24 studies and comprising 4,473 participants showed however that cranberry products did not significantly reduce the occurrence of symptomatic UTI overall or for any of the following sub-groups: children with recurrent UTIs, older people, women with recurrent UTIs, pregnant women, cancer patients, or people with neuropathic bladder or spinal injury [111]. Due to these contradictory results, no recommendation of the daily consumption of cranberry products can be made.

Prophylaxis with D-mannose

In a recent randomised placebo-controlled non-blinded clinical trial, it was shown that a daily dose of 2g d-mannose was significantly superior to placebo and as effective as 50 mg nitrofurantoin in preventing recurrent UTI [112]. This is indicative but not sufficient for a recommendation. D-mannose should at the present time only be used within the frame of high quality clinical investigations.

Endovesical instillation

Endovesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulphate have been used for glycosaminoglycan (GAG) layer replenishment in the therapy of interstitial cystitis, overactive bladder, radiation cystitis, and for prevention of recurrent UTI. A recent review of 27 clinical studies concluded that large-scale trials are urgently needed to underline the benefit of this type of therapy [113]. Therefore, no general recommendation is possible at this stage.

3C.5.2.3. Antimicrobial prophylaxis

Antimicrobial prophylaxis can be given continuously (daily, weekly) for longer periods of time (3–6 months), or as a single post-coital dose. Continuous or post-coital antimicrobial prophylaxis [114] for prevention of recurrent UTI should be considered only after counselling and behavioural modification has been attempted, and when non-antimicrobial measures have been unsuccessful (LE: 4, GR: B).

In appropriate women with recurrent uncomplicated cystitis, self-diagnosis and self-treatment with a short course regimen of an antimicrobial agent should be considered [115] (LE: 2b, GR: A). The choice of antibiotics is the same as for sporadic acute uncomplicated UTI (Table 3).

для зниження ризику ІСШ [116] (рівень доказовості 2b, GR: B).

Безперервні антимікробні схеми профілактики для жінок із рецидивною ІСШ включають, наприклад, нітрофурантоїн (макрокристали) 50 мг або 100 мг один раз на день, фосфоміцину трометамол 3 г кожні 10 днів і під час вагітності, наприклад цефалексин 125 мг, або 250 мг, або цефаклор 250 мг один раз на день [100].

Загалом вибір антибіотиків повинен ґрунтуватися на ідентифікації збудника ІСШ та його чутливості, а також даних анамнезу щодо алергії на препарати та можливих екологічних побічних ефектах, включаючи ряд бактеріальної резистентності обраного препарату. Використовуючи ці принципи, потрібно розглянути кілька питань:

— Екологічні побічні ефекти означають, що пероральні фторхінолони та цефалоспорини більше не рекомендовані для рутинного призначення за винятком особливих клінічних ситуацій.

— Зростання резистентності *E.coli* до триметоприму у всьому світі ставить під сумнів його призначення з сульфаніламідом або без нього як ефективного профілактичного засобу.

— Є нещодавні попередження державних органів щодо обмеження довгострокового профілактичного застосування нітрофурантоїну з причини рідких, але тяжких легеневих і печінкових побічних ефектів [117].

Загалом це підкреслює необхідність перегляду ролі довгострокової антибіотикопрфілактики у рецидивних ІСШ та необхідність оцінки в кожному конкретному випадку ефективних альтернативних запобіжних заходів.

Postcoital prophylaxis should be considered in pregnant women with a history of frequent UTIs before onset of pregnancy, to reduce their risk of UTI [116] (LE: 2b, GR: B).

Continuous antimicrobial prophylaxis regimens for women with recurrent UTIs include e.g. nitrofurantoin (macrocrystal) 50 mg or 100 mg once daily, fosfomycin trometamol 3 g every 10 days, and during pregnancy e.g. cephalexin 125 mg or 250 mg or cefaclor 250 mg once daily [100].

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

— Ecological collateral effects mean that oral fluoroquinolones and cephalosporins are no longer recommended routinely, except in specific clinical situations.

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

— There are recent warnings by governmental agencies for the long-term prophylactic use of nitrofurantoin because of the rare but severe pulmonary and hepatic adverse effects [117].

Altogether this underlines the need for reconsidering long-term antibiotic prophylaxis in recurrent UTI and assess in each individual case effective alternative preventive measures.

Переклад: проф. Д.Д. Іванов, к.м.н. М.Д. Іванова;
науковий консультант: академік НАМН України проф. Л.А. Пиріг ■



3G ІСШ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

3G UTIs IN CHILDREN

3G.1. Вступ

У дітей ІСШ є частою проблемою, хоч і незначно меншою, ніж захворювання верхніх дихальних шляхів та інфекції шлунково-кишкового тракту. Захворюваність залежить від віку й статі. У перший рік життя, в основному в перші 3 місяці, ІСШ частіше зустрічається у хлопчиків (3,7 %), ніж у дівчаток (2 %), після чого захворюваність зменшується до 3 % у дівчаток і 1,1 % у хлопчиків. Дитяча ІСШ є найбільш поширеною причиною лихоманки невідомого походження у хлопчиків віком < 3 років. Клінічна симптоматика ІСШ у грудних дітей та дітей молодшого віку може проявлятися від лихоманки до симптомів шлунково-кишкового тракту та симптомів з боку нижніх або верхніх сечових шляхів.

(Додаткове) дослідження має бути проведене після двох епізодів ІСШ у дівчаток і одного в хлопчиків (GR: B). Метою є виключення виникнення обструкції, везикоуретрального (міхурово-сечовідного) рефлюксу (ВУР) і дисфункціонального сечовипускання, наприклад, викликаного нейропатичними розладами.

Формування ниркових рубців унаслідок хронічного пієлонефриту розвивається дуже рано через поєднання ІСШ, внутрішньониркового рефлюксу і ВУР. Іноді цей процес виникає внутрішньоутробно внаслідок дисплазії. Формування ниркових рубців може призвести до тяжких тривалих ускладнень, таких як гіпертензія і хронічна ниркова недостатність, хоча це трапляється рідко.

ВУР лікують довгостроковими профілактичними дозами антибіотиків (GR: B). Повторна хірургічна імплантація або ендоскопічне лікування залишаються опцією вибору для невеликого числа дітей з маніфестними рецидивами інфекції (GR: B).

Для лікування ІСШ у дітей короткі курси не рекомендовані, тому лікування продовжують протягом 5–7 днів і більше (GR: A). Якщо дитина тяжко хворіє, з блюванням і зневодненням, рекомендовані госпіталізація й парентеральне введення антибіотиків від самого початку (GR: A). Для отримання додаткової інформації, будь ласка, зверніться до дитячих урологічних настанов EAU.

3G.2. Епідеміологія, етіологія й патофізіологія

Сечовивідні шляхи є поширеним джерелом інфекції у дітей і немовлят. ІСШ являють собою найбільш поширену бактеріальну інфекцію в дітей < 2 років [162] (LE: 2a). Наслідки ІСШ зазвичай сприятливі, але в ранньому дитинстві вони можуть прогресувати до формування ниркових рубців, особливо в поєднанні з вродженими аномаліями розвитку сечовивідних шляхів. Пізні ускладнення, пов'язані з формуванням ниркових рубців, включають гіпертензію, протеїнурію, пошкодження нирок і навіть

3G.1. Introduction

In children, UTIs are a frequent health problem, with the incidence only a little lower than that of upper respiratory and digestive infections. Incidence varies depending on age and sex. In the first year of life, mostly the first 3 months, UTI is more common in boys (3.7 %) than in girls (2 %), after which the incidence changes to 3 % in girls and 1.1 % in boys. Paediatric UTI is the most common cause of fever of unknown origin in boys aged < 3 years. The clinical presentation of UTI in infants and young children can vary from fever to gastrointestinal and lower or upper urinary tract symptoms.

Investigation should be undertaken after two episodes of UTI in girls and one in boys (GR: B). The objective is to rule out the unusual occurrence of obstruction, vesicoureteric reflux (VUR) and dysfunctional voiding, e.g. as caused by a neuro-pathic disorder.

Chronic pyelonephritic renal scarring develops very early in life due to the combination of a UTI, intrarenal reflux and VUR. It sometimes arises in utero due to dysplasia. Although rare, renal scarring may lead to severe long-term complications such as hypertension and chronic renal failure.

VUR is treated with long-term prophylactic antibiotics (GR: B). Surgical re-implantation or endoscopic treatment is reserved for the small number of children with breakthrough infection (GR: B).

For treatment of UTI in children, short courses are not advised and therefore treatment is continued for 5–7 days and longer (GR: A). If the child is severely ill with vomiting and dehydration, hospital admission is required and parenteral antibiotics are given initially (GR: A). For further information please refer to the EAU Paediatric Urology Guidelines.

3G.2. Epidemiology, aetiology and pathophysiology

The urinary tract is a common source of infection in children and infants. It represents the most common bacterial infection in children < 2 years of age [162] (LE: 2a). The outcome of a UTI is usually benign, but in early infancy, it can progress to renal scarring, especially when associated with congenital anomalies of the urinary tract. Delayed sequelae related to renal scarring include hypertension, proteinuria, renal damage and even chronic

хронічну ниркову недостатність, що часто вимагає діалізу в дорослому віці [163] (LE 2a).

Ризик ІСШ протягом першого десятиліття життя становить 1 % у хлопчиків і 3 % у дівчаток [6]. Існує думка, що до 5 % школярок і до 0,5 % школярів мають принаймні один епізод ІСШ у шкільному віці. Захворюваність відрізняється в дітей віком < 3 місяців. У цьому віці ІСШ частіше зустрічаються в хлопчиків. Захворюваність на безсимптомну бактеріурію становить 0,7–3,4 % у новонароджених, 0,7–1,3 % — у дітей віком < 3 місяці і 0,2–0,8 % — у хлопчиків і дівчаток дошкільного віку [6]. Симптоматична бактеріурія виникає в 0,14 % новонароджених із подальшим збільшенням до 0,7 % у хлопчиків і 2,8 % дівчаток віком < 6 місяців. Загальна частота рецидивів у неонатальному періоді, за повідомленнями [6, 164], становить 25 %.

Найбільш частими патогенами є грамнегативні мікроорганізми, головним чином кишкові бактерії. Серед них *E.coli* є причиною 90 % епізодів ІСШ [165]. Грампозитивні бактерії (зокрема, ентерококи і стафілококи) є причиною захворювання в 5–7 % випадків. Внутрішньолікарняні інфекції представлені більш широким спектром агресивних бактерій, таких як *Klebsiella*, *Serratia* і *Pseudomonas* sp. Стрептококи групи А і В є досить поширеними в новонароджених дітей [166]. Існує зростаюча тенденція до відокремлення *S.saprophyticus* у ІСШ у дітей, хоча роль цієї бактерії досі дискутується [167].

Сечовивідні шляхи є стерильним простором з непроникною вистілкою. Ретроградний закид є найбільш поширеним механізмом зараження. Внутрішньолікарняні інфекції та залучення сечовивідних шляхів у рамках системної інфекції зустрічаються рідше [168].

Обструкція та дисфункція є одними з найпоширеніших причин інфекції сечових шляхів. Фімо́з викликає схильність до ІСШ [169, 170] (LE: 2a). Ентеробактерії як складова кишкової флори колонізують препуціальний мішок, залозисту поверхню та дистальну уретру. Серед цих бактерій є штами *E.coli*, що експресують фімбрії, які прилипають до внутрішнього шару шкіри крайньої плоти та клітин уроепітелію [171].

Широкий спектр уроджених аномалій сечових шляхів може призвести до ІСШ через обструкцію, наприклад, клапанів уретри, мисково-сечовідного сегмента або сечовий застій необструктивного генезу (наприклад, синдром недостатності м'язів живота, або ВУР). Рідкісними, але важливими причинами ІСШ є зрощення статевих губ і хронічний запор [167].

Дисфункціональні сечовипускання у нормальної дитини можуть бути результатом нечастих спорожнень сечового міхура з причини різноманітних поз, таких як схрещені ноги, сидіння на п'ятах [172]. Нейропатична дисфункція сечового міхура (наприклад, розщеплення хребта або дисинергія сфінктера) може призвести до появи залишкової сечі після сечовипускання і вторинного ВУР [164].

Зв'язок між ураженням нирок та ІСШ є суперечливим. Механізм обструктивної нефропатії очевидний, але менш помітні зміни відбуваються за наявності ВУР. Майже необхідними компонентами для розвитку ура-

renal failure, which requires dialysis treatment in a significant number of adults [163] (LE: 2a).

The risk of UTI during the first decade of life is 1 % in males and 3 % in females [6]. It has been suggested that 5 % of schoolgirls and up to 0.5 % of schoolboys undergo at least one episode of UTI during their school life. The incidence is different for children < 3 months of age, when it is more common in boys. The incidence of ABU is 0.7–3.4 % in neonates, 0.7–1.3 % in infants < 3 months of age, and 0.2–0.8 % in preschool boys and girls [6]. The incidence of symptomatic bacteriuria is 0.14 % in neonates, with a further increase to 0.7 % in boys and 2.8 % in girls aged < 6 months. The overall recurrence rate for the neonatal period has been reported to be 25 % [6, 164].

The common pathogenic sources are Gram-negative, mainly enteric, bacteria. Of these, *E.coli* is responsible for 90 % of UTI episodes [165]. Gram-positive bacteria (particularly enterococci and staphylococci) represent 5–7 % of cases. Hospital-acquired infections show a wider pattern of aggressive bacteria, such as *Klebsiella*, *Serratia* and *Pseudomonas* sp. Groups A and B streptococci are relatively common in new-born infants [166]. There is an increasing trend towards the isolation of *S.saprophyticus* in UTIs in children, although the role of this bacterium is still debatable [167].

The urinary tract is a sterile space with an impermeable lining. Retrograde ascent is the most common mechanism of infection. Nosocomial infection and involvement as part of a systemic infection are less common [168].

Obstruction and dysfunction are among the most common causes of urinary infection. Phimosis predisposes to UTI [169, 170] (LE: 2a). Enterobacteria derived from intestinal flora colonise the preputial sac, glandular surface and the distal urethra. Among these bacteria are strains of *E.coli* that express P fimbriae, which adhere to the inner layer of the preputial skin and to uroepithelial cells [171].

A wide variety of congenital urinary tract abnormalities can cause UTIs through obstruction, e.g. urethral valves, ureteropelvic junction obstruction or non-obstructive urinary stasis (e.g. prune belly syndrome, or ВУР). More mundane but significant causes of UTIs include labial adhesion and chronic constipation [167].

Dysfunctional voiding in an otherwise normal child may result in infrequent bladder emptying aided by delaying manoeuvres, e.g. crossing legs, sitting on heels [172]. Neuropathic bladder dysfunction (e.g. spina bifida, or sphincter dyssynergia) may lead to post-void residual urine and secondary ВУР [164].

The link between renal damage and UTIs is controversial. The mechanism in obstructive nephropathy is self-evident, but more subtle changes occur when there is ВУР. Almost certainly, the

ження нирок є ВУР, внутрішньонирковий рефлюкс та ІСШ. Усі ці фактори діють разом у ранньому дитинстві, коли нирка, що росте, ймовірно, є сприйнятливою до паренхіматозних інфекцій. Пізніше в дитинстві наявність бактеріурії, напевно, не має відношення до прогресування наявних рубців або є рідкісною причиною формування нових рубців. Інший фактор, що викликає непорозуміння, це те, що багато так званих рубців є насправді диспластичною нирковою тканиною, яка розвинулась в утробі [173].

Симптоми неспецифічні й варіюють залежно від віку дитини й тяжкості захворювання. Епідидимоорхіт є рідкісним. За наявності болю в мошонці та запалення потрібно розглянути можливість перекруту яєчка.

ІСШ у новонароджених можуть бути неспецифічними і без специфічної локалізації. У маленьких дітей ІСШ може проявлятися симптомами з боку шлунково-кишкового тракту, таких як блювання й діарея. У перші тижні життя 13,6 % пацієнтів з лихоманкою мають ІСШ [174]. Іноді може виникати септичний шок. Ознаки ІСШ можуть бути нечіткими в маленьких дітей, але пізніше, коли вони досягають віку 2 років, часті сечовипускання, дизурія й надлонний, абдомінальний або поперековий біль можуть з'являтися з лихоманкою або без неї.

3G.3. Системи класифікації

ІСШ можуть бути класифіковані як перший епізод чи рецидив або відповідно до тяжкості прегібу (легкий або тяжкий). Рецидивуючі ІСШ можуть бути поділені на три групи [168]:

- Нерозв'язані інфекції: субтерапевтичний рівень антимікробної терапії, недотримання режиму лікування, мальабсорбція, резистентні патогени.

- Бактеріальна персистенція: може бути через вогнища персистуючої інфекції в сечовивідних шляхах. Можуть бути необхідними хірургічна корекція або медикаментозне лікування дисфункції сечовивідних шляхів.

- Реінфекція: кожен епізод є новою інфекцією, спричиненою періуретральною, промежнинною або прямокишковою флорою.

З клінічного погляду тяжкі й прості форми ІСШ слід диференціювати, тому що певний ступінь серйозності симптомів диктує ступінь терміновості дослідження й лікування (табл. 10).

Тяжка ІСШ: тяжка ІСШ пов'язана з наявністю лихоманки > 39 °C, поганим самопочуттям, персистуючим блюванням й помірною або тяжкою дегідратацією.

Легка ІСШ: дитина з легкою ІСШ може мати тільки м'яку лихоманку, має змогу пити й приймати ліки всередину. Дитина зневоднена лише незначно або не зневод-

necessary components include VUR, intrarenal reflux and UTI. These must all work together in early childhood when the growing kidney is likely to be susceptible to parenchymal infection. Later on in childhood, the presence of bacteriuria seems irrelevant to the progression of existing scars or the very unusual formation of new scars. Another confounding factor is that many so-called scars are dysplastic renal tissue which develop in utero [173].

Symptoms are non-specific, and vary with the age of the child and the severity of the disease. Epididymo-orchitis is extremely unusual. With scrotal pain and inflammation, testicular torsion has to be considered.

A UTI in neonates may be non-specific and with no localisation. In small children, a UTI may present with gastrointestinal signs, such as vomiting and diarrhoea. In the first weeks of life, 13.6 % of patients with fever have a UTI [174]. Rarely, septic shock is the presentation. Signs of UTI may be vague in small children, but later on, when they are older than 2 years, frequent voiding, dysuria and suprapubic, abdominal or lumbar pain may appear with or without fever.

3G.3. Classification systems

UTIs may be classified as a first episode or recurrent, or according to severity (simple or severe). Recurrent UTI may be subclassified into three groups [168]:

- Unresolved infection: subtherapeutic level of antimicrobial, non-compliance with treatment, malabsorption, resistant pathogens.

- Bacterial persistence: may be due to a nidus for persistent infection in the urinary tract. Surgical correction or medical treatment for urinary dysfunction may be needed.

- Reinfection: each episode is a new infection acquired from periurethral, perineal or rectal flora.

From the clinical point of view, severe and simple forms of UTIs should be differentiated because to some extent the severity of symptoms dictates the degree of urgency with which investigation and treatment are to be undertaken (Table 10).

Severe UTI: severe UTI is related to the presence of fever of > 39 °C, the feeling of being ill, persistent vomiting, and moderate or severe dehydration.

Simple UTI: a child with a simple UTI may have only mild pyrexia, but is able to take fluids and oral medication. The child is only slightly or not dehy-

Таблиця 10. Клінічна класифікація ІСШ у дітей

Тяжка ІСШ	Легка (проста) ІСШ
Лихоманка > 39 °C	М'яка гіпертермія
Стойка блювота	Належне споживання рідини
Тяжка дегідратація	Незначне зневоднення
Низький комплайєнс лікування	Добра переносимість лікування

Table 10. Clinical classification of UTIs in children

Severe UTI	Simple UTI
Fever > 39 °C	Mild pyrexia
Persistent vomiting	Good fluid intake
Serious dehydration	Slight dehydration
Poor treatment compliance	Good treatment compliance

нена й має добрий очікуваний рівень відповіді на терапію. Коли очікується низький рівень відповіді на терапію, дитина повинна бути ведена як така, яка має тяжку ІСШ.

3G.4. Діагностична оцінка

3G.4.1. Фізикальне обстеження

Обов'язковим є огляд на предмет фімозу, зрощення статевих губ, ознак пієлонефриту, епідидимоорхіту й стигми розщеплення хребта (spina bifida), наприклад ділянки з надмірним оволосінням на шкірі крижів. Відсутність лихоманки не виключає наявність інфекційного процесу.

3G.4.2. Лабораторні аналізи

Остаточний діагноз інфекції в дітей вимагає отримання позитивної культури сечі [168, 175]. Сеча повинна бути отримана згідно з вимогами до зразка сечі при проведенні бактеріологічного посіву сечі [176]. Позитивний посів сечі визначається як присутність > 100 000 КУО/мл одного патогену. Зразок сечі може бути складно отримати у дітей віком < 4 років, тому існують різні поради з цього приводу і є високий ризик контамінації такого зразка сечі [177, 178].

3G.4.2.1. Збір сечі

Надлонна аспірація з сечового міхура: найбільш чутливий метод, хоча сеча може бути отримана у 23–99 % випадків [168, 177].

Катетеризація сечового міхура: це також дуже чутливий метод, хоча є ризик зараження внутрішньолікарняними збудниками [168, 179].

Пластиковий мішок, що кріпиться до геніталій: проспективні дослідження показали високу частоту хибно-позитивних результатів із рівнем 85–99 % [168, 177]. Це корисно, якщо культура є негативною [168, 177], і має прогностичну позитивну цінність 15 % [176]. Щоб правильно отримати зразок сечі в дітей віком < 2 років (у дівчаток і необрізаних хлопчиків без самостійного контролю дефекації), краще використовувати надлонну аспірацію сечового міхура або катетеризацію сечового міхура. У дітей старшого віку з контролем сфінктера збір середньої порції сечі стає можливим і надійним [177].

3G.4.2.2. Кількісна оцінка бактеріурії

Остаточна концентрація бактерій в сечі безпосередньо залежить від методу збору, діурезу, способу зберігання й транспортування зразка [175]. Класичне визначення значущої бактеріурії, що становить > 10⁵ КУО/мл, використовується й досі та залежить від клінічних умов [175, 178].

Наявність піурії (> 5 лейкоцитів у полі зору) і бактеріурії у свіжому зразку сечі є переконливим для клінічного діагнозу ІСШ [178].

У хлопчиків, коли сеча отримана шляхом катетеризації сечового міхура, посів сечі вважається позитивним з рівня > 10⁴ КУО/мл. Незважаючи на те, що Хоберман [180] визначив мікроорганізми у 65 % випадків з підрахунком колоній між 10 000 і 50 000 КУО/мл, спостерігалась змішана модель культурного росту, що передбачає забруднення. У цих випадках, краще повторити дослідження або оцінити наявність інших ознак, таких як піурія, нітрити або інші біохімічні маркери [175]. Збір середньої порції сечі або збір у збірний мішок > 10⁵ КУО/мл вважається позитивним [176] (табл. 11).

drated and has a good expected level of compliance. When a low level of compliance is expected, such a child should be managed as one with a severe UTI.

3G.4. Diagnostic evaluation

3G.4.1. Physical examination

It is mandatory to look for phimosis, labial adhesion, signs of pyelonephritis, epididymo-orchitis, and stigmata of spina bifida, e.g. hairy patch on the sacral skin. The absence of fever does not exclude the presence of an infective process.

3G.4.2. Laboratory tests

The definitive diagnosis of infection in children requires a positive urine culture [168, 175]. Urine must be obtained under bacteriologically reliable conditions when undertaking a urine specimen culture [176]. A positive urine culture is defined as the presence of > 100,000 cfu/mL of one pathogen. The urine specimen may be difficult to obtain in a child < 4 years old, and different methods are advised because there is a high risk of contamination [177, 178].

3G.4.2.1. Collection of the urine

Suprapubic bladder aspiration: this is the most sensitive method, even though urine may be obtained in 23–99 % of cases [168, 177].

Bladder catheterisation: this is also a very sensitive method, even though there is the risk of introduction of nosocomial pathogens [168, 179].

Plastic bag attached to the genitalia: prospective studies have shown a high incidence of false-positive results, ranging from 85–99 % [168, 177]. It is helpful when the culture is negative [168, 177] and has a PPV of 15 % [176]. To obtain a urine sample in the best condition in children < 2 years of age (girls and uncircumcised boys without sphincteric control), it is better to use suprapubic bladder aspiration or bladder catheterisation. In older children with sphincteric control, MSU collection is possible and reliable [177].

3G.4.2.2. Quantification of bacteriuria

The final concentration of bacteria in urine is directly related to the method of collection, diuresis, and method of storage and transport of the specimen [175]. The classical definition of significant bacteriuria of > 10⁵ cfu/mL is still used and depends on the clinical environment [175, 178].

The presence of pyuria (> 5 leukocytes per field) and bacteriuria in a fresh urine sample reinforce the clinical diagnosis of UTI [178].

In boys, when the urine is obtained by bladder catheterisation, the urine culture is considered positive with > 10⁴ cfu/mL. Even though Hoberman [180] has identified a microorganism in 65 % of cases with colony counts between 10,000 and 50,000 cfu/mL, there was a mixed growth pattern suggesting contamination. In these cases, it is better to repeat the culture or to evaluate the presence of other signs, such as pyuria, nitrites or other biochemical markers [175]. The collection of MSU or in a collecting bag of > 10⁵ cfu/mL is considered positive [176] (Table 11).

3G.4.2.3. Інші біохімічні маркери

Наявність інших біохімічних маркерів зразка сечі корисна для встановлення діагнозу ІСШ [168]. Найбільш частими маркерами є нітрити та лейкоцитарна естераза, вони, як правило, об'єднані в стік-тесті (індикаторній смужці).

Нітрити: це продукт деградації нітратів у бактеріальному метаболізмі, зокрема грамнегативних бактерій. При інфекції, що викликана грампозитивними бактеріями, тест може бути негативним [168, 176]. Обмеження нітритного тесту:

- не всі уропатогени перетворюють нітрат в нітрит, наприклад палички *P.aeruginosa* або ентерококи;
- навіть нітрит-продукуючі патогени можуть показати негативний результат тесту через короткий час транзиту через сечовий міхур у випадках високого діурезу й розведення сечі, наприклад у новонароджених;
- нітритний тест має чутливість лише 45–60 %, але виняткову специфічність 85–98 % [168, 178, 181].

Лейкоцитарна естераза: продукт активності лейкоцитів. Тест для лейкоцитарної естерази має чутливість 48–86 % і специфічність 17–93 % [168, 178, 180, 181].

Поєднання нітритного тесту й тесту лейкоцитарної естерази підвищує чутливість та специфічність, але з ризиком хибнопозитивних результатів [181].

Стік-тест став корисним для швидкого й надійного виключення наявності ІСШ, якщо обидва показники нітритів і лейкоцитарної естерази є негативними. Якщо тести позитивні, то краще підтвердити результати в поєднанні з клінічною симптоматикою та іншими тестами [178, 181].

Бактеріурія без піурії можна зустрічатись:

- при бактеріальному забрудненні;
- колонізації (асимптомна бактеріурія);
- зборі зразка до виникнення запальної реакції.

У таких випадках доцільно повторити аналіз сечі через 24 год, щоб прояснити ситуацію. Навіть у дітей з лихоманкою і позитивною культурою сечі відсутність піурії може поставити під сумнів діагноз ІСШ. На відміну від цього наявність безсимптомної бактеріурії із супутнім септичним вогнищем, що спричинило гарячковий синдром, слід взяти до уваги.

Бактеріурію без піурії знаходять в 0,5 % зразків. Ця цифра добре узгоджується з розрахунковим показником безсимптомної бактеріурії в дітей [180, 182] (LE: 2a).

Піурія без бактеріурії може бути пов'язана:

- з незавершеним протимікробним лікуванням ІСШ;

3G.4.2.3. Other biochemical markers

The presence of other biochemical markers in a urine sample are useful to establish the diagnosis of UTI [168]. The most frequent markers are nitrite and leukocyte esterase usually combined in a dipstick test.

Nitrite: This is the degradation product of nitrate in bacterial metabolism, particularly in Gram-negative bacteria. When an infection is caused by Gram-positive bacteria, the test may be negative [168, 176]. Limitations of the nitrite test include:

- not all uropathogens reduce nitrate to nitrite, e.g. *P.aeruginosa*, or enterococci;
- even nitrite-producing pathogens may show a negative test result, due to the short transit time in the bladder in cases of high diuresis and urine dilution, e.g. neonates;
- the nitrite test has a sensitivity of only 45–60 %, but a very good specificity of 85–98 % [168, 178, 181].

Leukocyte esterase: This is produced by the activity of leukocytes. The test for leukocyte esterase has a sensitivity of 48–86 % and a specificity of 17–93 % [168, 178, 180, 181].

A combination of nitrite and leukocyte esterase testing improves sensitivity and specificity, but carries the risk of false-positive results [181].

The dipstick test has become useful to exclude rapidly and reliably the presence of a UTI, provided both nitrite and leukocyte esterase tests are negative. If the tests are positive, it is better to confirm the results in combination with the clinical symptoms and other tests [178, 181].

Bacteriuria without pyuria may be found:

- in bacterial contamination;
- in colonisation (ABU);
- when collecting a specimen before the onset of an inflammatory reaction.

In such cases, it is advisable to repeat the urinalysis after 24 h to clarify the situation. Even in febrile children with a positive urine culture, the absence of pyuria may cast doubt on the diagnosis of UTI. Instead, ABU with a concomitant septic focus responsible for the febrile syndrome has to be considered.

Bacteriuria without pyuria is found in 0.5 % of specimens. This figure corresponds well with the estimated rate of ABU in childhood [180, 182] (LE: 2a).

Pyuria without bacteriuria may be due to:

- incomplete antimicrobial treatment of UTI;

Таблиця 11. Критерії ІСШ у дітей

Зразок сечі, отриманий шляхом надлонної аспірації сечового міхура	Зразок сечі, отриманий шляхом катетеризації сечового міхура	Зразок сечі, отриманий із середньої порції сечі
Будь-яка кількість КУО/мл (принаймні 10 колоній)	> 1000–50 000 КУО/мл	> 10 ⁴ КУО/мл за наявності симптомів >10 ⁵ КУО/мл за їх відсутності

Table 11. Criteria for UTI in children

Urine specimen from suprapubic bladder puncture	Urine specimen from bladder catheterisation	Urine specimen from midstream void
Any number of cfu/mL (at least 10 identical colonies)	> 1,000–50,000 cfu/mL	> 10 ⁴ cfu/mL with symptoms > 10 ⁵ cfu/mL without symptoms

— сечокам'яною хворобою і сторонніми предметами;
 — інфекціями, викликаними мікобактерією туберкульозу та іншими особливими бактеріями, наприклад *C.trachomatis*.

Отже, самі лише бактеріурія або піурія не можуть вважатися надійними параметрами для діагностики або виключення ІСШ. Їх оцінка може залежати від інших факторів, таких як ступінь гідратації, метод забору матеріалу, спосіб центрифугування, об'єм, у якому був оцінений осад, і від суб'єктивної інтерпретації результатів [183]. Незалежно від цього, відповідно до Ландау та ін. [184], піурія в дітей із гарячкою свідчить про наявність гострого пієлонефриту.

З усіх цих причин у новонароджених і дітей віком < 6 місяців піурія, бактеріурія або нітритний тест окремо мають мінімальну прогностичну цінність щодо ІСШ [185, 186] (LE: 3). Натомість позитивна прогностична цінність значного забарвлення за Грамом піурії становить 85 % [180] (LE: 2b). У дітей старшого віку піурія з позитивним нітритним тестом є більш надійною для діагностики ІСШ з позитивною прогностичною цінністю 98 %.

Поєднання бактеріурії та піурії при лихоманці в дітей з результатами > 10 лейкоцитів/мм³ і > 50 000 КУО/мл у зразку, зібраному шляхом катетеризації, є ознакою ІСШ і відрізняє інфекцію від забруднення [180, 185].

C-реактивний білок: хоча й неспецифічний для дітей з лихоманкою та бактеріурією, C-реактивний білок може бути корисним у диференціальній діагностиці між гострим пієлонефритом та іншими причинами бактеріурії. СРБ вважається діагностично значущим при концентрації > 20 мкг/мл.

Сечова N-ацетил-В-глюкозамінідаза: є маркером тубулярних пошкоджень. Її активність зростає при ІСШ з гарячкою й може стати надійним діагностичним маркером для ІСШ, хоча також підвищується при ВУР [187].

ІЛ-6: клінічне використання сечових концентрацій ІЛ-6 при ІСШ [188] все ще перебуває на стадії дослідження.

3G.4.3. Візуалізація сечовивідних шляхів

Золотий стандарт техніки візуалізації повинен бути економічно виправданим, безболісним, безпечним, з мінімумом радіації або при її відсутності, а і також мати можливість виявити будь-яку структурну аномалію. Сучасні методи не відповідають усім цим вимогам.

3G.4.3.1. УЗД

УЗД стало дуже корисним методом у дітей через його безпеку, швидкість і високу точність у визначенні анатомії й розмірів ниркової паренхіми та збірної системи [189]. Метод є суб'єктивним і, отже, залежить від виконавця, не дає жодної інформації про функції нирок. Проте рубці можуть бути ідентифіковані, хоча і не так добре, як зі скануванням з Tc-99m DMSA [189, 190] (LE: 2a). Ця методика показала себе як дуже чутлива, і екскреторну урографію слід призначати лише у випадку, коли зображення має бути уточнене морфологічно [191] (LE: 2a).

3G.4.3.2. Радіонуклідні дослідження

Tc-99m DMSA є радіофармацевтичним препаратом, що зв'язується з базальною мембраною епітелію клітин проксимальних каналців нирок; половина дози залиша-

— urolithiasis and foreign bodies;
 — infections caused by *M. tuberculosis* and other fastidious bacteria, e.g. *C.trachomatis*.

Thus, either bacteriuria or pyuria may not be considered reliable parameters to diagnose or exclude UTI. Their assessment can be influenced by other factors, such as the degree of hydration, method of specimen collection, mode of centrifugation, volume in which sediment is resuspended and subjective interpretation of results [183]. However, according to Landau et al. [184], pyuria in febrile children is indicative of acute pyelonephritis.

For all of these reasons, in neonates and children < 6 months of age, either pyuria, bacteriuria or the nitrite test, separately, have minimal predictive value for UTI [185, 186] (LE: 3). In contrast, the PPV of significant Gram staining with pyuria is 85 % [180] (LE: 2b). In older children, pyuria with a positive nitrite test is more reliable for the diagnosis of UTI, with a PPV of 98 %.

Combining bacteriuria and pyuria in febrile children, the findings of > 10 WBC/mm³ and > 50,000 cfu/mL in a specimen collected by catheterisation are significant for a UTI, and discriminate between infection and contamination [180, 185].

C-reactive protein: Although non-specific in febrile children with bacteriuria, C-reactive protein seems to be useful in distinguishing between acute pyelonephritis and other causes of bacteriuria. It is considered significant at a concentration > 20 µg/mL.

Urinary N-acetyl-b-glucosaminidase: This is a marker of tubular damage. It is increased in febrile UTI and may become a reliable diagnostic marker for UTIs, although it is also elevated in VUR [187].

IL-6: The clinical use of urinary concentrations of IL-6 in UTIs [188] is still at the research stage.

3G.4.3. Imaging of the urinary tract

A gold standard imaging technique has to be cost-effective, painless, safe, and have minimal or no radiation, as well as have the ability to detect any significant structural anomaly. Current techniques do not fulfil all such requirements.

3G.4.3.1. Ultrasound

Ultrasound (US) has become very useful in children because of its safety, speed and high accuracy in identifying the anatomy and size of the renal parenchyma and collecting system [189]. It is subjective and therefore operator-dependent, and gives no information on renal function. However, scars can be identified, although not as well as with Tc-99m DMSA scanning [189, 190] (LE: 2a). This technique has been shown to be very sensitive and excretory urography must be reserved only for when images need to be morphologically clarified [191] (LE: 2a).

3G.4.3.2. Radionuclide studies

Tc-99m DMSA is a radiopharmaceutical that is bound to the basement membrane of proximal renal tubular cells; half of the dose remains in the

ється в кірковій речовині нирок протягом 6 годин. Цей метод є корисним у визначенні функціональної ниркової маси й забезпечує точний діагноз кіркових рубців, показуючи ділянки зі зниженою активністю, що свідчить про брак функції. ІСШ заважають зв'язуванню цієї речовини клітинами проксимальних канальців і можуть проявлятися ділянками дефектів наповнення в нирковій паренхімі. Дефект зірчастої форми в нирковій паренхімі може вказувати на гострий епізод пієлонефриту. Вогнищеві дефекти в нирковій корі, як правило, вказують на хронічне ураження або нирковий рубець [192–194] (LE: 2a).

Вогнищеве формування рубців або ознаки втрати гладенької однорідної поверхні ниркової речовини, про що свідчить Tc-99m DMSA, зазвичай розглядаються як ознаки, пов'язані з ВУР (рефлюкс-нефропатія) [195, 196]. Разом з тим Rushton і співавт. [197] стверджують, що значне рубцювання нирки може розвиватися незалежно від наявності або відсутності ВУР. Ransley і Risdon [198] повідомляли, що Tc-99m DMSA демонструє специфічність 100 % і чутливість 80 % при ниркових рубцях.

Використання сканування з ДМСА Tc-99m може бути корисним в ранній діагностиці гострого пієлонефриту. У 50–85 % дітей були позитивні результати протягом першого тижня. Мінімальні дефекти паренхіми, що характеризуються невеликим ділянками гіпофункції, можуть бути оборотними при антимікробній терапії [199, 200]. Однак дефекти, що тривають > 5 місяців, вважаються нирковими рубцями [201] (LE: 2a).

Сканування з Tc-99m DMSA вважається чутливішим, ніж екскреторна урографія і УЗД, у виявленні ниркових рубців [202–205]. Залишається сумнівним, чи сканування з використанням радіонуклідів може замінити ехографію в першій лінії діагностичного підходу в дітей з ІСШ [206, 207].

3G.4.3.3. Цистоуретрографія

Звичайна мікційна цистоуретрографія (МЦ): найбільш широко використовуване рентгенологічне дослідження нижніх сечових шляхів і особливо ВУР. Вона вважається обов'язковим в оцінці ІСШ у дітей < 1 року. Основними недоліками є ризик інфікування, необхідність ретроградного заповнення сечового міхура й можливий шкідливий вплив радіації на дітей [208]. В останні роки використовується цифрова низькодозова рентгеновська МЦ для оцінки наявності ВУР у дівчаток з метою мінімізації впливу радіологічного опромінення [209]. МЦ є обов'язковою при оцінці фебрильних ІСШ у дітей, навіть за наявності нормальних даних УЗД. До 23 % цих пацієнтів можуть мати ВУР [210].

Радіонуклідна цистографія (непряма): дослідження виконується шляхом продовження періоду сканування після ін'єкції Tc-99m диетилентріамін-пентаацетату (ДТРА) або меркаптоацетилтригліцину (МАГ-3) в межах динамічної ренографії. Вона являє собою корисну альтернативу звичайній цистографії, особливо при веденні пацієнтів з рефлексом, через більш низьку радіаційну дозу. Недоліками є низька чіткість зображення й труднощі у виявленні аномалій нижніх сечовивідних шляхів [211, 212].

renal cortex after 6 h. This technique is helpful in determining functional renal mass and ensures an accurate diagnosis of cortical scarring by showing areas of hypoactivity, which indicates lack of function. A UTI interferes with the uptake of this radio-tracer by the proximal renal tubular cells, and may show areas of focal defect in the renal parenchyma. A star-shaped defect in the renal parenchyma may indicate an acute episode of pyelonephritis. A focal defect in the renal cortex usually indicates a chronic lesion or a renal scar [192–194] (LE: 2a).

Focal scarring or a smooth uniform loss of renal substance as demonstrated by Tc-99m DMSA is generally regarded as being associated with VUR (reflux nephropathy) [195, 196]. However, Rushton et al. [197] have stated that significant renal scarring may develop, regardless of the existence or absence of VUR. Ransley and Risdon [198] have reported that Tc-99m DMSA shows a specificity of 100 % and sensitivity of 80 % for renal scarring.

The use of Tc-99m DMSA scanning can be helpful in the early diagnosis of acute pyelonephritis. About 50–85 % of children show positive findings in the first week. Minimal parenchymal defects, when characterised by a slight area of hypoactivity, can resolve with antimicrobial therapy [199, 200]. However, defects lasting > 5 months are considered to be renal scarring [201] (LE: 2a).

Tc-99m DMSA scans are considered more sensitive than excretory urography and US in the detection of renal scars [202–205]. It remains questionable whether radionuclide scans can substitute echography as a first-line diagnostic approach in children with a UTI [206, 207].

3G.4.3.3. Cystourethrography

Conventional voiding cystourethrography (VCU): This is the most widely used radiological exploration for the study of the LUT and especially of VUR. It is considered mandatory in the evaluation of UTIs in children < 1 year of age. Its main drawbacks are the risk of infection, the need for retrogrades filling of the bladder, and the possible deleterious effect of radiation on children [208]. In recent years, tailored low-dose fluoroscopic VCU has been used for the evaluation of VUR in girls to minimise radiological exposure [209]. VCU is mandatory in the assessment of febrile childhood UTI, even in the presence of normal US. Up to 23 % of these patients may reveal VUR [210].

Radionuclide cystography (indirect): This investigation is performed by prolonging the period of scanning after the injection of Tc-99m diethylene triamine pentaacetate (DTPA) or mercaptoacetyl-triglycine (MAG-3) as part of dynamic renography. It represents an attractive alternative to conventional cystography, especially when following patients with reflux, because of its lower dose of radiation. Disadvantages are poor image resolution and difficulty in detecting LUT abnormalities [211, 212].

Цистосонографія: мікційне УЗД з посиленням контрастною речовиною було запропоноване для діагностики ВУР без опромінення [207, 212]. Подальші дослідження необхідні для визначення ролі цього нового методу візуалізації при ІСШ.

3G.4.3.4. Додаткові методики отримання зображень

Екскреторна урографія залишається цінним методом оцінки стану сечовивідних шляхів у дітей, але її використання при ІСШ є дискусійним, крім випадків, коли попередні методи візуалізації продемонстрували аномалії, що потребують подальшого вивчення. Основними недоліками в дітей є ризики побічної дії контрастних засобів та опромінювання [213]. Проте роль екскреторної урографії знижується зі зростанням технічної переваги КТ [214] і МРТ. Але показання до їх застосування досі обмежені при ІСШ.

3G.4.3.5. Оцінка уродинаміки

При підозрі на дисфункцію сечовипускання, наприклад при нетриманні сечі, наявності залишкової сечі, збільшенні товщини стінки сечового міхура, повинна бути розглянута доцільність уродинамічної оцінки з використанням урофлоуметрії, (відео)цистометрії, у тому числі дослідження тиску сечотоку, та електроміографії.

3G.4.4. Розклад досліджень

Скринінг новонароджених на предмет безсимптомної бактеріурії навряд чи запобігає утворенню піелонефритичних рубців, оскільки вони зазвичай розвиваються в ранньому дитинстві. У меншості дітей з ІСШ причиною їх є урологічні порушення, але якщо вони наявні, такі розлади можуть призвести до значної захворюваності. Отже, після більше ніж двох епізодів ІСШ у дівчинки і одного — у хлопчика мають проводитися дослідження (рис. 4), але не у випадку безсимптомної бактеріурії [210–213, 215, 216]. Необхідність ДТРА/MAG-3 сканування визначається результатами УЗД, особливо якщо є підозра щодо обструктивного ураження.

3G.5. Супровід хвороби

Лікування має чотири основні мети:

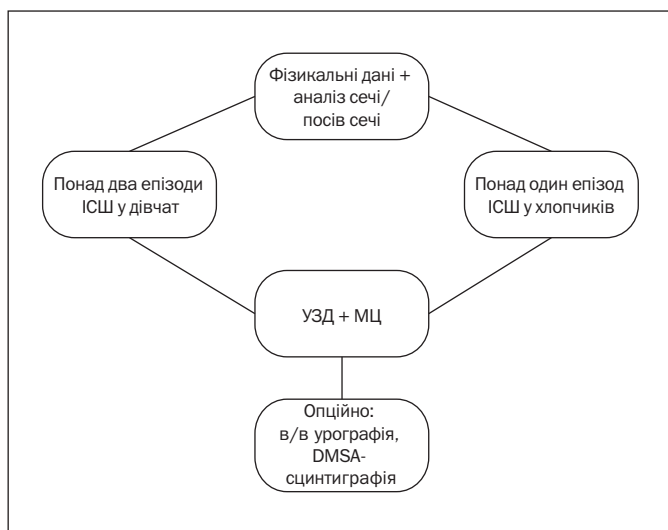


Рисунок 4. Розклад досліджень у дітей з ІСШ. DMSA — димеркаптосукцинова кислота; ІСШ — інфекції сечовивідних шляхів; МЦ — мікційна цистограма

Cystosonography: Contrast-material-enhanced voiding US has been introduced for the diagnoses of VUR without irradiation [207, 212]. Further studies are necessary to determine the role of this new imaging modality in UTI.

3G.4.3.4. Additional imaging

Excretory urography remains a valuable tool in the evaluation of the urinary tract in children, but its use in UTIs is debatable unless preliminary imaging has demonstrated abnormalities that require further investigation. The major disadvantages in infants are the risks of side-effects from exposure to contrast media and radiation [213]. However, the role of excretory urography is declining with the increasing technical superiority of CT [214] and MRI. However, the indications for their use is still limited in UTI.

3G.4.3.5. Urodynamic evaluation

When voiding dysfunction is suspected, e.g. incontinence, residual urine, increased bladder wall thickness, urodynamic evaluation with uroflowmetry, (video) cystometry, including pressure flow studies, and electromyography should be considered.

3G.4.4. Schedule of investigation

Screening of infants for ABU is unlikely to prevent pyelonephritic scar formation, as these usually develop very early in infancy. Only a minority of children with a UTI have an underlying urological disorder, but when present, such a disorder can cause considerable morbidity. Thus, after a maximum of two UTI episodes in a girl and one in a boy, investigations should be undertaken (Figure 4), but not in the case of ABU [210–213, 215, 216]. The need for DTPA/MAG-3 scanning is determined by the US findings, particularly if there is suspicion of an obstructive lesion.

3G.5. Disease management

Treatment has four main goals:

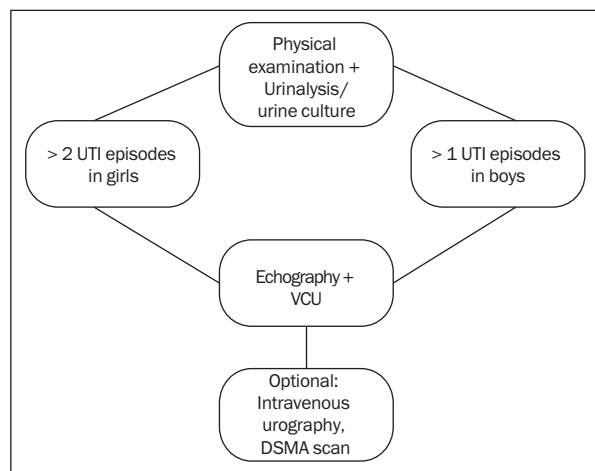


Figure 4. Schedule of investigation of a UTI in a child.

DMSA — dimercaptosuccinic acid; UTI — urinary tract infection; VCU — voiding cystourethrography

- усунення симптомів і ліквідація бактеріурії в гострому епізоді;
- профілактика ниркових рубців;
- запобігання рецидивній ІСШ;
- корекція супутніх урологічних пошкоджень.

3G.5.1. Тяжкі ІСШ

Тяжка ІСШ потребує адекватного відновлення дефіциту рідини парентеральним шляхом і відповідного антимікробного лікування, бажано цефалоспоринами (третьої генерації). Якщо грам-позитивні ІСШ передбачаються при забарвленні за Грамом, корисно призначити аміноглікозиди в поєднанні з ампіциліном або амоксициліном/клавуланатом [217] (LE: 2a). Антимікробна терапія повинна бути розпочата на емпіричній основі, але з корекцією відповідно до результатів культури в найкоротший час, як це тільки можливо. У пацієнтів з алергією на цефалоспорини можуть бути використані азтреонам або гентаміцин. У разі необхідності призначення аміноглікозидів їх сироваткові рівні повинні контролюватися для корекції дози.

Слід уникати застосування хлорамфеніколу, сульфонамідів, тетрациклінів, рифампіцину, амфотерицину В і хінолонів. Застосування цефтріаксону також слід уникати через його небажаний побічний ефект жовтяниці.

Широке розмаїття антибактеріальних препаратів може бути використане в дітей старшого віку, за винятком тетрацикліну (через забарвлення зубів). Фторовані хінолони можуть призвести до токсичного ураження хряща [218], але, якщо необхідно, можуть бути використані як друга лінії терапії при лікуванні серйозних інфекцій, тому що несприятливі ускладнення з боку опорно-рухового апарату помірно та мінущі [219, 220]. З огляду на безпеку в перші 24–36 годин має бути призначено парентеральне лікування. Коли дитина перестає лихоманити й здатна приймати рідину, їй може бути призначений пероральний препарат для завершення 10–14 денного лікування, що може бути продовжено в амбулаторних умовах. Це забезпечує ряд переваг, таких як менший психологічний вплив на дитину і більший комфорт для всієї родини.

Це також дешевше, обходиться без ускладнень та може запобігати опортуністичним інфекціям [180].

Оральні протимікробні препарати, яким надається перевага: триметоприм (ТМП), ко-тримоксазол (ТМР плюс сульфаметоксазол), пероральні цефалоспорини або амоксицилін/клавуланат. Тим не менше показання до ТМП знижуються в районах із збільшенням резистентності до нього.

У дітей віком < 3 років із труднощами в пероральному прийомі препаратів є доцільним парентеральне лікування протягом 7–10 днів з аналогічними результатами перорального лікування [221].

Якщо є суттєві відхилення в сечовому тракті (наприклад, ВУР, обструкція тощо), повинна бути розглянута необхідність урологічного втручання. Якщо ниркових рубців не виявлено, пацієнту необхідне ретельне спостереження педіатром для контролю можливих наслідків, таких як гіпертензія, порушення функції нирок і рецидивна ІСШ.

- elimination of symptoms and eradication of bacteriuria in the acute episode;
- prevention of renal scarring;
- prevention of a recurrent UTI;
- correction of associated urological lesions.

3G.5.1. Severe UTIs

A severe UTI requires adequate parenteral fluid replacement and appropriate antimicrobial treatment, preferably with cephalosporins (third generation). If a Gram-positive UTI is suspected by Gram stain, it is useful to administer aminoglycosides in combination with ampicillin or amoxicillin/clavulanate [217] (LE: 2a). Antimicrobial treatment has to be initiated on an empirical basis, but should be adjusted according to culture results as soon as possible. In patients with an allergy to cephalosporins, aztreonam or gentamicin may be used. When aminoglycosides are necessary, serum levels should be monitored for dose adjustment.

Chloramphenicol, sulphonamides, tetracyclines, rifampicin, amphotericin B and quinolones should be avoided. The use of ceftriaxone must also be avoided due to its undesired side effect of jaundice.

A wide variety of antimicrobials can be used in older children, with the exception of tetracyclines (because of tooth staining). Fluorinated quinolones may produce cartilage toxicity [218], but if necessary, may be used as second-line therapy in the treatment of serious infections, because musculoskeletal adverse events are of moderate intensity and transient [219, 220]. For a safety period of 24–36 h, parenteral therapy should be administered. When the child becomes afebrile and is able to take fluids, he/she may be given an oral agent to complete the 10–14 days of treatment, which may be continued on an outpatient basis. This provides some advantages, such as less psychological impact on the child and more comfort for the whole family.

It is also less expensive, well tolerated and eventually prevents opportunistic infections [180].

The preferred oral antimicrobials are: trimethoprim (TMP), co-trimoxazole (TMP plus sulphamethoxazole), an oral cephalosporin, or amoxicillin/clavulanate. However, the indications for TMP are declining in areas with increasing resistance.

In children < 3 years of age, who have difficulty taking oral medications, parenteral treatment for 7–10 days seems advisable, with similar results to those with oral treatment [221].

If there are significant abnormalities in the urinary tract (e.g. VUR, or obstruction), appropriate urological intervention should be considered. If renal scarring is detected, the patient will need careful follow-up by a paediatrician in anticipation of sequelae such as hypertension, renal function impairment, and recurrent UTI.



Рисунок 5. Лікування фебрильної ІСШ у дітей

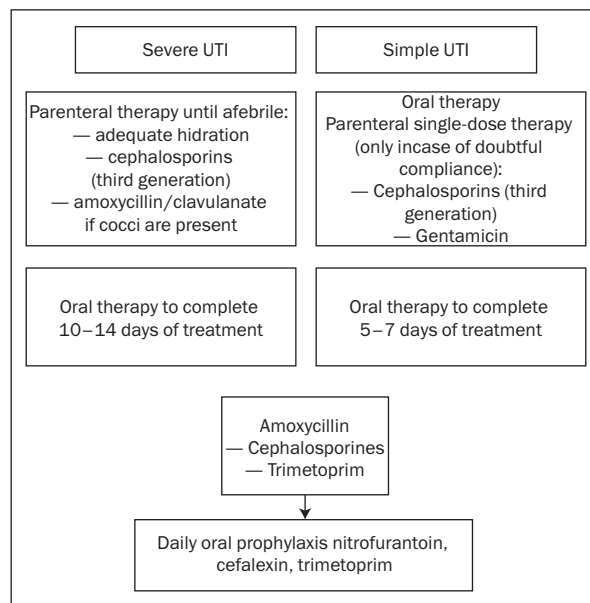


Figure 5. Treatment of febrile UTIs in children

Таблиця 12. Дозування антимікробних агентів у дітей віком від 3 місяців до 12 років*

Антимікробний агент	Шлях призначення	Вік	Загальна добова доза	Кількість доз на добу
Ампіцилін	Внутрішньовенний	3–12 місяців	100–300 мг/кг МТ	3
Ампіцилін	Внутрішньовенний	1–12 років	60–150 (–300) мг/кг МТ перорально	3
Амоксицилін	Пероральний	Від 3 місяців до 12 років	50–100 мг/кг МТ	2–3
Амоксицилін/клавуланат	Внутрішньовенний	Від 3 місяців до 12 років	60–100 мг/кг МТ	3
Амоксицилін/клавуланат	Пероральний	Від 3 місяців до 12 років	37,5–75 мг/кг МТ	2–3
<i>Цефалексин</i>				
Лікування	Пероральний	Від 3 місяців до 12 років	60–100 мг/кг МТ	3
Профілактика	Пероральний	1–12 років	10 мг/кг МТ	1–2
<i>Цефаклор</i>				
Лікування	Пероральний	Від 3 місяців до 12 років	50–100 мг/кг МТ	3
Профілактика	Пероральний	1–12 років	10 мг/кг МТ	1–2
Цефіксим	Пероральний	Від 3 місяців до 12 років	8–12 мг/кг МТ	1–2
Цефтріаксон	Внутрішньовенний	Від 3 місяців до 12 років	50–100 мг/кг МТ	1
Азтреонам	Внутрішньовенний	Від 3 місяців до 12 років	(50)–100 мг/кг МТ	3
Гентаміцин	Внутрішньовенний	3–12 місяців	5–7,5 мг/кг МТ	1–3
Гентаміцин	Внутрішньовенний	1–2 роки	5 мг/кг МТ	1–3
<i>Триметоприм</i>				
Лікування	Пероральний	1–12 років	6 мг/кг МТ	2
Профілактика	Пероральний	1–12 років	1–2 мг/кг МТ	1
<i>Нітрофурантоїн</i>				
Лікування	Пероральний	1–12 років	3–5 мг/кг МТ	2
Профілактика	Пероральний	1–12 років	1 мг/кг МТ	1–2

МТ — маса тіла. * Адаптовано за [222].

Огляд лікування фебрильних ІСШ у дітей поданий на рис. 5, дозування антибактеріальних препаратів наведено в табл. 12 [222].

3G.5.2. Прості (легкі) ІСШ

Простими ІСШ вважаються інфекції низького ризику в дітей. Емпіричне лікування через рот ТМП, пероральні цефалоспорини або амоксицилін/клавуланат рекомендуються згідно з місцевими даними щодо резистентності флори. Пероральне лікування при неускладнених ІСШ повинно тривати 5–7 днів [223, 224] (LE: 1b). Єдина парентеральна доза може бути використана у випадках сумнівної/слабкої відповіді і при нормальній структурі сечовивідних шляхів [225] (LE: 2a). Якщо відповідь слабка або розвиваються ускладнення, дитина повинна бути направлена до лікарні для парентерального лікування [226].

3G.5.3. Профілактика

Якщо є підвищений ризик розвитку пієлонефриту, наприклад, ВУР і рецидивуюча ІСШ, рекомендуються низькі дози антибактеріальних препаратів [227, 228] (LE: 2a). Вони також можуть бути використані після гострого епізоду ІСШ до того, як діагностичне обстеження буде завершено. Найбільш ефективні такі антибактеріальні агенти: нітрофурантоїн, ТМП, цефалексин і цефаклор [227].

Подяка

Наша велика подяка співавтору, який брав участь при створенні глави з ІСШ у дітей Jorge Caffaratti Sfulcini, Відділення дитячої урології, Fundació Puigvert, Барселона, Іспанія.

An overview of the treatment of febrile UTIs in children is given in Figure 5 and the dosing of antimicrobial agents is outlined in Table 12 [222].

3G.5.2. Simple UTIs

A simple UTI is considered to be a low-risk infection in children. Oral empirical treatment with TMP, an oral cephalosporin or amoxicillin/clavulanate is recommended, according to the local resistance pattern. The duration of treatment in uncomplicated UTIs treated orally should be 5–7 days [223, 224] (LE: 1b). A single parenteral dose may be used in cases of doubtful compliance and with a normal urinary tract [225] (LE: 2a). If the response is poor or complications develop, the child must be admitted to hospital for parenteral treatment [226].

3G.5.3. Prophylaxis

If there is an increased risk of pyelonephritis, e.g. VUR, and recurrent UTI, low-dose ABP is recommended [227, 228] (LE: 2a). It may also be used after an acute episode of UTI until the diagnostic work-up is completed. The most effective antimicrobial agents are: nitrofurantoin, TMP, cephalexin and cefaclor [227].

Acknowledgement

With our grateful thanks, the chapter on UTIs in children was updated also by Jorge Caffaratti Sfulcini, Paediatric Urology, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain, as co-author.

Table 12. Dosing of antimicrobial agents in children aged 3 months to 12 years*

Antimicrobial agent	Application	Age	Total dose per day	No. of doses per day
Ampicillin	Intravenous	3–12 months	100–300 mg/kg BW	3
Ampicillin	Intravenous	1–12 years	60–150 (–300) mg/kg BW	3
Amoxicillin	Oral	3 months to 12 years	50–100 mg/kg BW	2–3
Amoxicillin/ clavulanate	Intravenous	3 months to 12 years	60–100 mg/kg BW	3
Amoxicillin/ clavulanate	Oral	3 months to 12 years	37.5–75 mg/kg BW	2–3
<i>Cephalexin</i>				
Treatment	Oral	3 months to 12 years	60–100 mg/kg BW	3
Prophylaxis	Oral	1–12 years	10 mg/kg BW	1–2
<i>Cefaclor</i>				
Treatment	Oral	3 months to 12 years	50–100 mg/kg BW	3
Prophylaxis	Oral	1–12 years	10 mg/kg BW	1–2
Cefixime	Oral	3 months to 12 years	8–12 mg/kg BW	1–2
Cetriaxone	Intravenous	3 months to 12 years	50–100 mg/kg BW	1
Aztreonam	Intravenous	3 months to 12 years	(50)–100 mg/kg BW	3
Gentamicin	Intravenous	3–12 months	5–7.5 mg/kg BW	1–3
Gentamicin	Intravenous	1–2 years	5 mg/kg BW	1–3
<i>Trimethoprim</i>				
Treatment	Oral	1–12 years	6 mg/kg BW	2
Prophylaxis	Oral	1–12 years	1–2 mg/kg BW	1
<i>Nitrofurantoin</i>				
Treatment	Oral	1–12 years	3–5 mg/kg BW	2
Prophylaxis	Oral	1–12 years	1 mg/kg BW	1–2

BW – body weight. * Adapted from [222].

4.3. Резюме рекомендацій з антибактеріальної терапії в урології

Діагноз	Найбільш часті збудники/ види	Початкова емпірична антимікробна терапія	Тривалість терапії
Безсимтомна бактеріурія	<i>E.coli</i> (низьковірулентна). Інші збудники також можуть виявлятися	Лікування не призначається. Виняток: перед урологічним хірургічним втручанням і під час вагітності (у стадії обговорення)	За 3–5 днів до операції відповідно до культури сечі ¹
Гострий неускладнений цистит у практично здорових жінок	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Proteus</i> sp. <i>Staphylococci</i>	Фосфоміцину трометамол Макрокристали нітрофурантоїну Півмецилінам Альтернативно: цефалоспорин (1-ша або 2-га генерація) ТМП-СМК ² Фторхінолон ^{3,4}	Одна доза 3 г одноразово 5 днів 3–5 днів 3 дні 3 дні 3 дні
Гострий неускладнений пієлонефрит	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Proteus</i> sp. Інші <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Staphylococci</i>	Фторхінолон ³ Цефалоспорин (3-тя генерація) Альтернативно: амінопеніцилін/ІБЛ Аміноглікозид ТМП-СМК ⁵	7–10 днів 10 днів Після покращення перейти на терапію per os відповідно до тесту на чутливість
ІСШ з фебрильною температурою та урологічними ускладнюючими факторами	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Proteus</i> sp. <i>Enterobacter</i>	Фторхінолон ³ Амінопеніцилін/ІБЛ Цефалоспорин (3-тя генерація) Аміноглікозид	7–14 днів, як для пієлонефриту Через 3–5 днів після зниження температури або елімінації ускладнюючого фактора (дренаж, операція)
Гострий тяжкий ускладнений пієлонефрит	<i>Serratia</i> Інші	ТМТ-СМК ⁵ За відсутності ефекту (< 3 днів) фторхінолон (якщо його зразу не призначено)	
Коморбідно ускладнені ІСШ	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	Піперацілін/ІБЛ Цефалоспорин (3b генерація)	Як вище. Розгляньте необхідність призначення двох антибіотиків при тяжких інфекціях
Уросепсис	Високий ризик нечутливої флори <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i> У випадку інфекції, обумовленої <i>Candida</i>	Карбапенем + аміноглікозид Флуконазол Амфотеріцин В	
Гострий бактеріальний простатит із фебрильною температурою	<i>E.coli</i> Інші <i>Enterobacteriaceae</i>	Фторхінолон ² Цефалоспорин (3a або 3b генерація) Аміноглікозид ТМП-СМК ⁵	Спочатку парентерально, після покращення перейти на пероральну терапію відповідно до тесту на чутливість 2 (–4) тижні
Гострий епідидиміт з фебрильною температурою	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Enterococcus feacalis</i> <i>Staphylococci</i>	Фторхінолон ² Альтернатива залежить від наявного мікроорганізму: ТМП-СМК Доксициклін Макролід	Перорально 4–6 тижнів
Хронічний бактеріальний простатит	<i>Chlamydia</i> sp. <i>Ureaplasma</i> sp.	Доксициклін Фторхінолон (офлоксацин, левофлоксацин) Макролід	7 (–14) днів (відповідно до існуючих національних настанов)

¹ Бактеріурія є фактором ризику, проте тактика не була визначена у доступній літературі. Ця рекомендація є доцільною, на думку експерта.

² Тільки в районах з рівнем резистентності нижче від 20 % для кишкової палички.

³ Фторхінолони з переважним шляхом екскреції нирками.

⁴ Уникайте фторхінолонів при гострому спорадичному циститі, коли це можливо.

⁵ Коли доведена чутливість.

ІБЛ — інгібітор бета-лактамази; СМК — сульфаметоксазол; ТМП — триметоприм.

4.3. Summary of recommendations for antimicrobial therapy in urology

Diagnosis	Most frequent pathogens/ species	Initial, empirical antimicrobial therapy	Therapy duration
Asymptomatic bacteriuria	<i>E.coli</i> (low virulence) Other species can also be found	No treatment Exception: before urological surgery and during pregnancy (under debate)	3–5 days prior to surgery according to urine culture ¹
Cystitis, acute, sporadic (uncomplicated), in otherwise healthy women	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Proteus</i> sp. <i>Staphylococci</i>	Fosfomycin trometamol Nitrofurantoin macrocrystal Pivmecillinam Alternative: Cephalosporin (group 1 or 2) TMP-SMX ² Fluoroquinolone ^{3, 4}	Single 3 g dose/1 day 5 days 3–5 days 3 days 3 days 3 days
Pyelonephritis, acute, sporadic (febrile) (uncomplicated)	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Proteus</i> sp. Other <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Staphylococci</i>	Fluoroquinolone ³ Cephalosporin (group 3a) Alternative: Aminopenicillin/BLI Aminoglycoside TMP-SMX ⁵	7–10 days 10 days After improvement, switch to oral therapy according to sensitivity test
Febrile UTI with urological complicating factors	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Proteus</i> sp. <i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> Other <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	Fluoroquinolone ³ Aminopenicillin/BLI Cephalosporin (group 3a) Aminoglycoside TMP-SMX ⁵ In case of initial failure (< 3 days) Fluoroquinolone (if not initially used) Piperacillin/BLI	7–14 days As for Pyelonephritis
Pyelonephritis, acute, severe and complicated	High risk of multi-resistant strains <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i> In case of <i>Candida</i> infection	Cephalosporin (group 3b) Carbapenem + Aminoglycoside Fluconazole Amphotericin B	3–5 days after defervescence or control/elimination of complicating factor (drainage, surgery)
Healthcare associated complicated UTI			As above Consider combination of two antibiotics in severe infections
Urosepsis			
Prostatitis, acute bacterial (febrile)	<i>E.coli</i> Other <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Enterococcus feacalis</i> <i>Staphylococci</i>	Fluoroquinolone ² Cephalosporin (group 3a or b) Aminoglycoside TMP-SMX ⁵	Initial parenteral After improvement, switch to oral therapy according to sensitivity test 2 (–4) weeks
Acute Epididymitis (febrile)			
Prostatitis, chronic bacterial		Fluoroquinolone ² Alternative to consider based on micro-organism: TMP-SMX Doxycycline Macrolide	Oral 4–6 weeks
Prostatitis, acute/chronic and Epididymitis caused by	<i>Chlamydia</i> sp. <i>Ureaplasma</i> sp.	Doxycycline Fluoroquinolone (e.g. ofloxacin, levofloxacin) Macrolide	7 (–14) days (Follow national guidelines if available)

¹ Bacteriuria is a risk factor, though no clear regimen has been defined in available literature. The given recommendation is a reasonable expert opinion.

² Only in areas with resistance rate below 20 % for *E.coli*.

³ fluoroquinolones with mainly renal excretion.

⁴ Avoid fluoroquinolones in acute sporadic cystitis whenever possible.

⁵ When proven sensitivity.

BLI – beta-lactamase inhibitor; SMX – sulphamethoxazole; TMP – trimethoprim.

4.4. Рекомендації щодо застосування антибіотиків при нирковій недостатності

Антибіотик	ШКФ (мл/хв)			Коментарі
	М'яка, 50–20	Середньої тяжкості, 20–10	Тяжка, < 10	
1	2	3	4	5
*Ацикловір	Звичайна доза кожні 12 годин	Нормальна доза кожні 24 годин	50 % від звичайної дози кожні 24 годин	Призначати після гемодіалізу
Ацикловір пероральний		Herpes simplex: звичайна доза. Herpes zoster: 800 мг Розчинні таблетки	Herpes simplex: 200 мг двічі на добу. Herpes zoster: 800 мг двічі на добу	Призначати після гемодіалізу
Амікацин	5–6 мг/кг кожні 12 годин	3–4 мг/кг в першу добу гемодіалізу: 5 мг/кг після гемодіалізу і контроль рівня сироватки крові	2 мг/кг у наступні 24–48 годин	Призначати після гемодіалізу Моніторуйте рівні 1 годину до і після 3-ї дози, слід відрегулювати дози за необхідності
Амоксицилін пероральний	Звичайна доза	Звичайна доза	250 мг кожні 8 годин (звичайна)	Призначати після гемодіалізу
Амфотерицин (ліпосомальний і ліпідний комплекс)	Амфотерицин є дуже нефротоксичним. Розглядайте можливість застосування ліпосомального або ліпідного комплексу. Важливо щоденне визначення ШКФ			
Ампіцилін в/в	Звичайна доза	250–500 мг кожні 6 годин	250 мг кожні 6 годин (500 мг кожні 6 годин)	Призначати після гемодіалізу
Бензилпеніцилін	Звичайна доза	75 %	20–50 % Максимально 3,6 г/день (1,2 г разова доза)	Призначати після гемодіалізу Зверніться до лабораторії для визначення дози при лікуванні підгострого бактеріального ендокартиту
Каспофунгін	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза	
Цефотаксим	Звичайна доза	Звичайна доза	1 г стартова, потім 50 %	Призначати після гемодіалізу
Цефрадин	Звичайна доза	Звичайна доза	250 мг кожні 6 годин	Призначати після гемодіалізу
Цефтазидим	1 г кожні 12 годин	1 г кожні 24 годин	500 мг кожні 24 годин (1 г 24 годин)	Призначати після гемодіалізу
Цефтріаксон	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза Максимально 2 г/добу	
Цефуроксим в/в	Звичайна доза	750 мг — 1,5 г кожні 12 годин	750 мг кожні 24 годин (750 мг 12 годин)	Призначати після гемодіалізу
Ципрофлоксацин в/в і пероральний	Звичайна доза	50 %	50 %	
Кларитроміцин в/в і пероральний	Звичайна доза	Звичайна доза	50 %	Призначати після гемодіалізу
Кліндаміцин в/в і пероральний	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза	
Ко-амоксиклав в/в (аугментин)	Звичайна доза	Стартова 1,2, потім 50 % 12 годин (1,2 г 12 годин)	Стартова 1,2, потім 50 % 24 годин (стартова 1,2 г потім 600 мг 12 годин)	Призначати після гемодіалізу

Продовження табл. 4.4

1	2	3	4	5
Ко-амоксиклав перорально (аугментин)	Звичайна доза	375–625 мг кожні 12 годин (375 мг кожні 8 годин)	375 мг кожні 12 годин (375 мг кожні 8 годин)	Призначати після гемодіалізу
*Ко-тримоксазол в/в	Звичайна доза	Звичайна доза перші 3 доби/7, потім 50 %	50 %	Призначати після гемодіалізу
Доксициклін	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза	Усі інші тетрацикліни протипоказані при нирковій недостатності
Еритроміцин в/в і пероральний	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза Макимально 1,5 г/добу (500 мг разова доза)	
*Етамбутол	Звичайна доза	Кожні 24–36 годин	Кожні 48 годин	Призначати після гемодіалізу
Визначайте рівні сироваткової концентрації при ШКФ < 30 мл/хв				
Флуклоксацилін в/в і пероральний	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза Макимально 4 г/добу	
Флуконазол	Звичайна доза	Звичайна доза	50 %	Призначати після гемодіалізу. Для одноразової дози не потрібно її корекції
*Флуцитозин	50 мг/кг кожні 12 годин	50 мг/кг кожні 24 години	Стартова 50 мг/кг, потім дозування за рівнем концентрації в сироватці крові	Призначати після гемодіалізу. Рівні концентрації в сироватці крові слід визначати до діалізу
Фузидієва кислота	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза	
1) Гентаміцин один раз на добу	При ШКФ 10–40 мл/хв стартова доза 3 мг/кг (максимальна 300 мг). Визначайте наступну дозу за 18–24 години після отриманої першої дози, корегуйте дозу при рівні < 1 мг/л		При ШКФ < 10 мл/хв — 2 мг/кг (максимально 200 мг), визначайте дозу відповідно до рівня в сироватці крові	Для цих шляхів введення слід виконувати призначення після гемодіалізу. Моніторуйте концентрацію в сироватці крові
2) Гентаміцин звичайний	80 мг кожні 12 годин	80 мг кожні 48 годин	80 мг кожні 24 години. Гемодіаліз: 1–2 мг/кг. Після гемодіалізу: підбір дози за концентрацією в сироватці крові	Один раз на добу: потрібне визначення концентрації до і через 1 годину після призначення
Імпіпенем	500 мг кожні 8–12 годин	250–500 мг двічі на добу	Ризик судом — використовуйте меропенем, дивіться нижче	Призначати після гемодіалізу
Ізоніазид	Звичайна доза	Звичайна доза	200–300 мг кожні 24 години	Призначати після гемодіалізу
Ітраконазол	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза	
Левофлоксацин	Стартова 500 мг, потім 250 мг двічі на добу**	Стартова 500 мг, потім 125 мг двічі на добу**	Стартова 500 мг, потім 125 мг на добу	**Використовується, якщо повна доза 500 мг двічі на добу. Якщо повна доза 500 мг, наступні 5 днів знижена доза
Лінезолід	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза	Призначати після гемодіалізу

Закінчення табл. 4.4

1	2	3	4	5
Меропенем	12 годин	50 % кожні 12 годин	50 % кожні 24 години	Призначати після гемодіалізу
Метронідазол	Звичайна доза	Звичайна доза	12 годин (звичайна доза)	Призначати після гемодіалізу
Нітрофурантоїн	НЕ використовувати при порушенні функції нирок			
Пеніцилін V	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза	Призначати після гемодіалізу
Піперацилін/тазо-бактам (тазоцин)	4,5 г кожні 8 годин	4,5 г кожні 12 годин	4,5 г кожні 12 годин	Призначати після гемодіалізу
Піразинамід	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза	
Рифампіцин	Звичайна доза	Звичайна доза	50–100 %	
*Тейкопланін	100 % кожні 48 годин	100 % кожні 72 години	100 % кожні 72 години	Зниження дози після третього дня терапії
Тетрациклін	Дивись доксициклін			
Триметоприм	Звичайна доза	Звичайна доза 3 дні/7, потім 50 % кожні 18 годин	50 % кожні 24 години	Призначати після гемодіалізу
Ванкомицин	1 г один раз на добу Перевірте концентрацію у сироватці крові перед призначенням третьої дози	1 г один раз на 48 годин. Перевірте концентрацію у сироватці крові перед призначенням другої дози	1 г стартова (або 15 мг/кг, до максимальної 2 г). Перевірте концентрацію сироватки крові через 4–5 днів, наступну дозу давати ТІЛЬКИ тоді, коли рівень в сироватці крові < 12 мг/л	Моніторуйте концентрацію у сироватці крові та проводьте корекцію дози за необхідністю
Вориконазол	Звичайна доза	Звичайна доза	Звичайна доза	Призначати після гемодіалізу

4.4. Recommendations for antimicrobial prescription in renal failure

Antibiotic	GFR (mL/min)			Comments
	Mild 50–20	Moderate 20–10	Severe < 10	
1	2	3	4	5
*Aciclovir	Normal dose every 12 h	Normal dose every 24 h	50 % of normal dose every 24 h	Give post-HD
Aciclovir po		Herpes simplex: normal Herpes zoster: 800 mg Total Dissolved Solids tds	Herpes simplex: 200 mg bid Herpes zoster: 800 mg bd	Give post-HD
Amikacin	5–6 mg/kg 12 h	3–4 mg/kg 24 h HD: 5 mg/kg post HD and monitor levels	2 mg/kg 24–48 h	Give post-HD Monitor pre- and 1 h post-dose levels after 3 rd dose and adjust dose as required
Amoxicillin po	Normal	Normal	250 mg 8 h (normal)	Give post-HD
Amphotericin (Liposomal + lipid complex)	Amphotericin is highly NEPHROTOXIC. Consider using liposomal/lipid complex amphotericin. Daily monitoring of renal function (GFR) essential.			
Ampicillin IV	Normal	250–500 mg 6 h	250 mg 6 h (500 mg 6 h)	Give post-HD

Continuance Table 4.4

1	2	3	4	5
Benzylpenicillin	Normal	75%	20–50 % Max. 3.6 g/day (1.2 g qds)	Give post-HD Refer to microbiology for dosing in SBE
Caspofungin	Normal	Normal	Normal	
Cefotaxime	Normal	Normal	1 g stat then 50 %	Give post-HD
Cefradine	Normal	Normal	250 mg 6 h	Give post-HD
Ceftazidime	1 g 12 h	1 g 24 h	500 mg 24 h (1 g 24 h)	Give post-HD
Ceftriaxone	Normal	Normal	Normal Max. 2 g/day	
Cefuroxime IV	Normal	750 mg — 1.5 g 12 h	750 mg 24 h (750 mg 12 h)	Give post-HD
Ciproflazin IV + po	Normal	50%	50%	
Clarithromycin IV + po	Normal	Normal	50 %	Give post-HD
Clindamycin IV + po	Normal	Normal	Normal	
Co-amoxiclav IV (Augmentin)	Normal	1.2 stat then 50 % 12 h (1.2 g 12 h)	1.2 stat then 50 % 24 h (1.2 g stat then 600 mg 12 h)	Give post-HD
Co-amoxiclav po (Augmentin)	Normal	375–625 mg 12 h (375 mg 8 h)	375 mg 12 h (375 mg 8 h)	Give post-HD
*Co-trimoxazole IV	Normal	Normal for 3/7 then 50 %	50 %	Give post-HD
Doxycycline	Normal	Normal	Normal	All other tetracyclines contraindicated in renal impairment
Erythromycin IV + po	Normal	Normal	Normal Max. 1.5 g/day (500 mg qds)	
*Ethambutol	Normal	24–36 h	48 h	Give post-HD
Monitor levels if GFR < 30 mL/min (contact Mirco)				
Flucloxacillin IV + po	Normal	Normal	Normal Max. 4 g/day	
Fluconazole	Normal	Normal	50 %	Give post-HD No adjustments in single-dose therapy required
*Flucytosine	50 mg/kg 12 h	50 mg/kg 24 h	50 mg/kg stat then dose according to levels	Give post-HD Levels should be monitored predialysis
Fusidic acid	Normal	Normal	Normal	
1) Gentamicin ONCE DAILY	GFR 10–40 mL/min 3 mg/kg stat (max. 300 mg) Check pre-dose levels 18–24 h after first dose Redose only when level < 1 mg/L		GFR < 10 mL/min 2 mg/kg (max. 200 mg) redose according to levels	BOTH METHODS Give post-HD Monitor blood levels
2) Gentamicin CONVENTIONAL	80 mg 12 h	80 mg 48 h	80 mg 24 h HD: 1–2 mg/kg Post-HD: redose according to levels	Once daily; pre only Conventional: pre and 1 h post level required

End Table 4.4

1	2	3	4	5
Imipenem	500 mg 8–12 h	250–500 mg bid	Risk of convulsions — use Meropenem: see below	Give post-HD
Isoniazid	Normal	Normal	200–300 mg 24 h	Give post-HD
Itraconazole	Normal	Normal	Normal	
Levofloxacin	500 mg stat then 250 mg bid**	500 mg stat then 125 mg bid**	500 mg stat then 125 mg od	**Applies if full dose is 500 mg bid If full dose is 500 mg od, five reduced doses daily
Linezolid	Normal	Normal	Normal	Give post-HD
Meropenem	12 h	50 % 12 h	50 % 24 h	Give post-HD
Metronidazole	Normal	Normal	12 h (normal)	Give post-HD
Nitrofurantoin	Do NOT use in renal impairment			
Penicillin V	Normal	Normal	Normal	Give post-HD
Piperacillin/ Tazobactam (Tazocin)	4.5 g 8 h	4.5 g 12 h	4.5 g 12 h	Give post-HD
Pyrazinamide	Normal	Normal	Normal	
Rifampicin	Normal	Normal	50–100 %	
*Teicoplanin	100 % 48 h	100 % 72 h	100 % 72 h	Dose reduction after day 3 of therapy
Tetracycline	See Doxycycline			
Trimethoprim	Normal	Normal for 3/7 then 50 % 18 h	50 % 24 h	Give post-HD
Vancomycin	1 g od Check pre-dose level before 3 rd dose	1 g 48 h Check pre-dose level before 2 nd dose	1 g stat (or 15 mg/kg, up to max. 2 g). Recheck level after 4–5 days ONLY give subsequent dose when level < 12mg/L	Monitor pre-dose levels and adjust dose as required
Voriconazole	Normal	Normal	Normal	Give post-HD

bid — twice daily; *GFR* — glomerular filtration rate; *HD* — haemodialysis; *od* — once daily; *po* — by mouth; *qds* — quantum dots; *qid* — four times daily; *SBE* — subacute bacterial endocarditis; *tds* — total dissolved solids.

4.5 Антибактеріальні агенти (деталізація цефалоспоринів 3–5-ї генерації)

Групи	Агенти
3 (пероральні)	Цефподоксиму проксетил, цефетамет півоксил, цефтибутен, цефіксим
3a (парентеральні)	Цефодизим, цефотаксим, цефтріаксон
3b (парентеральні)	Цефоперазон, цефтазидим
4 (парентеральні)	Цефепім, цефпіром
5 (парентеральні)	Цефокситин

4.5 Antibacterial agents (detailed for cephalosporins 3–5)

Groups	Agents
Group 3 (oral)	Cefpodoxime proxetile, cefetamet pivoxil, ceftibuten, cefixime
Group 3a (parenteral)	Cefodizime, cefotaxime, ceftriaxone
Group 3b (parenteral)	Cefoperazone, ceftazidime
Group 4 (parenteral)	Cefepime, ceftiprome
Group 5 (parenteral)	Cefoxitin

Переклад: проф. Д.Д. Іванов, к.м.н. М.Д. Іванова;
науковий консультант: академік НАМН України проф. Л.А. Пиріг ■



ИВАНОВ Д.Д.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРАКТИКУМ: ПЕРОРАЛЬНЫЕ ДИУРЕТИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Использование диуретиков в нефрологической практике в основном преследует следующие цели:

- обеспечение мочегонного эффекта для ликвидации/уменьшения отечного синдрома;
- дополнение к антигипертензивной терапии для усиления ее эффекта.

При этом уменьшение/ликвидация отечного синдрома, в свою очередь, приводит к снижению артериального давления. В большинстве случаев используются пероральные формы диуретиков. Внутривенные средства применяются практически только с противоотечной целью.

В настоящее время в нашей стране назначение пероральных диуретиков в нефрологической практике фактически свелось к использованию малых доз гипотиазида в фиксированных комбинациях с ИАПФ/БРА, амилорида (чаще в виде комбинации с гипотиазидом — модуретика), торацемида (или фуросемида) и тиазидоподобных диуретиков (индапамида и ксипамида). Индапамид практически не назначается в монотерапии, его, как правило, используют в фиксированной комбинации с антигипертензивными препаратами из-за невыраженного мочегонного эффекта. Второй тиазидоподобный диуретик, ксипамид, заслуживает большего внимания, о его преимуществах и целесообразности применения ниже расскажем подробнее. Использование антагонистов альдостерона (альдактона, эплеренона) обычно показано при сердечной недостаточности при болезнях почек или доказанном гиперальдостеронизме.

Ксипамид — сульфаниламидный диуретик, схожий по своему строению и механизму действия с тиазидными диуретиками и нередко относящийся авторами к этой группе. Также он обладает структурным родством и с петлевыми диуретиками. Одним из важных преимуществ ксипамида является то, что он, в отличие от тиазидных диуретиков, не снижает СКФ, обладает кальцийсохраняющим действием и не теряет своей эффективности при лечении пациентов с терминальной почечной недостаточностью, так как не зависит от состояния клубочковой фильтрации и канальцевой секреции [1]. В этом обзоре показано отсут-

ствие существенной разницы в антигипертензивном эффекте между индапамидом и ксипамидом при меньшем количестве побочных эффектов у последнего и отсутствии повышения холестерина крови. Значительное снижение систолического и диастолического артериального давления при использовании ксипамида, снижение содержания кальция в моче сформировали показания к его применению: гипертензия, ХБП, отечный синдром различного происхождения.

Как назначается ксипамид? Препарат имеет три терапевтических интервала. В дозе 5–10 мг он обладает слабым, длительно не сохраняющимся мочегонным эффектом, но за счет вазодилатирующих свойств (вероятно, более выраженных в сравнении с индапамидом) и меньшей токсичности (в сравнении с гипотиазидом) является препаратом выбора для терапии хронической мягкой артериальной гипертензии, а в комбинации с ИАПФ/БРА, кальциевыми блокаторами, бета-блокаторами или моксогаммой — для терапии артериальной гипертензии 2-й степени. Эффективность 5 и 10 мг ксипамида равна таковой 50 и 100 мг гидрохлортиазида соответственно [2]. Ксипамид в дозе 20–40 мг обладает выраженным мочегонным эффектом, может назначаться в режиме: 6 дней прием, один — перерыв или через день длительно. Обычное его сочетание с ИАПФ/БРА не требует коррекции калия сыворотки крови, резистентность к препарату формируется редко, приниматься он может в любое время суток. И наконец, доза 40–80 мг назначается при нарушении функции почек и хронической почечной недостаточности, когда функционирующая часть нефронов или их количество уменьшаются. Примечательно, что чем ниже СКФ, тем большая доза препарата может быть эффективно использована. Режим назначения может быть следующим: два дня прием, два — перерыв или

Адрес для переписки с автором:
Иванов Дмитрий Дмитриевич
E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

© Иванов Д.Д., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Таблица 1. Сравнительная характеристика наиболее широко назначаемых мочегонных препаратов

Диуретик	Вазодилатирующие свойства, обуславливающие снижение АД	Умеренный мочегонный эффект	Выраженный мочегонный эффект (дополнительно выраженное снижение АД за счет уменьшения ОЦК)
Индапамид, мг	0,625*	1,2–2,5	–
Ксипамид, мг	5–10	20	40–80
Торасемид, мг	5–10	20–60	80–200
Фуросемид, мг	–	20–80	100–500
Амилорид/гипотиазид, мг	–	5/50	–
Гипотиазид, мг	6,25–12,5*	25	100

Примечание: * – стандартно назначается в фиксированной комбинации с антигипертензивным препаратом.

4–5 дней прием, один-два — перерыв. Препарат может комбинироваться с торасемидом.

Сравнительная характеристика наиболее широко назначаемых мочегонных препаратов представлена в табл. 1.

На украинском рынке ксипамид представлен препаратом Ксипогамма, производимым только в Германии, в дозах 10, 20 и 40 мг в одной таблетке. Хороший терапевтический эффект, различия в эффективности доз и гарантированное качество препарата определяют его привлекательность в терапевтической практике, в том числе у пациен-

тов с артериальной гипертензией на фоне хронической болезни почек.

Список литературы

1. Осипенко Е.Д., Домбровский Я.А. Применение ксипамида при ведении пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с поражением почек // *Нирки*. — 2015. — № 2 (12). — С. 37-40.
2. Pasquel R., Wright P., Simon A. Hypotensive Effects of Xipamide in Essential Hypertension. Crossover Comparison with Hydrochlorothiazide // *The Journal of Clinical Pharmacology*. — 1981. — Vol. 21, Issue 7. — P. 316-322.

Получено 29.05.15 ■

Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг
нетіазидний діуретик

ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

для лікування пацієнтів
із артеріальною гіпертензією
й кардіальними, ренальними
та гепатогенними набряками*



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КСИПОГАМА®. Склад: діюча речовина: ксипамід; 1 таблетка містить ксипаміду 10 мг, або 20 мг, або 40 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфаміди, прості препарати. Код АТС С03В А10. **Клінічні характеристики.** Локалізація. Артеріальна гіпертензія. Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки. Діуретикозамі. Підвищена чутливість до ксипаміду, до інших сульфамідних дериватів або тiazидів чи до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки (прекома та кома Ларіссі); тяжка ниркова недостатність; гіпокаліємія, що не піддається лікуванню; тяжка гіпонатріємія; гіперкальціємія; гіповолемія; подагра; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази при мальабсорбції глюкози та галактози. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим приймати 1 раз на добу 10–20 мг ксипаміду, як при артеріальній гіпертензії, так і при набряках. Для лікування набряків доза може становити 40 мг ксипаміду. У разі високого ступеня обмеження функції нирок добову дозу ксипаміду можна підвищити до 90 мг. Не рекомендується підвищення дози понад 90 мг ксипаміду на день. **Побічні реакції.** З боку центральної нервової системи та органів зору: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, незмірне порушення зору, посилення існуючої ерозивності. З боку серцево-судинної системи: ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття; при високому дозуванні, зокрема при венозних захворюваннях, зростає ризик тромбозу та емболії. З боку травного тракту: спастичний біль у животі, діарея, сухість у роті, запор; геморагічний панкреатит, гострий коліцит; при існуючій жовчакній хворобі, жовтуха. З боку шкіри: алергічні реакції, підвищене потовиділення, ангідиатичний шок. Інші: тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз; гіпомієлоцитоз; гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпохлоремічний алкалоз. **Фармацевтичні характеристики.** Складні діючо-лінійні властивості: таблетки по 10 мг: жовті, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 20 мг: білі круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 40 мг: світло-зелені, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху. **Рл. МОЗ України №** UA/6557/01/01, UA/6557/01/02, UA/6557/01/03 від 15.04.2013 р. **Термін придатності.** 5 років. **Умова зберігання.** Зберігати при температурі +25 °С, в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці! **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 або 5, 10 блистерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для застосування препарату.

* Інструкція для медичного застосування препарату.



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

ЦИСТО-АУРИН

ЕКСТРАКТ ЗОЛОТАРНИКА 300 мг



- Має антибактеріальну та протигрибкову активність
- Знімає біль та полегшує сечовипускання



Натуральна

АЛЬТЕРНАТИВА

антибіотикам

проти **ЦИСТИТУ!**

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Склад: 1 таблетка містить сухого екстракту трави золотарника звичайного 300 мг. Лікарська форма: таблетки. Заявник: Еспарма ГмБХ, Німеччина. Виробник: Вернігероде ГмБХ, Німеччина. Показання: цистит, пієлонефрит, уретрит. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA/13325/01/01. Представництво в Україні: вул. Раїси Окіпної, 117, м. Київ, 02002.

esparma

www.esparma.com.ua

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА: ФОКУС НА ЦИСТО-АУРИН (ЭКСТРАКТ ЗЛОТАРНИКА ОБЫКНОВЕННОГО)

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — это неспецифические инфекционные процессы, которые поражают мочевыделительную систему. Согласно статистическим данным в США они являются причиной более 8 млн ежегодных посещений врачей и более 100 тыс. госпитализаций в год. При этом патология примерно в 50 раз чаще встречается у женщин и составляет в целом около 5 % всей заболеваемости населения [1]. В структуре всех урологических заболеваний около 20 % приходится на острый цистит, который в 30–50 % случаев может переходить в хроническую форму, сопровождающуюся частыми рецидивами, вызывая страдания пациентов и значительно снижая качество их жизни.

Классификация инфекций мочевыводящих путей

Согласно современной классификации инфекции мочевыводящих путей принято разделять на неосложненные и осложненные, острые и хронические (длительность более 3 месяцев). Наиболее частое проявление **неосложненной ИМП** — острый цистит. Он возникает при отсутствии обструктивных и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях, без серьезных сопутствующих заболеваний и неврологических нарушений. Острый цистит чаще выявляется у женщин с анатомически и функционально нормальным мочевым пузырем. Однако у 15–50 % женщин с симптомами цистита обнаруживается клинически скрытая инфекция почек.

В отличие от неосложненной ИМП **осложненная инфекция** возникает на фоне органических и функциональных изменений мочевого пузыря, при мочекаменной болезни, нейрогенной патологии или сопутствующих заболеваниях (например, сахарном диабете), после применения инструментальных методов обследования и лечения. К осложненным состояниям также относят ИМП в пожилом возрасте, у мужчин, при госпитальной инфекции, беременности. Проявлением осложненной инфекции мочевого пузыря выступает хронический цистит.

Этиология и патогенез цистита

Среди возбудителей инфекций мочевых путей на первом месте стоит **кишечная палочка** (80 % случаев), в 5–7 % случаев возбудителями инфекций являются грамположительные микроорганизмы. Примерно у

20 % больных обнаруживают микробные ассоциации, чаще всего кишечную палочку и энтерококк, у 3–5 % пациентов может наблюдаться смена возбудителя инфекционного процесса, в результате чего появляются полирезистентные формы микроорганизмов, трудно поддающиеся лечению воздействию [3].

На сегодняшний день механизм поступления микроорганизмов из уретры в мочевой пузырь остается изученным не в полной мере. Если важная роль инструментальных манипуляций на уретре и мочевом пузыре (цистоскопия, установка катетера типа Foley и др.) в развитии восходящего инфицирования является доказанной, то патофизиология проникновения патогенов в мочевой пузырь при отсутствии таких манипуляций остается предметом обсуждения. Предполагается, что микроорганизмы могут проникать в мочевой пузырь во время мочеиспускания, что связывают с развитием турбулентного потока мочи и/или уретровезикального рефлюкса после завершения опорожнения мочевого пузыря; устойчивость последующей колонизации зависит от состояния иммунной системы.

Известно, что в норме мочевой пузырь обладает способностью к эрадикации поступивших в него микроорганизмов в течение 2–3 дней. Среди факторов, определяющих защиту мочевого пузыря от инфекции, выделяют:

- выведение микроорганизмов из мочевого пузыря в ходе его периодического опорожнения и разводящий эффект мочи, поступающей из почек (гидрокинетический механизм);
- бактериостатические свойства нормальной мочи;
- иммунный барьер слизистой мочевого пузыря.

Нарушения процессов разведения и опорожнения мочевого пузыря, снижение иммунных свойств его слизистой оболочки и бактериостатических свойств мочи существенно увеличивают риск развития ИМП [4].

Течение и клиническая картина цистита

Острый цистит возникает обычно внезапно, через некоторое время после переохлаждения или воздействия другого провоцирующего фактора, в результате которого происходит снижение иммунитета. Ведущими клиническими симптомами острого цистита являются частые (иногда каждые полчаса) императивные

болезненные (с ощущением рези и жжения) мочеиспускания малыми порциями, а также ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. При тяжелом течении цистита наблюдаются резкие боли при мочеиспускании и выделение капелек крови в конце мочеиспускания. Обычно больные циститом отмечают дискомфорт или болезненность внизу живота и иногда — в промежности. У больных может повышаться температура до субфебрильных цифр (фебрильная температура не характерна для цистита). Моча больных циститом имеет мутный вид (при макрогематурии — бурый или розовый цвет) и приобретает неприятный запах. Развитие тяжелой интоксикации не присуще циститу. Однако в части случаев развиваются общая слабость, утомляемость и снижение трудоспособности. При пальпации у больных циститом часто выявляется боль в надлобковой области.

Клиническая картина хронического цистита разнообразна и зависит от этиологического фактора, общего состояния больного и эффективности проводимого лечения. Основные клинические симптомы те же, что и при остром цистите, но выражены слабее. Хронический цистит протекает либо в виде непрерывного процесса с постоянными, более или менее выраженными жалобами и изменениями в моче (лейкоцитурия, бактериурия), либо имеет рецидивирующее течение с обострениями, протекающими аналогично таковым при остром цистите, и ремиссиями, во время которых все признаки цистита отсутствуют [4].

Европейская ассоциация урологов рекомендует (2014):

— рационально подходить к назначению антибиотикотерапии;

— активно искать альтернативные антибиотикам препараты для лечения ИМП.

Актуальность альтернативной терапии при острых и хронических циститах

Антибиотикотерапия является эффективным способом лечения острых и хронических инфекций мочевыводящих путей, однако ее применение нередко сопряжено с выраженными побочными эффектами, присущими данной группе препаратов. К наиболее распространенным из них относятся дисбиоз кишечника и развитие грибковой инфекции, токсичность и снижение иммунитета, аллергические реакции.

В последние годы серьезной проблемой становится неуклонный рост антибиотикорезистентности. Ее последствия сложно недооценить — тяжелое течение инфекционных заболеваний, более частая и длительная госпитализация больных, снижение качества лечения, применение комбинированной антибиотикотерапии с использованием резервных препаратов. В такой непростой ситуации особенно остро встает вопрос поиска других вариантов комплементарной терапии, особенно на начальных этапах лечения ИМП.

Сталкиваясь с лечением инфекций мочевыводящих путей едва ли не каждый день, практический

врач обязательно должен добавить в свой арсенал настороженность в отношении избыточного назначения антибактериальных препаратов, с одной стороны, и возможность применять альтернативу таким средствам — с другой.

Терапия неосложненного цистита, бессимптомной бактериурии и вторичной инфекции мочевыводящих путей требует решения целого комплекса проблем:

- элиминации бактериальной инфекции;
- снятия спазма мочевыводящих путей;
- ликвидации воспаления;
- купирования неприятных для пациента дизурических симптомов.

Влияние препарата на основные возбудители инфекций мочевыводящих путей в сочетании с целым рядом дополнительных эффектов (спазмолитическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие) сразу же переводят лекарственное средство в **разряд препарата первого выбора**. Всем этим требованиям соответствует качественно новый препарат с комбинированным действием — **ЦИСТО-АУРИН** (экстракт золотарника обыкновенного) (Espana, Германия).

ЦИСТО-АУРИН (экстракт золотарника) и его эффекты в исследованиях

Антибактериальный эффект. В исследовании А. Brantner, проведенном в 1999 году, было установлено, что экстракту золотарника присуще антибактериальное действие в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [5]. Несколько позже в работе В. Thiem et al. (2000) была доказана его активность против конкретных штаммов микроорганизмов. Так, экстракт золотарника проявляет антимикробное действие в отношении *Escherichia coli* — самой частой причины инфекции мочевых путей (80 %), *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Aspergillus niger* [6]. В 2011 году в исследовании, проведенном В. Kołodziej et al., подтвержден антибактериальный эффект экстракта золотарника в отношении основных патогенов, вызывающих цистит, — *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* [7].

В зависимости от назначаемой дозы экстракт золотарника может проявлять бактериостатический либо бактерицидный эффект. По мнению Е. Strehl et al. (1995), в основе этого лежит способность экстракта ингибировать фермент дигидрофолатредуктазу [8], который нарушает деление клеток патогенных бактерий. Согласно данным D. Kalembe et al. такой эффект, вероятно, связан со способностью экстракта золотарника повреждать клеточные или внутриклеточные мембраны микробных клеток с их последующим лизисом [9].

Противовоспалительный эффект. Противовоспалительные свойства экстракта золотарника были изучены в исследовательской работе Н.Н. Wagener (1996) на модели кожного воспаления. Автор обнару-

жил, что при применении препарата экстракта золотарника уменьшается выраженность воспаления [10].

В 2000 году M.F. Melzig et al. было отмечено, что компоненты, входящие в состав экстракта золотарника, ингибируют лейкоцитарную эластазу — протеазу, вовлеченную в развитие воспаления, а также нормализуют выработку в надпочечниках глюкокортикоидов — гормонов, тормозящих воспаление [11].

Диуретический (акваретический) эффект. В 2000 году M.F. Melzig et al. установили, что экстракт золотарника 300 мг увеличивает объем выделяемой мочи на 25–30 %. В то же время увеличение выделения с мочой натрия, калия и хлора не происходит (акваретический эффект) [18]. Таким образом, при сохранении электролитного обмена в организме осуществляется дополнительная санация мочевыводящих путей за счет вымывания находящихся там бактерий [18].

Обезболивающее действие. Собственная обезболивающая активность экстракта золотарника была подтверждена в исследовании J. Metzner (1984): установлено, что данный эффект обеспечивает один из активных компонентов экстракта — лейокарпозид [16]. Более точно понять природу анальгетического эффекта позволило исследование J.H. Sampson et al. (2000). Так, применение экстракта золотарника вызывает торможение связывания брадикинина с брадикининовыми рецепторами. Это замедляет передачу ноцицептивных (болевых) импульсов [17] и клинически проявляется обезболивающим действием.

Спазмолитический эффект. В экспериментах *in vitro*, выполненных J. Westendorf (1981), было продемонстрировано, что экстракт золотарника обладает явной спазмолитической активностью [14]. В 2005 году V.E. Borchert et al. (2001) выяснили, что данная способность связана с неконкурентной блокадой M_2 - и M_3 -мускариновых рецепторов [15]. Клинический эффект экстракта золотарника на спазмированные мочевые пути проявляется папавериноподобным действием.

Иммуномодулирующий эффект. Исследование S.Z. Choi et al., проведенное в 2005 году, увеличило и без того широкий арсенал эффектов экстракта золотарника в лечении ИМП. Так, было доказано, что компоненты, входящие в состав экстракта, стимулируют функцию макрофагов и вызывают активацию натуральных киллеров (НК-клетки). Тем самым экстракт золотарника обеспечивает иммуномодулирующий эффект [13].

Эффективность и безопасность применения экстракта золотарника обыкновенного в терапии острых и хронических циститов

Хотя практический опыт применения золотарника в медицине насчитывает уже более 700 лет (ЕМЕА, 2008), начало серьезных клинических исследований экстракта золотарника датируется 1992 годом. Тогда впервые было проведено открытое проспективное нерандомизированное исследование при участии 53

пациентов с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей. Всех больных беспокоили дизурия, поллакиурия, тенезмы и повышение температуры. В лабораторных анализах выявлялась бактериурия. Всем взрослым пациентам был назначен экстракт золотарника в дозе 20 капель 5 раз в день, без дополнительного назначения антибиотиков. Результаты исследования продемонстрировали значительное уменьшение выраженности всех основных симптомов — дизурии, поллакиурии и тенезмов — под влиянием экстракта золотарника. Хороший эффект был достигнут у большей части пациентов. Препарат хорошо переносился, и лишь у 2 % больных его прием сопровождался гастроэнтерологическими жалобами (гастроэзофагеальный рефлюкс).

Авторы пришли к выводу, что экстракт золотарника обладает выраженным противовоспалительным действием и его использование у пациентов с инфекционным воспалением мочевыводящих путей совершенно обосновано [19].

Следующим шагом в изучении экстракта золотарника стало исследование его применения у пациентов с синдромом раздраженного мочевого пузыря (M. Schmitt et al., 1996). 745 пациентов получали монотерапию сухим экстрактом золотарника (380 мг 3 раза в сутки). В ходе исследования было подтверждено достоверное снижение частоты императивных позывов к мочеиспусканию. При этом 97,5 % пациентов оценили терапию как «хорошую» и «очень хорошую». Только у 1,6 % пациентов были отмечены нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергическая сыпь [20].

Наиболее масштабное исследование было проведено в группе 1478 пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и синдромом раздраженного мочевого пузыря [21, 22]. Всем больным назначали сухой экстракт золотарника в дозе 424,8 мг 3 раза в сутки без добавления других антибактериальных препаратов. 95 % пациентов оценили терапию как «очень хорошую». Таким образом, в проведенном исследовании подтверждена выраженная терапевтическая эффективность экстракта золотарника в лечении сочетанных форм ИМП, в частности в комбинации с синдромом раздраженного мочевого пузыря.

Еще одним аспектом действия стандартизованного экстракта золотарника, который требовал более детального рассмотрения, было его применение у пациентов не только с острыми, но и с хроническими формами ИМП. Все точки над «i» расставило исследование D. Schakau (2001) [23]. Оно было сфокусировано на 780 пациентах с острым циститом, его рецидивом, хроническим циститом. Все пациенты получали стандартизированный экстракт золотарника в виде препарата ЦИСТО-АУРИН (в Германии препарат имеет название Solidago Aristo) в дозе 300 мг 3–5 раз в сутки. Продолжительность терапии каждого отдельного пациента зависела от тяжести и течения заболевания. Так, в случае острого цистита длительность лечения была 5 дней. При хроническом тече-

нии заболевания терапия продолжалась до 8 недель. Лечение совместно с антибиотиками по показаниям получали лишь 12 % пациентов с особо тяжелой степенью заболевания. В случаях хронического цистита ЦИСТО-АУРИН назначался уже в первые дни лечения, сразу же после забора материала для бактериологического исследования.

При анализе эффективности терапии врачи и пациенты единодушно оценили лечебный эффект как «хороший» и «очень хороший» в 93 % случаев. При оценке переносимости соответствующие цифры составили практически 100 % (99,8 %). Замечено, что в группе пациентов, получавших дополнительную антибиотикотерапию, успешность лечения лишь незначительно превышала результат большинства пациентов, которые лечились исключительно препаратом ЦИСТО-АУРИН (94,4 versus 91,7 %).

Таким образом, данные клинических исследований показывают, что современный, хорошо исследованный растительный препарат на основе экстракта золотарника, обладая комплексным действием, может:

- стать разумной альтернативой антибиотикам;
- быть эффективным и безопасным в лечении неосложненных циститов, бессимптомной бактериурии и вторичной инфекции мочевыводящих путей;
- назначаться в комплексе с антибиотиками для повышения эффективности лечения хронического цистита.

ЦИСТО-АУРИН (Solidago) долгое время применяли в Европе. На основании длительного использования субстанции Европейская медицинская ассоциация рекомендует применять экстракт золотарника для моно- и комбинированной терапии и в качестве средства санации при воспалении мочевыводящих путей.

Обоснованно ли ЦИСТО-АУРИН (золотарник обыкновенный) занимает почетное место в схеме лечения инфекций мочевыводящих путей? Немские врачи этот вопрос решили для себя положительно. Ведь среди прочих антибактериальных средств его выделяют комплексное действие при санации мочевыводящих путей, подтвержденная эффективность против самых главных возбудителей ИМП, быстрый спазмолитический, противовоспалительный эффекты, а также оперативное устранение дизурических симптомов. К тому же иммуномодулирующее действие ЦИСТО-АУРИНа препятствует переходу заболевания в хроническую форму. В случае же длительного лечения ЦИСТО-АУРИН зарекомендовал себя как безопасный препарат.

Теперь — выбор за украинскими специалистами.

Список литературы

1. *Urinary tract infections* / Beuben D., Herr K., Pacala J., Potter J., Semla T., Small G., eds. *Geriatrics at Your Fingertips*. — New York: American Geriatrics Society, 2000. — P. 70-73.
2. Скрыбин Г.Н., Александров В.П. Неосложненная и осложненная инфекция нижних мочевыводящих путей // *Лечащий врач*. — 2007. — № 7. — С. 6-10.

3. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D. et al. *Urinary tract infections in women: etiology and treatment options* // *Intern. J. General Med.* — 2011. — № 4. — P. 333-334.

4. Дябик А.И., Базрий А.Э., Яровая Н.Ф., Хоменко М.В. *Инфекции мочевой системы (часть I)* // *Новости медицины и фармации*. — 2012. — 19 (436).

5. Brantner A. *The antimicrobial activity of Solidago-containing phyto-urologica* // *Drogen-report*. — 1999. — V. 12. — P. 27-28.

6. Thiem B., Goślińska O. *Antimicrobial activity of Solidago virgaurea L. from in vitro cultures* // *Fitoterapia*. — 2002. — V. 73, № 6. — P. 514-516.

7. Kolodziej B., Kowalski K., Kędzia B. *Antibacterial and antimutagenic activity of extracts aboveground parts of three Solidago species: Solidago virgaurea L., Solidago canadensis L. and Solidago gigantea Ait.* // *Journal of Medicinal Plants Research*. — 2011. — V. 5, № 31. — P. 6770-6779.

8. Strehl E., Schneider W., Elstner E.F. *Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from Fraxinus excelsior, Populus tremula and Solidago virgaurea* // *Arzneimittelforschung*. — 1995. — V. 45, № 2. — P. 172-173.

9. Kalemka D. *Constituents and biological activity of the essential oils of some Solidago and Artemisia species* // *Scientific Papers Technical University of Lodz*. — 2000. — V. 857. — P. 1-118.

10. Wägener H.H. *Zur Pharmakologie eines Solidago-Extrakt-haltigen Venenmittels* // *Arzneimittelforschung*. — 1996. — V. 16. — P. 859-866.

11. Melzig M.F., Löser B., Bader G., Papsdorf G. *Echtes Goldenrutenkraut als entzündungshemmende Droge* // *Z. Phytother.* — 2000. — V. 21. — P. 67-70.

12. Meyer B., Schneider W., Elstner E.F. *Antioxidative properties of alcoholic extracts from Fraxinus excelsior, Populus tremula and Solidago virgaurea* // *Arzneimittelforschung*. — 1995. — V. 45, № 2. — P. 174-176.

13. Choi S.Z., Choi S.U., Bae S.Y. et al. *Immunobiological activity of a new benzyl benzoate from the aerial part of Solidago virgaurea var. gigantea* // *Arch. Pharm. Res.* — 2005. — V. 28. — P. 49-54.

14. Westendorf J., Vahlensieck W. *Spasmolytische und kontraktile Einflüsse eines pflanzlichen Kombinationspräparates auf die glatte Muskulatur des isolierten Meerschweinchendarms* // *Arzneim-Forsch/Drug Res.* — 1981. — V. 31. — P. 40-43.

15. Borchert V.E., Czyborra P., Fetscher C. et al. *Extracts from Rhois aromatica and Solidaginis virgaurea inhibit rat and human bladder contraction* // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2004. — V. 369, № 3. — P. 281-286.

16. Metzner J., Hirschelmann R., Hiller K. *Antiphlogistische und analgetische Wirkungen von Leiocarposid, einem phenolischen Bisglucosid aus Solidago virgaurea L.* // *Pharmazie*. — 1984. — V. 39. — P. 869-870.

17. Sampson J.H., Phillipson J.D., Bowers N.G. et al. *Ethnomedicinally selected plants as sources of potential analgesic compounds: indication of in vitro biological activity in receptor binding assays* // *Phytother. Res.* — 2000. — V. 14, № 1. — P. 24-9.

18. Melzig M.F. *New aspects for understanding the mechanism of the aquaretic effects of birch leaves and goldenrod* // *Zeitschrift für Phytotherapie*. — 2000. — V. 21, № 4. — P. 193-196.

19. *Klinisch-Experimentelle Studie Nr 23223*. — 1992. — P. 2. *Bioforce AG*.

20. Schmitt M. *Echte Goldrute normalisiert die Reizblase. Effective und nebenwirkungsarme Behandlung abakterieller Cystiden* // *TW Urologie Nephrologie*. — 1996. — V. 8. — P. 133-135.

21. Laszig R., Smiszek R., Stammwitz U. et al. *Klinische Anwendungsbeobachtungen zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Monographie-konformem Einsatz eines Goldruten-extrakt-Präparates* // *Drogenreport*. — 1999. — V. 12. — P. 38-40.

22. Pfannkuch A., Stammwitz U. *Wirksamkeit und Verträglichkeit eines monographiekonformen Goldrutenkraut-Extraktes bei Patienten mit Reizblase* // *Zschr. Phytother.* — 2002. — V. 23. — P. 20-25.

23. Schakau D. *Solidago Steiner® Tabletten. Solidago Steiner® Lösung und Harntee Steiner®* // *Portfolio-Schulung*. — 2014.

Підготувала Татяна ЧИСТИК
Получено 28.05.15 ■



ИВАНОВ Д.Д., д.м.н., профессор, ДОМБРОВСКИЙ Я.А.

Национальная академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев
Киевская городская клиническая больница № 18

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА

Цистит — одна из наиболее частых нозологических форм инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, основным морфологическим субстратом которой является воспалительный процесс в эпителии и строме стенки мочевого пузыря, часто сочетающийся с воспалением слизистой оболочки мочеиспускательного канала (уретрит).

В основном инфекции мочевыводящих путей (ИМП), а именно цистит как наиболее частый вариант, встречаются у женщин ввиду анатомических особенностей.

Примерно 50 % всех женщин переносят как минимум один эпизод ИМП на протяжении жизни, и почти у трети всех женщин наблюдается по меньшей мере один эпизод ИМП до 24 лет [1].

Но даже принимая во внимание эти статистические данные, не стоит забывать, что цистит — это не исключительно «женская проблема». Цистит может встречаться у мужчин любого возраста [2], особенно скомпрометированных по наличию сахарного диабета или иммунодефицитного состояния [3].

Классификация циститов:

- первичный;
- вторичный;
- инфекционный;
- неинфекционный;
- острый;
- хронический.

Последний вариант, вне зависимости от этиологии, занимает особое место в урологической практике в связи с особым подходом к его диагностике и лечению.

Хроническим, или осложненным, цистит считается в случае, если имеют место более трех эпизодов в год или два эпизода за полгода.

Причинами хронического цистита могут быть аномалии мочевыводящих путей, наличие конкрементов мочевыводящих путей, нарушения

пассажа мочи, наличие постоянного источника бактериурии.

Объединяющим звеном для всех вариантов хронического цистита является постоянное или преходящее повреждение слизистой оболочки, которое может приводить как к увеличению частоты эпизодов, так и к гиперпластическим и, иногда, диспластическим процессам, таким как полипы и ороговевающая плоскоклеточная метаплазия уретерия (лейкоплакия).

Атрофические и дистрофические изменения слизистой оболочки мочевого пузыря создают благоприятную среду для развития и прогрессирования повреждения уретерия, увеличения и изменения соотношения компонентов воспалительной клеточной инфильтрации в строме.

Основными диагностическими критериями являются характерная для цистита клиническая манифестация, наличие бактериурии, частота возникновения последних и данные цистоско-

Адрес для переписки с авторами:

Домбровский Я.А.

E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Иванов Д.Д., Домбровский Я.А., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

пии. В случае диагностирования хронического цистита наибольшее внимание уделяется определению источника бактериурии, микробиологическому исследованию и оценке состояния слизистой оболочки мочевого пузыря.

Лечение хронического цистита в основном состоит из этиотропной антимикробной терапии и предупреждения дальнейшего повреждения слизистой оболочки.

Современная антимикробная терапия детально представлена в руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU, 2015). Вместе с тем антимикробная терапия не снимает все вопросы в проблеме рецидивирования цистита, его хронического течения и, нередко, формирования условий для интерстициального процесса в стенке мочевого пузыря. Как результат — социальное страдание пациента и формирование иной нозологической формы — интерстициального цистита (ИЦ). В данной статье мы хотели бы уделить особое внимание вопросу, который остается дилеммой в лечении циститов, — восстановлению защитных свойств слизистой оболочки мочевого пузыря.

Существует множество лекарственных средств, используемых для предотвращения повреждения слизистой оболочки и/или ее восстановления после перенесенного воспалительного процесса. Необходимость подобной терапии обусловлена тем, что при хроническом цистите, вне зависимости от этиологии, имеет место постоянное повреждение уротелия, собственной пластинки и подслизистого основания стенки мочевого пузыря, что приводит к прогрессированию заболевания и усугублению симптомов. Данные лекарственные препараты вводятся посредством инстилляций, то есть напрямую в мочевой пузырь через мочевого катетер.

Препараты для инстилляций мочевого пузыря классифицируются по своему действию на противовоспалительные, обволакивающие и прижигающие. Желательным их свойством является наличие противомикробной активности. В последние годы интенсивно изучается новая группа растворов для инстилляций, способных укреплять тканевый каркас стенки мочевого пузыря, тем самым создавая условия для самостоятельного восстановления физиологических барьерных свойств уротелия. Одними из наиболее часто применяемых представителей этого класса лекарственных средств являются препараты гиалуроновой кислоты.

Гиалуроновая кислота — вещество из группы несulfатированных гликозаминогликанов, которые являются основой соединительной ткани, обеспечивая целостность и основные физико-химические свойства собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистого основания. Также гиалуроновая кислота входит в состав эпи-

телиальных клеток (в частности, клеток особого подвида эпителия — уротелия) и нервной ткани. Кроме того, гиалуроновая кислота принимает значительное участие в процессе пролиферации клеток.

В связи с этим данное вещество находит все возрастающее применение в терапии хронических циститов, так как способно успешно предотвращать повреждение и обеспечивать восстановление всех компонентов слизистой оболочки.

Предлагаем детальнее остановиться на некоторых исследованиях, посвященных применению препаратов гиалуроновой кислоты при хронических циститах.

Хронический цистит в своей морфологической основе является интерстициальным воспалительным процессом, основное патогенетическое звено которого — нарушение мочетканевого барьера между гипертонической мочой и межклеточным веществом стенки мочевого пузыря, что позволяет токсичным продуктам, содержащимся в моче, проникать в строму и вызывать воспалительный ответ [4, 5]. ИЦ манифестирует как синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП), включающий в себя такие симптомы:

- императивные позывы к мочеиспусканию;
- повышение частоты мочеиспусканий;
- хроническая тазовая боль.

Ниже приведено одно из исследований, в котором принимала участие 121 женщина в возрасте от 17 до 83 лет с диагнозом ИЦ/СБМП, со средней длительностью симптомов 6,1 года. Участницам проводилась медикаментозная терапия посредством инстилляций препарата гиалуроновой кислоты еженедельно до полного исчезновения симптомов СБМП или их значительного улучшения. Во избежание риска возникновения ИМП, связанного с катетеризацией мочевого пузыря, всем пациенткам был назначен прием 50 мг нитрофурантоина в день инстилляций. Результаты исследования были основаны на оценке пациентками интенсивности проявления всех симптомов в контексте СБМП по шкале от 0 до 10 до и после исследования.

Результаты исследования показали улучшение у 85 % больных, снижение проявления симптомов на 2 и более пункта по вышеупомянутой шкале. Девятнадцать пациенток отметили полное исчезновение симптомов (0 по шкале оценки) [6].

В рамках другого исследования, в котором принимали участие 20 пациентов в возрасте 34–80 лет, также оценивалась эффективность инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты в снижении интенсивности и устранении симптомов СБМП [7].

По итогам исследования авторы пришли к выводу, что препараты гиалуроновой кислоты в рамках длительной терапии отлично переносятся

и являются эффективными в снижении проявлений ИЦ/СБМП.

Исключительная эффективность гиалуроновой кислоты в терапии ИЦ/СБМП была продемонстрирована в исследовании Agam Kim et al. [8], в котором принимали участие 33 женщины с проявлениями ИЦ/СБМП, слабо или вообще не отвечавшие на предыдущее местное лечение инстилляциями и антимикробную терапию. Все участницы еженедельно в течение 4 недель получали 40 мг гиалуроновой кислоты посредством инстилляций. В рамках исследования также отмечалось влияние особенностей предшествующей терапии и наличия гуннеровских язв (характерного проявления ИЦ) на эффективность исследуемой терапии.

В результате исследования значительные улучшения наблюдались у 61 % пациентов. Неблагоприятных эффектов терапии отмечено не было, так же как и влияния предыдущей терапии и наличия гуннеровских язв на эффективность действия исследуемого препарата гиалуроновой кислоты.

Препараты гиалуроновой кислоты нашли широкое применение во многих областях медицины эмпирически, еще до того, как механизм ее действия стали изучать более детально. Последнее необходимо для признания эффективности препарата доказательной медициной.

В свете этого особого внимания заслуживают лабораторные исследования протективного и противовоспалительного действия гиалуроновой кислоты, проведенные *in vitro*.

В недавнем исследовании, выполненном P. Rooney et al., результаты которого опубликованы в июне 2015 года, были детально изучены механизмы эффективного благоприятного действия гиалуроновой кислоты при ИЦ на модели *in vitro* с использованием культур клеток уротелия [9].

По результатам исследования показано, что гиалуроновая кислота способна значительно (в 4–5 раз) снижать индуцированную продукцию цитокинов, уменьшая интенсивность или предотвращая вовсе развитие воспалительного процесса. Также было отмечено увеличение образования сульфатированных гликозаминогликанов (в 2 раза) и снижение трансэпителиальной проницаемости без повреждения естественных барьеров.

Полученные данные, по мнению авторов, делают применение препаратов гиалуроновой кислоты основным клиническим вектором в терапии ИЦ.

В другой, немного более ранней работе, целью которой было проанализировать 13 лабораторных исследований, посвященных изучению механизмов действия гиалуроновой кислоты при ИЦ, представлены следующие данные.

Инстилляция препаратов гиалуроновой кислоты приводит:

- к значительному угнетению воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря;
- снижению частоты и амплитуды сокращений мочевого пузыря;
- уменьшению повреждения эпителия;
- снижению уровня бактериального роста (в образцах ткани и мочи) [10].

В целом в большинстве стран по всему миру терапия препаратами гиалуроновой кислоты признана одной из необходимых, специфической при ИЦ/СБМП. Например, она входит в рекомендации Американской ассоциации урологов.

Интерес представляет еще одно исследование, проведенное в Австрии, целью которого было определить затраты на длительное лечение ИЦ/СБМП при помощи патогенетической терапии, в частности применения препаратов гиалуроновой кислоты, по сравнению с неспецифической медикаментозной терапией. В итоге был сделан вывод о гораздо более низкой стоимости использования специфических лекарственных средств, таких как гиалуроновая кислота, в рамках длительной терапии ИЦ/СБМП [11].

В урологической практике также часто встречается вариант ИЦ в контексте другой, уже сугубо мужской проблемы. Речь идет о радиационно-индуцированном ИЦ вследствие лучевой терапии злокачественных новообразований предстательной железы. В свете этой проблемы также существует множество исследований эффективного применения препаратов гиалуроновой кислоты.

В одном из них принимали участие 20 пациентов, средний возраст 66 лет, с диагностированными карциномами предстательной железы после лучевой терапии (суммарная доза 72–74 Гр) и признаками радиационно-индуцированного ИЦ/СБМП. В данной группе применялись четыре еженедельные и две ежемесячные инстилляции препарата гиалуроновой кислоты.

В результате было отмечено значительное улучшение таких симптомов, как гематурия, болевой синдром, снижение частоты мочеиспусканий. Общий балл при оценке выраженности симптомов до и после применения гиалуроновой кислоты составлял $2,70 \pm 0,47$ и $1,45 \pm 0,51$ соответственно ($p < 0,01$, тест Вилкоксона). Неблагоприятных эффектов ни у одного пациента отмечено не было.

Исходя из результатов, авторы пришли к выводам, что применение препаратов гиалуроновой кислоты является эффективной и безопасной терапией в группе пациентов с радиационно-индуцированным ИЦ/СБМП [12].

В заключение можно сказать, что такое патологическое состояние, как хронический цистит (ИЦ/СБМП), — частое явление в урологической практике и актуальная медицинская проблема, а применение терапии посредством инстилляций

препаратов гиалуроновой кислоты является настолько же эффективным, насколько безопасным и, в перспективе, недорогостоящим решением.

На украинском рынке долгое время не было адекватного сертифицированного препарата для инстилляций на основе гиалуроновой кислоты, что не давало возможности отечественным урологам проводить адекватную и полноценную терапию ИЦ/СБМП.

Сегодня в Украине есть необходимый препарат. На рынке представлен препарат для интравезикального введения Инстилан компании «Юрия-Фарм», содержащий 80 мг гиалуроната натрия (0,16%) в 50 мл фосфатного буфера, показавший высокую эффективность в клинических исследованиях и уже успешно используемый нашими специалистами. Инстилан — бесцветный, прозрачный, вязкий гель гиалуроновой кислоты неживотного происхождения, стерильный, апирогенный, с физиологическим pH 7,3 для интравезикального введения со сроком хранения 2 года. Его двойная упаковка создана для использования в стерильных условиях, пакет оснащен специальной насадкой для уретрального катетера. Инстилан протезирует дефицитный слой стенки мочевого пузыря, помогает облегчить боль, императивные позывы, учащенное мочеиспускание. Большой размер молекул препарата Инстилан обеспечивает высокую эффективность барьерной функции между мочой и тканью. В отличие от поверхностных гликозаминогликанов, которые вымываются с мочой, Инстилан создает устойчивый непроницаемый барьер в слое уротелиальных клеток. Таким образом формируется эффект избавления от мучительных симптомов, когда другие методы лечения потерпели неудачу.

Основные клинические эффекты препарата обусловлены следующим:

- механическое воздействие: барьер/лубликация;
- увлажняющие свойства: высокая степень связывания воды;
- заживляющие свойства: нормализация миграции и пролиферации клеток;
- заполнение пространства дефектов;
- вспомогательная функция: прерывание воспалительного каскада.

Показаниями к назначению препарата Инстилан являются:

- хронический/рецидивирующий цистит;
- интерстициальный цистит;
- гиперактивный мочевой пузырь;
- временная защита и восстановление слизистой оболочки мочевого пузыря при различных манипуляциях (уретроцистоскопия, лучевая терапия и др.);
- лучевой цистит;
- задержка мочи или образование опухолей, вызванных циститом.

Инстилан вводится внутривезикально 1 раз в неделю. Курс составляет от 4 до 12 инстилляций, при необходимости повторяется один раз в квартал. Перед применением температура препарата должна быть не менее 20 °С, также следует опорожнить мочевой пузырь. Рекомендуется удерживаться от мочеиспускания не менее 30 минут после введения препарата.

Существует также немало прописей на основе препарата. Вот три из наиболее часто используемых в практике (International Painful Bladder Foundation):

1. Анестезирующая смесь (автор — Robert Moldwin): 0,5% бупивакаин и 2% лидокаин в соотношении 1 : 1 — общий объем 40 мл. В этот раствор добавляется: гиалуронат натрия 50 мл, триамцинолон 40 мг, гентамицин 80 мг или ципрофлоксацин 1000 мг. Применение: пациент должен удерживаться от мочеиспускания в течение 30 минут. Эту смесь используют 1 раз в неделю в течение 8–12 недель.

2. Бупивакаино-стероидная смесь (автор — Nagendra Mishra): бупивакаин 0,5% 40 мл, гиалуронат натрия 50 мл, дексаметазон 2 мл. Применение: смесь должна оставаться в мочевом пузыре не менее 20 минут. Применяется каждые 15 дней, всего 6 инстилляций. Затем — по необходимости.

3. Смесь с димексидом (автор — Philip Hanno): димексид 5 мл, кеналог 10 мг, гиалуронат натрия 50 мл. Применение: 1 раз в неделю 6 недель. Далее — 1 раз в месяц (при необходимости).

Таким образом, дополнение антимикробной терапии хронического (интерстициального) цистита инстилляциями мочевого пузыря гиалуроновой кислотой (Инстилан) является важной составляющей современного лечения ИМП, обеспечивая:

- естественное восстановление барьерной функции мочевого пузыря;
- повышение эффективности комплексной терапии заболеваний мочевых путей;
- освобождение пациентов от мучительных симптомов и психологической зависимости.

Список литературы

1. Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Dis. Mon.* — 2003. — 49(2). — P. 53-70.
2. Stamm W.E. *Urinary tract infections in young men // Urinary tract infections / Ed. by T. Bergan.* — Basel, Switzerland: Karger, 1997. — P. 46-7.
3. Funfstuck R. et al. *Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus // Clin. Nephrol.* — 2012. — 77(1). — P. 40-8.
4. Parsons C.L., Lilly J.D., Stein P. *Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis) // J. Urol.* — 1991. — 145. — 732-735.
5. Hohlbrugger G. *Leaky urothelium and/or vesical ischemia enable urinary potassium to cause idiopathic urgency/frequency syndrome and urge incontinence // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunction.* — 1996. — 7. — 242-255.
6. Riedl C.R., Engelhardt P.F., Daha K.L., Morakis N., Pflüger H. *Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful*

bladder syndrome // *International Urogynecology Journal*. — 2007.

7. Kallestrup E.B., Jorgensen S.S., Nordling J., Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2005. — 39(2). — 143-7.

8. Kim A., Lim B., Song M., Choo M.-S. Pretreatment Features to Influence Effectiveness of Intravesical Hyaluronic Acid Instillation in Refractory Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome // *Int. Neurourol. J.* — 2014. — 18. — 163-167.

9. Rooney P., Srivastava A., Watson L., Quinlan L.R., Pandit A. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis // *Acta Biomater.* — 2015 Jun. — 19. — 66-75.

10. Cicione A., Cantiello F., Ucciero G., Salonia A., Ma-deo I., Bava I., Aliberti A., Damiano R. Restoring the glycosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations // *Int. J. Urol.* — 2014 Aug. — 21(8). — 763-8.

11. Riedl C., Engelhardt P., Schwarz B. Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmaco-economic approach following current guidelines // *Clin. Drug Investig.* — 2013 Oct. — 33(10). — 737-42.

12. Kouloulis V., Mosa E., Fotineas A., Beli I., Asimakopoulos C., Chaldeopoulos D., Chrysofos M., Siatelis A., Kelekis N. Use of Hyaluronic Acid (Cystistat) for the Treatment of Late Radiation Induced Cystitis in Patients after Prostate Irradiation // *J. Bioequiv. Availab.* — 2014. — 6. — 018-022.

13. Altarac S., Papes D. The treatment of chronic cystitis by hyaluronic acid and chondroitin sulphate // *Lijec. Vjesn.* — 2011 Sep-Oct. — 133 (9-10). — 354-5.

14. Damiano R., Cicione A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease // *Ther. Adv. Urol.* — 2011 Oct. — 3(5). — 223-32.

15. Schulz A., Vestweber A.M., Dressler D. Anti-inflammatory action of a hyaluronic acid-chondroitin sulfate preparation in an in vitro bladder model // *Aktuelle Urol.* — 2009 Mar. — 40(2). — 109-12.

16. Parsons M., Toozs-Hobson P. The investigation and management of interstitial cystitis // *J. Br. Menopause Soc.* — 2005 Dec. — 11(4). — 132-9.

17. Lv Y.S., Yao Y.S., Rong L., Lin M.E., Deng B.H., Xie Y., Huang H., Lin T.X., Xu K.W., Huang J. Intravesical hyaluronidase causes chronic cystitis in a rat model: a potential model of bladder pain syndrome/interstitial cystitis // *Int. J. Urol.* — 2014 Jun. — 21(6). — 601-7.

18. Porru D., Campus G., Tudino D., Valdes E., Vespa A., Scarpa R.M., Usai E. Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid // *Urol. Int.* — 1997. — 59. — 26-29.

19. Van de Merwe J.P., Nordling J. Interstitial cystitis: definitions and confusable diseases. ESSIC meeting 2005, Baden // *Eur. Urol. Today.* — 2006. — 18. — 6, 7, 16, 17.

20. Karsenty G., AlTaweel W., Hajebrahimi S., Corcos J. Efficacy of interstitial cystitis treatments: a review // *EAU-EBU Update Series.* — 2006. — 4. — 47-61.

Получено 20.05.15 ■

БИЛЫК С.Д.¹, ДЯДЫК Е.А.², ИВАНОВ Д.Д.³, КАЛАНТАРЕНКО Ю.В.³, КУЧМА И.Л.³, РЕПИНСКАЯ Г.Г.¹,
РОТОВА С.А.³, ТАРАН Е.В.³, ТОМИН К.В.²

¹Киевская областная клиническая больница, Центр нефрологии и диализа

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра патологической анатомии

³Александровская клиническая больница, отделение нефрологии и диализа, г. Киев

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ (собственные наблюдения)

ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день она унесла более 39 миллионов человеческих жизней. В 2013 году 1,5 (1,4–1,7) миллиона человек в мире умерли от причин, связанных с ВИЧ.

В конце 2013 года в мире насчитывалось примерно 35 (33,2–37,2) миллионов человек с ВИЧ-инфекцией, а 2,1 (1,9–2,4) миллиона человек в мире приобрели ВИЧ-инфекцию в 2013 году.

Наиболее пораженным регионом является Африка к югу от Сахары: здесь в 2013 году проживало 24,7 (23,5–26,1) миллиона человек с ВИЧ. На этот регион приходится также почти 70 % глобального общего числа новых ВИЧ-инфекций.

Распространение ВИЧ-инфекции во всем мире по-прежнему определяется наличием групп риска (связанные с образом жизни, ятрогенные, другие). Отнесение пациента к группе риска возможно путем целенаправленного расспроса, тщательного сбора анамнеза жизни и т.д.

Для дебюта заболевания характерен гриппоподобный синдром: лихорадка, артралгии, признаки поражения верхних дыхательных путей, напоминающие ОРВИ. Типичными проявлениями могут быть генерализованная лимфаденопатия, диарея. В дальнейшем в клинической картине заболевания на первый план могут выступать симптомы вовлечения любой системы органов (дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной и т.д.), затрудняющие интерпретацию их в рамках ВИЧ-инфекции. Вовлечение почек при ВИЧ-инфекции не является редким явлением. По данным литературы, признаки повреждения почек выявляются в 20–30 % случаев.

Варианты поражения почек у ВИЧ-инфицированных разнообразны. ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН) представляет собой один из вариантов фокально-сегментарного гломерулосклероза, характерными чертами которого являются изменения эндотелиальных клеток клубочка с последующим коллапсом части или большинства капиллярных петель (коллабирующая гломерулопатия), вовлечением мезангиальных клеток в процесс повреждения, изменениями в подоцитах (висцераль-

ных эпителиальных клетках), заканчивающиеся сегментарным и/или глобальным гломерулосклерозом (Charg J. et al., 1995).

Первые описания коллабирующего фокально-сегментарного гломерулосклероза, развившегося у афроамериканцев и выходцев с островов Гаити, с поздними стадиями ВИЧ-инфекции появились в начале 1980-х гг., вскоре после описания ВИЧ-инфекции как таковой. ВИЧ-АН характеризуется быстрым снижением функции почек, особенно у афроамериканцев.

В США ВИЧ-АН занимает третье место среди заболеваний, которые вызывают потребность в диализе, у афроамериканцев в возрасте от 20 до 64 лет (Winston, 2008).

К началу 2000-х гг. стало ясно, что ВИЧ-АН представляет собой реальную причину терминальной почечной недостаточности, особенно у представителей афроамериканской расы: сегодня в данной группе пациентов она уступает только сахарному диабету (СД) и артериальной гипертензии (АГ). Показано, что принадлежность к афроамериканской расе сопряжена с увеличением риска развития ВИЧ-АН в 18 раз. Другими факторами риска развития ВИЧ-АН являются снижение количества CD4+ < 200 мм³ и высокая вирусная нагрузка, пожилой возраст, женский пол, внутривенное использование наркотических препаратов, наличие СД и АГ.

Однако не следует считать, что ВИЧ-АН встречается исключительно у афроамериканцев. Сегодня во всем мире ВИЧ-АН все чаще наблюдают у представителей белой расы.

Патогенез ВИЧ-нефропатии сложен, предложено несколько механизмов развития повреждения почек при этом (Striker G., 1997, Fogo A.V., Kashgarian M., 2012):

— прямое повреждающее действие вируса на эпителиальные клетки (подоциты, клетки эпителия канальцев, мезангиоциты);

© Билык С.Д., Дядык Е.А., Иванов Д.Д., Калантаренко Ю.В., Кучма И.Л., Репинская Г.Г., Ротова С.А., Таран Е.В., Томин К.В., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

— опосредованное повреждение циркулирующими вирусными компонентами;

— опосредованное повреждение цитокинами, через повреждение лимфоцитов и моноцитов как локально, так и генерализованно.

Поскольку помимо классической ВИЧ-АН при ВИЧ-инфекции развиваются разные формы нефрита, ассоциированные с данной инфекцией, сравнение их клинических проявлений и прогностических позиций представляет большой интерес.

Прогноз заболевания серьезный и в значительной степени зависит от своевременности диагностики, в частности от установления наличия повреждения почек с его морфологической верификацией и оценкой степени выраженности поражения, а также назначаемой адекватной лечебной программы.

В качестве иллюстрации особенностей диагностики, как клинической, так и морфологической, приводим 2 собственных наблюдения.

Клинический случай 1. Пациент С., 46 лет, в мае 2014 г. после острого респираторного заболевания впервые отметил отеки нижних конечностей, повышение АД до 140/90 мм рт.ст. За медицинской помощью не обращался. Отеки самостоятельно регрессировали в течение недели. Настоящее ухудшение состояния отмечено в сентябре 2014 г., когда после физической нагрузки (копал картошку) появились выраженные отеки нижних конечностей, АД — 140/90 мм рт.ст. При обследовании в поликлинике по месту жительства в общем анализе мочи белок — 1,5 г/л, лейкоциты — 5–10 в п/зр, эритроциты — 2–3 в п/зр. Пациент был госпитализирован в Центр нефрологии и диализа 15.11.14 г. При поступлении жалобы на небольшую слабость, периодическую боль тянущего характера в поясничной области, отеки нижних конечностей. При осмотре — состояние средней тяжести, положение активное, телосложение правильное, нормостенический тип конституции. Кожные покровы физиологической окраски. Видимые слизистые влажные, чистые. Отеки голеней умеренные. Температура тела до 36,9 °С. В легких — дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца отчетливые, ритм правильный, ЧСС — 78/мин. АД — 145/90 мм рт.ст., живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное, дизурии нет.

При обследовании в общем анализе крови: гемоглобин — 125 г/л, эритроциты $4 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты — $200 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 45 мм/ч. В общем анализе мочи: удельный вес — 1018, белок — 3,0 г/л, лейкоциты 5–8 в п/зр, эритроциты — 10–15 в п/зр. Суточная протеинурия — 4,32 г. Посев мочи на флору — отрицательный результат. В биохимическом анализе крови: общий белок — 49 г/л, холестерин — 6,3 ммоль/л, креатинин — 300 мкмоль/л, мочевина — 9,5 ммоль/л, общий билирубин — 17,7 мкмоль/л, АЛТ — 20,4 МЕ/л, АСТ — 28,5 МЕ/л, глюкоза — 4,6 ммоль/л, калий — 4,28 ммоль/л. СКФ — 20 мл/мин/1,73 м².

Маркеры вирусного гепатита В, С — отрицательны. При обследовании в отделении обнаружены антитела к ВИЧ.

При серологическом обследовании данные о СКВ, криоглобулинемический васкулит, АНЦА-васкулит — отрицательны.

Выполнены рентгенография органов грудной клетки: вариант нормы. ЭхоКГ: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) — 64 %. УЗИ: печень: толщина правой доли до 160 мм, левой доли — до 60 мм, контур ровный, структура паренхимы однородная, эхогенность повышена. Внутривеночные желчные протоки и холедох не расширены. Воротная вена — до 11 мм. Желчный пузырь узкий, стенки утолщены, протоки не расширены. Поджелудочная железа обычных размеров, ткань однородная. Селезенка: 120 × 48, контур ровный, структура однородная. Почки расположены типично, левая 115 × 39, паренхима 18 мм, правая 110 × 42, паренхима 18 мм. Контур четкие, ровные, паренхима почек средней эхогенности. Дифференциация на слои сохранена. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, конкременты не обнаружены. Свободной жидкости и увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости не выявлено.

25.11.14 выполнена пункционная биопсия почки.

Описание биопсии: в биоптате 2 кусочка, в одном клубочки отсутствуют, в другом кусочке — 8 клубочков, один практически полностью склерозирован, один клубочек с коллапсом капиллярных петель (рис. 1), в клубочках неравномерно выраженная — от умеренной до выраженной степени — пролиферация мезангиальных клеток, набухание и пролиферация эндотелиальных клеток, очаги кариорексиса (рис. 2), в просвете части капиллярных петель лимфоциты, моноциты, утолщение и расщепление части капиллярных петель, в некоторых петлях утолщение за счет фибриноидного некроза, единичные капиллярные петли коллапсированы, очаги склероза разного раз-

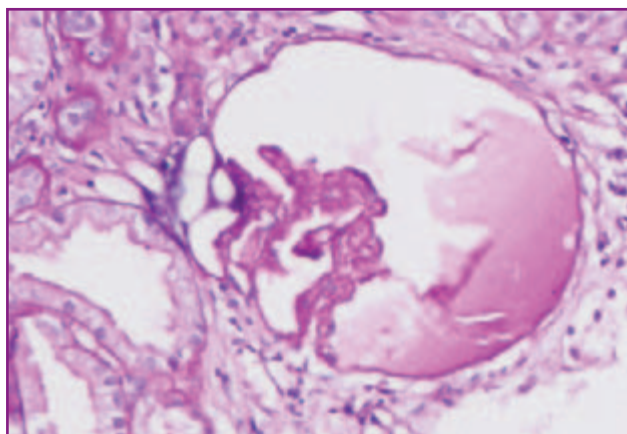


Рисунок 1. Клинический случай 1. Клубочек с коллапсом капиллярных петель, в просвете капсулы Боумена — белковые массы, неравномерное расширение канальцев, очаговое утолщение тубулярной базальной мембраны. PAS-реакция, × 400

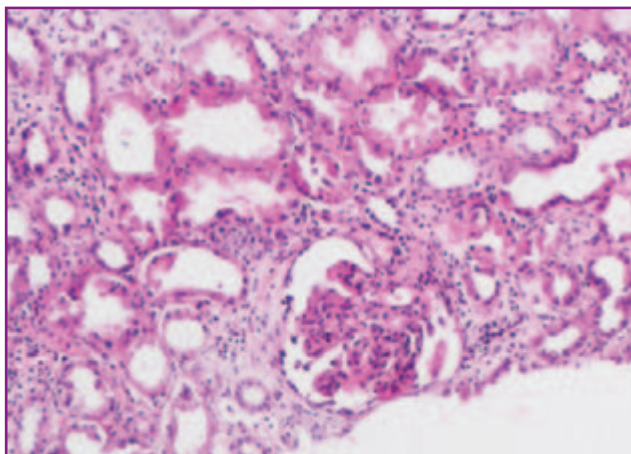


Рисунок 2. Клинический случай 1. В клубочках неравномерно выраженная (от умеренной до выраженной степени) пролиферация мезангиальных клеток, набухание и пролиферация эндотелиальных клеток, очаги кариорексиса, сращения периферических капиллярных петель с эпителием капсулы Боумена. В канальцах выраженные дегенеративные изменения. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

мера в мезангиальной зоне и распространяются на капиллярные петли. Во всех клубочках — неравномерно выраженная гипертрофия и гиперплазия клеток эпителия капсулы, утолщение и очаговое расщепление базальной мембраны капсулы Боумена.

В канальцах — выраженные дистрофические изменения (по типу зернистой, вакуольной, очагов гиалиново-капельной дистрофии), очаговый некроз клеток эпителия (рис. 3). Повреждение в канальцах по типу формирования тубулярных микрокист (рис. 3). Крупные поля атрофии канальцев с утолщением и расщепление тубулярной базальной мембраны. В просвете части атрофированных канальцев —

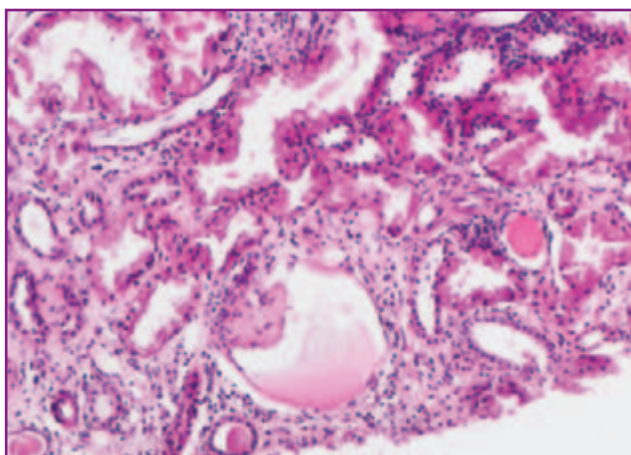


Рисунок 3. Клинический случай 1. Клубочек с признаками коллапса капиллярных петель, очаговым склерозом, в канальцах выраженные дистрофические изменения, очаговый некроз клеток эпителия, очаговые формирования тубулярных микрокист. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

гиалиновые цилиндры. В кусочке без клубочков в мозговом слое в одном из канальцев геминные цилиндры. В строме очаговые интертубулярные, перигломерулярные, периваскулярные лимфогистиоцитарные с примесью плазматических клеток, очаги интерстициального фиброза. В сосудах мелкого калибра — утолщение стенки за счет очагов фибриноидного некроза, в части сосудов — склероз.

Иммуноморфологическое исследование:

CD3: в клубочках единичные позитивные клетки в просвете капиллярных петель, много позитивных клеток в клеточных инфильтратах, в строме между канальцами (рис. 4).

CD20: единичные позитивные клетки в капсуле Боумена в некоторых клубочках, в клеточных инфильтратах позитивные клетки.

CD68: в клубочках разных размеров макрофаги, макрофаги в клеточных инфильтратах, в строме между канальцами.

Заключение: морфологические изменения свидетельствуют в пользу фокально-сегментарного гломерулосклероза с выраженным тубуло-интерстициальным компонентом (преобладание хронических изменений), Т-лимфоцитарным преобладанием в клеточных инфильтратах, макрофагальной реакцией в клубочках и строме.

Учитывая морфологические особенности и данные клинико-лабораторного исследования, можно заключить, что имеет место HIV(ВИЧ)-ассоциированная нефропатия.

Пациент консультирован инфекционистом центра СПИДа. Рекомендовано проведение высокоактивной антиретровирусной терапии в условиях центра СПИДа.

Пациент выписан для прохождения лечения в специализированном учреждении с последующей консультацией нефролога.

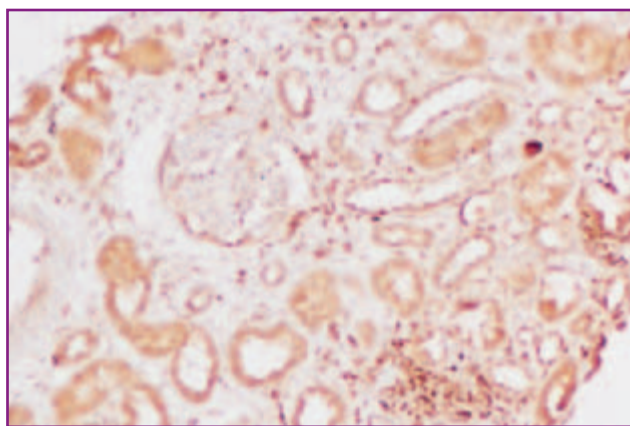


Рисунок 4. Клинический случай 1. В клубочке единичные позитивные клетки в просвете капиллярных петель, в базальной мембране капсулы Боумена, много Т-лимфоцитов в клеточных инфильтратах, в строме между канальцами. Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD3. Система визуализации DAKO Advance, × 100

Клинический случай 2. Мужчина 33 лет обратился в клинику нефрологии с жалобами на наличие отеков нижних конечностей, одутловатость лица, уменьшение количества мочи до 1,0 л/сутки, повышение АД до 160/90 мм рт.ст. Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным около 3 месяцев, когда после перенесенного ОРВИ впервые отметил появление отеков на нижних конечностях. После обследования у семейного врача была диагностирована анемия легкой степени, протеинурия, гематурия. Был направлен для дообследования в нефрологическое отделение.

Из анамнеза жизни известно, что пациент перенес вирусный гепатит В в 2001 году без клинико-лабораторных признаков хронизации заболевания. Гемоторных признаков хронизации заболевания. Гемоторных признаков, оперативных вмешательств не было.

Объективно: состояние средней степени тяжести, астенический тип телосложения. Рост 168 см, вес 57 кг. Кожные покровы бледные, acne vulgaris на коже лица. Язык обложен белесоватым налетом у корня. Щитовидная железа не увеличена. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Над всей поверхностью легких определялся ясный легочный звук, аускультативно — жесткое дыхание, хрипы не выслушивались. Перкуторно — границы сердца не изменены. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 78 уд/мин. АД — 160/100 мм рт.ст. При аускультации отмечался акцент II тона над аортой. Патологические тоны и шумы не выслушивались. Живот правильной формы, принимает участие в акте дыхания, при пальпации безболезненный. Нижний край печени пальпировался по краю реберной дуги по среднеключичной линии. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Обращали на себя внимание отеки нижних конечностей до уровня средней трети голени, одутловатость лица. Диурез, со слов пациента, до 1,0 л/сутки.

Общий анализ крови: нормохромная анемия легкой степени. Уровень гемоглобина 104 г/л, эритроциты — $3,52 \cdot 10^{12}/л$, количество лейкоцитов и тромбоцитов — $9,0 \cdot 10^9/л$ и $173 \cdot 10^9/л$ соответственно, СОЭ — 30 мм/час. В общем анализе мочи: относительная плотность 1015, белок — 3,3 г/л, эритроциты измененные и неизмененные покрывают п/зр, лейкоциты — 3–4 в п/зр, зернистые цилиндры 1–3 в п/зр. Биохимический анализ крови: концентрация креатинина — 146 мкмоль/л, СКФ — 54 мл/мин (по EPI-GFR), гипо- и диспротеинемия (общий белок — 48,8 г/л, альбумин — 18,9 г/л), гиперхолестеринемия — 6,68 ммоль/л, гипертриглицеридемия — 2,4 ммоль/л, гиперурикемия — 429 ммоль/л, гипокальциемия — 2,03 ммоль/л, ПТГ — 129 пг/мл. Уровень суточной протеинурии составил 6,27 г.

Маркеры вирусных гепатитов В, С отрицательны.

На УЗИ почек: правая почка размером 112 × 47 мм, паренхима — 18 мм. Левая почка размером 110 × 2 мм, паренхима — 18 мм. Эхоструктура паренхимы не из-

менена. ЭКГ: ритм синусовый, регулярный, ЧСС — 78 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца. Согласно данным эхокардиоскопии, патологии не выявлено. Рентгенография ОГК: легочные поля прозрачны, множественные консолидированные переломы ребер. По данным ЭФГДС — поверхностная гастродуоденопатия.

Пациенту назначены ИАПФ, статины, дезагреганты, диуретики, препараты кальция, альфакальцидол.

С целью верификации диагноза пациенту выполнена чрескожная пункционная биопсия почки.

По данным биопсии: в препарате в двух биоптатах до 33 клубочков, большинство клубочков увеличены в размере, во всех клубочках неравномерная, преимущественно диффузная выраженная пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток, очаги фибриноидного некроза, очаговый кариорексис, в просвете части капилляров — моноциты, полиморфноядерные лейкоциты, неравномерно выраженное утолщение капиллярных петель клубочков за счет фибриноидного некроза (по типу «проволочных» петель), неравномерно выраженное увеличение мезангиального матрикса (рис. 5, 6). В некоторых клубочках — очаговый коллапс капиллярных петель. В одном клубочке — фиброклеточное микрополунение, в 5 клубочках — точечные сращения периферических капиллярных петель с капсулой Боумена (рис. 6). Во всех клубочках неравномерно выраженные утолщения и очаговое расщепление базальной мембраны капсулы Боумена.

В канальцах выраженные дистрофические изменения (по типу зернистой, вакуольной, очагов гиалиново-капельной дистрофии), некроз групп клеток,

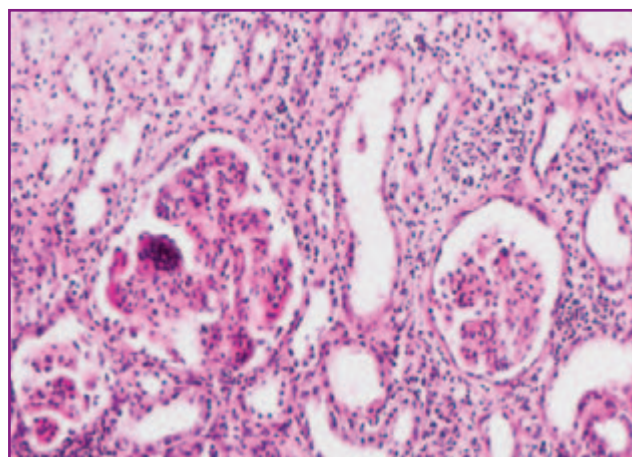


Рисунок 5. Клинический случай 2. Во всех клубочках неравномерная пролиферация мезангиальных, эндотелиальных клеток, очаги фибриноидного некроза, кариорексис, в просвете части капилляров — моноциты, полиморфноядерные лейкоциты, неравномерно выраженное утолщение капиллярных петель клубочков за счет фибриноидного некроза (по типу проволочных петель), выраженные изменения в эпителии канальцев, микрокистоз канальцев. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

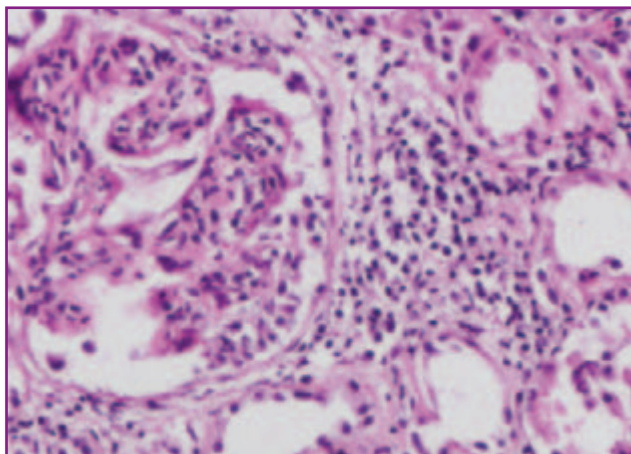


Рисунок 6. Клинический случай 2. В клубочке — фиброклеточное микрополулуние, утолщения периферических капиллярных петель, перигломерулярный лимфогистиоцитарный с примесью плазматических клеток инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

очаги субатрофии и атрофии канальцев с нерезким утолщением тубулярной базальной мембраны; в просвете некоторых канальцев гиалиновые цилиндры, в некоторых расширенных канальцах — геминные цилиндры, слущенные клетки и белковые массы. Часть канальцев неравномерно расширена по типу формирования микрокист (рис. 7, 8). В строме между канальцами перигломерулярно периваскулярно лимфогистиоцитарные с примесью плазматических клеток инфильтраты (рис. 6, 7), небольшие очаги начального интерстициального фиброза, в том числе и периваскулярного (рис. 7). В сосудах малого калибра — утолщение стенки за счет отложения фибриноида (фибриноидный некроз), очаговой клеточной инфильтрации. В сосуде среднего калибра — явления

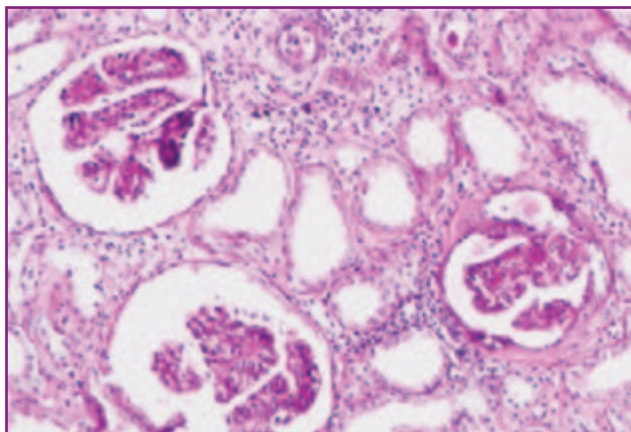


Рисунок 7. Клинический случай 2. В клубочках некоторые капиллярные петли с признаками коллапса, в других петлях — утолщение и расщепление базальной мембраны, очаговый склероз, утолщение и расщепление базальной мембраны капсулы Боумена, в строме начальный интерстициальный фиброз, микрокистоз канальцев, сосуд с признаком эндо- и периваскулита. PAS-реакция, × 100

спазма, эластоза, очаговый склероз. Имеется сосуд небольшого калибра с выраженными признаками эндо- и периваскулита, резкое сужение просвета, вокруг — выраженная клеточная инфильтрация (рис. 7).

Иммуноморфологическое исследование:

IgA: в клубочках неравномерные очаговые гранулярные субэндотелиальные депозиты до +, очаговые депозиты в мезангиуме до +, очаговые депозиты в базальной мембране капсулы Боумена от + до ++, в строме между канальцами, в петитубулярных капиллярах депозитов от + до ++, в клеточных инфильтратах от + до ++, в эпителии канальцев в виде зернистости депозитов до +.

IgG: в клубочках очаговые гранулярные субэндотелиальные и вдоль капилляров клубочков депозиты от + до ++, в некоторых капиллярных петлях субэндотелиальные депозиты до ++++, очаговые депозиты в мезангиуме до +, в строме между канальцами, в петитубулярных капиллярах, в клеточных инфильтратах от + до ++, в эпителии канальцев в виде зернистости депозитов до ++.

IgM: в клубочках неравномерные очаговые гранулярные субэндотелиальные депозиты до ++, очаговые депозиты в мезангиуме от + до ++, очаговые депозиты в базальной мембране капсулы Боумена от + до ++, в строме между канальцами, в петитубулярных капиллярах депозиты от + до ++, в клеточных инфильтратах от + до ++, в эпителии канальцев в виде зернистости депозитов до ++.

C3: в клубочках очаговые гранулярные субэндотелиальные депозиты до +, единичные гранулярные депозиты в мезангиуме до +, очаговые депозиты в строме между канальцами, в эпителии канальцев от + до ++.

Заключение: морфологические изменения свидетельствуют в пользу вторичного характера поражения — наиболее вероятен волчаночный гломерулонефрит IV класса (диффузный) морфологический класс (классификация 2004 г.) с выраженным тубулоинтерстициальным компонентом.

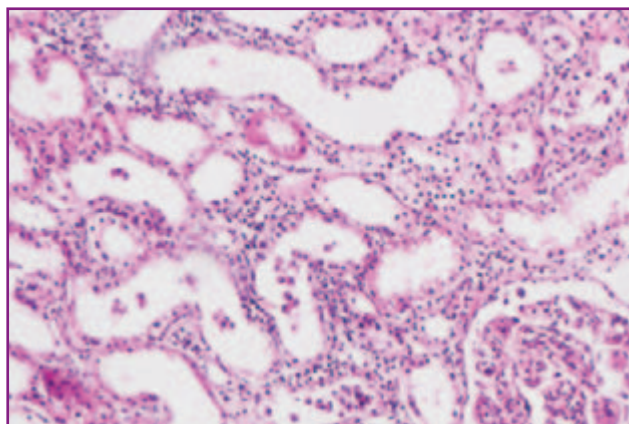


Рисунок 8. Клинический случай 2. Выраженные дегенеративные изменения в канальцах, микрокистоз канальцев, в просвете их слущенные клетки, белок, инертубулярно клеточные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

С целью уточнения диагноза был выполнен анализ крови на определение суммарных антинуклеарных антител в крови, наличие антител к двухспиральной ДНК: ANA — 1 : 160 (норма < 1 : 80), dsDNA Antibody Ig G — < 25,0 IU/ml (результат отрицательный). Уровень С3 компонента комплемента составил 0,63 г (норма 0,9–1,8 г/л). Антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилэтаноламиду — отрицательны.

Пациент был осмотрен ревматологом, диагноз СКВ на момент осмотра исключен. По результатам проведенного консилиума пациенту был установлен диагноз: хроническая болезнь почек III ст.: гломерулонефрит (с высокой степенью вероятности — люпус-нефрит, диффузный пролиферативный волчаночный нефрит IV класса), нефротический синдром. Ренопаренхимная артериальная гипертензия III ст., 2 ст., риск 3. Анемия легкой степени. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГП)Т легкой степени. Вторичная гиперурикемия.

Пациенту была проведена терапия согласно рекомендациям EULAR по лечению СКВ: пульс-терапия метилпреднизолоном, циклофосфамидом с последующим переходом на пероральный прием метилпреднизолона.

Раннее развитие кандидозного поражения слизистой оболочки ротовой полости обусловило необходимость определения наличия антител к ВИЧ-инфекции. Выполненный анализ крови методом ИФА на наличие антител к ВИЧ-1 оказался положительным. Количество CD4⁺-клеток — 330 кл/мл³.

При пересмотре данных морфологического исследования (биопсии) (12.06.2014 г.) скорректирован заключительный морфологический диагноз — морфологические изменения, клинко-лабораторные данные свидетельствуют в пользу вторичного характера поражения — HIV/ВИЧ-нефропатии с выраженным тубулоинтерстициальным компонентом.

Пациент направлен на консультацию в Центр борьбы со СПИДом и оппортунистическими инфекциями и их профилактики. На момент написания статьи пациент проходит дообследование с целью назначения высокоактивной антиретровирусной терапии.

Данный клинический случай был крайне сложен как для клинической, так и для морфологической диагностики. По данным литературы, проведение дифференциальной диагностики ВИЧ-АН с волчаночным гломерулонефритом (lupus-glomerulonephrities) встречается не так часто, однако в этих наблюдениях морфологическая верификация ВИЧ-АН крайне затруднена, особенно на ранних этапах заболевания. Это сопряжено с тем, что подоциты являются главной (таргетной) целью повреждения вирусом при ВИЧ, с последующей потерей маркеров дифференцировки, таких как Wilms tumor antigen WT-1, циклинзависимые киназные ингибиторы (Fogo A.B., Kashgarian M., 2012). Это, в свою очередь, поясняет

особенности эпителиальных повреждений в почке — пролиферации висцеральных эпителиальных клеток (подоцитов), повреждения эпителиальных клеток канальцев с формированием микрокист. Следует отметить, что у части пациентов, как и в нашем случае, имеет место повреждение вследствие формирования так называемых lupus-like иммунных комплексов. При этом не следует забывать, что в патогенезе поражения почек при системной красной волчанке (СКВ) — волчаночном гломерулонефрите (ВГН) ведущая роль отводится повреждению подоцитов, а некоторые авторы вообще считают уместным использование термина «подоцитопатия» при ВГН (Fogo A.B., Kashgarian M., 2012).

Особенности патогенеза ВИЧ-инфекции и СКВ могут в какой-то мере объяснить сложности клинико-морфологической диагностики поражений почек при этих заболеваниях.

Выводы

1. Учитывая увеличение популяции ВИЧ-инфицированных за счет новых случаев заболевания и риск развития у них многих осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией, в том числе и патологии почек, целесообразно проводить скрининг на наличие ВИЧ-инфекции у всех пациентов с наличием нефротического синдрома и/или снижением функции почек.

2. Пациенты с ВИЧ-инфекцией относятся к группе высокого риска поражения почек, что обуславливает необходимость усиления мониторинга маркеров почечного повреждения.

3. Пациентам с верифицированной ВИЧ-инфекцией или подозрением на нее рекомендовано проведение прижизненного морфологического исследования почек с оценкой выраженности повреждения гломерулярного, тубулярного, интерстициального аппарата, установление характера изменений — преобладания параметров активности или хроничности — для проведения адекватной патогенетической терапии.

Список литературы

1. Winston J.A., Bruggeman L.A., Ross M.D. et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — 344. — 1979-1984.
2. Ross M.J., Klotman P.E. Recent progress in HIV-associated nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13. — 2997-3004.
3. *Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patient Infected With HIV 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infection Diseases Society of America.*
4. Szczech L.A., Gupta S.K., Habash R. et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection // *Kidney Int.* — 2004. — 66 (3). — 1145-1152.
5. Churg J., Bernstein J., Glasscock R.J. *Renal disease: Classification and atlas of glomerular disease.* — Tokyo; New York, 1995. — P. 151-179.
6. Fogo A.B., Kashgarian M. *Diagnostic Atlas of Renal Pathology.* — 2nd edition. — Elsevier, 2012. — 550 p.
7. Striker G., Striker L.J., D'Agati V. *The renal biopsy: Major probl. in pathology.* — 3rd ed. — Philadelphia; London: W.B. Saunders co., 1997. — 306 p.

Получено 26.05.15 ■

Комментарий специалиста



**Федорченко С.В., д.м.н.,
зав. научным отделом вирусных гепатитов и СПИДа
ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных
болезней» НАМНУ, г. Киев**

В представленной работе описываются клинические случаи развития поражения почек у пациентов с HIV-инфекцией. Несмотря на то, что HIV-ассоциированная нефропатия встречается преимущественно у афроамериканцев, не следует считать, что в славянской популяции это заболевание наблюдается редко. По данным аутопсии, морфологические признаки поражения почек выявляются примерно у 7 % HIV-инфицированных. Вопрос о доминирующей этиологической роли HIV в развитии патологии почек вызывает у клиницистов затруднения, поскольку более 80 % анти-HIV-положительных пациентов инфицированы HCV и 15 % — HBV (по данным Института эпидемиологии и инфекционных болезней НАМН Украины), а развитие гломерулонефрита является одним из вариантов внепеченочных проявлений хронического гепатита С и В. Морфологический вариант ВИЧ-нефропатии — фокальный сегментарный гломерулосклероз, при хронической HCV- и HBV-инфекции чаще диагностируют мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит, реже — IgA-нефропатию, хотя клинико-лабораторная картина может быть схожа. Определенные

трудности возникают при развитии клинико-лабораторных признаков поражения почек у пациентов, находящихся на высокоактивной антиретровирусной терапии. Ингибиторы протеаз и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (тенофовир) могут вызывать синдром Фанкони и тубулопатии, проявляющиеся протеинурией, проксимальноканальцевым ацидозом, нормогликемической глюкозурией, гипофосфатемией, снижением клиренса креатинина. В группе больных с коинфекцией HCV/HIV, HBV/HIV, находящихся на ВААРТ, практикующим врачам будет чрезвычайно сложно определить этиологический фактор, вызывающий повреждение почек. Тем и интересны представленные клинические случаи, когда клинико-лабораторные признаки поражения почек вышли на авансцену клинической картины HIV-инфекции, опережая появление классических оппортунистических инфекций (церебральный токсоплазмоз, внелегочной туберкулез, пневмоцистная пневмония и т.д.). Описанные авторами в статье пациенты не были инфицированы HCV и HBV, что еще раз подтверждает важную роль HIV в развитии патологии почек. ■

Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E. et al. Порівняльна ефективність і безпека антигіпертензивних препаратів у дорослих з діабетом і хворобою нирок: мережевий метааналіз // *Lancet*. 2015 May 23; 385(9982): 2047-56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62459-4. (Review) PMID: 26009228

Передумови. Порівняльна ефективність і безпека фармакологічних засобів для зниження кров'яного тиску в дорослих з діабетом і хворобою нирок залишається дискусійною. Ми прагнули вивчити переваги й шкоду антигіпертензивних препаратів у цієї популяції пацієнтів.

Методи. Було проведено мережевий метааналіз рандомізованих досліджень з усього світу з оцінки ефективності антигіпертензивних препаратів у дорослих з діабетичною нефропатією. Електронні бази даних (Cochrane Collaboration, Medline і Embase) були систематично вивчені до січня 2014 року щодо досліджень у дорослих з цукровим діабетом і захворюванням нирок, які приймали пероральні антигіпертензивні препарати. Первинні результати були оцінені як смертність і термінальна хвороба нирок. Вторинні результати оцінені за критеріями безпечності препаратів і частотою серцево-судинних ускладнень. Ми провели мережевий метааналіз випадків для отримання первинних і вторинних результатів, подавши їх як відношення шансів або стандартизовану різницю середніх величин із 95% довірчим інтервалом. Порівняльний вплив усіх препаратів проти плацебо поданий як сукупний рейтинг ймовірності.

Висновки. 157 досліджень, що включають 43 256 учасників, в основному з цукровим діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок, були відібрані для метааналізу. Жодний режим призначення препаратів не був більш ефективним, ніж плацебо, щодо зниження смертності від всіх причин. Проте порівняно з плацебо термінальна стадія захворювання нирок значно рідше зустрічалась після подвійного лікування блокатором рецепторів до ангіотензину (БРА) та іАПФ (відношення шансів 0,62; 95% ДІ 0,43–0,90), а також монотерапії БРА (0,77; 0,65–0,92). Жодний режим призначення не призводив до вірогідного зростання гіперкаліємії або гострого ураження нирок, хоча комбінована терапія ІАПФ і БРА мала найнижчий ранг серед усіх втручань через пограничне збільшення розрахункових ризиків цих ускладнень (відношення шансів 2,69; 95% ДІ 0,97–7,47 — для гіперкаліємії; 2,69; 0,98–7,38 — для гострого ураження нирок).

Інтерпретація. Жодна стратегія зниження кров'яного тиску не збільшує виживаність у дорослих із діабетом і хронічною хворобою нирок. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів до ангіотензину II самостійно або в поєднанні були найбільш ефективними у стратегії запобігання термінальній хворобі нирок. Будь-які переваги комбінованої терапії ІАПФ і БРА повинні бути збалан-

Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E. et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis // *Lancet*. 2015 May 23; 385(9982): 2047-56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62459-4. (Review) PMID: 26009228

Background. The comparative efficacy and safety of pharmacological agents to lower blood pressure in adults with diabetes and kidney disease remains controversial. We aimed to investigate the benefits and harms of blood pressure-lowering drugs in this population of patients.

Methods. We did a network meta-analysis of randomised trials from around the world comparing blood pressure-lowering agents in adults with diabetic kidney disease. Electronic databases (the Cochrane Collaboration, Medline, and Embase) were searched systematically up to January, 2014, for trials in adults with diabetes and kidney disease comparing orally administered blood pressure-lowering drugs. Primary outcomes were all-cause mortality and end-stage kidney disease. We also assessed secondary safety and cardiovascular outcomes. We did random-effects network meta-analysis to obtain estimates for primary and secondary outcomes and we presented these estimates as odds ratios or standardised mean differences with 95% CIs. We ranked the comparative effects of all drugs against placebo with surface under the cumulative ranking (SUCRA) probabilities.

Findings. 157 studies comprising 43,256 participants, mostly with type 2 diabetes and chronic kidney disease, were included in the network meta-analysis. No drug regimen was more effective than placebo for reducing all-cause mortality. However, compared with placebo, end-stage renal disease was significantly less likely after dual treatment with an angiotensin-receptor blocker (ARB) and an angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor (odds ratio 0.62, 95% CI 0.43–0.90) and after ARB monotherapy (0.77, 0.65–0.92). No regimen significantly increased hyperkalaemia or acute kidney injury, although combined ACE inhibitor and ARB treatment had the lowest rank among all interventions because of borderline increases in estimated risks of these harms (odds ratio 2.69, 95% CI 0.97–7.47 for hyperkalaemia; 2.69, 0.98–7.38 for acute kidney injury).

Interpretation. No blood pressure-lowering strategy prolonged survival in adults with diabetes and kidney disease. ACE inhibitors and ARBs, alone or in combination, were the most effective strategies against end-stage kidney disease. Any benefits of combined ACE inhibitor and ARB treatment need to

совані щодо потенційної шкоди від ризику розвитку гіперкаліємії й гострого пошкодження нирок.

Фінансування. Фонд медичних досліджень Кентербері, Італійське агентство з лікарських засобів.

Chen L., Staubli S.E., Schneider M.P. et al. Інгібітори фосфодіестерази 5 для лікування еректильної дисфункції: мережевий метааналіз // Eur. Urol. 2015 Mar 26. pii: S0302-2838(15)00250-X. doi: 10.1016/j.eururo.2015.03.031. (Review) PMID: 25817916

Стан проблеми. Еректильна дисфункція (ЕД) є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Інгібітори фосфодіестерази 5 (PDE5Is) є вибором фармакологічного лікування ЕД. Однак оптимальний вибір PDE5I для лікування ЕД невідомий.

Мета: вивчити (незаангажовано) ефективність і несприятливі події PDE5Is в лікуванні ЕД.

Доказова база. Огляд був проведений згідно з обраною темою систематичних аналізів і положення про метааналізи. Пошук проведений у Medline, Scopus, бібліографічних списках відповідних статей і систематичних оглядах. Відібрані дослідження були рандомізованими контрольованими дослідженнями, що порівнювали принаймні один PDE5Is для лікування ЕД з плацебо або іншим PDE5Is.

Синтез доказів. Ми включили 82 дослідження (47 626 хворих) для аналізу ефективності та 72 дослідження (20 325 пацієнтів) для аналізу несприятливих подій. Згідно з аналізом, серед початкових доз 50 мг силденафілу мали найбільшу ефективність, але також і високий рівень загальних несприятливих подій. Тадалафіл у дозі 10 мг виявив проміжну ефективність, але мав найнижчий загальний рівень усіх несприятливих подій. Варденафіл 10 мг і 100 мг аванафілу були подібними за проявами загальних несприятливих подій до силденафілу 50 мг, але мали значно нижчу загальну ефективність. Уденафіл 100 мг був подібний за ефективністю до 10 мг тадалафілу, проте в цілому частота несприятливих подій була вищою.

Висновки. Це перший компромісний аналіз різних PDE5Is у даний час. Для осіб, для яких пріоритетом є висока ефективність, 50 мг силденафілу є методом вибору. Чоловікам, які бажають оптимізувати переносимість, слід приймати тадалафіл 10 мг або переходити на уденафіл 100 мг у разі недостатньої ефективності.

Резюме для пацієнта. Для пацієнтів з еректильною дисфункцією, для яких пріоритетом є висока ефективність, силденафіл 50 мг може бути методом вибору. Чоловікам, які хочуть оптимізувати переносимість препарату, слід приймати тадалафіл 10 мг або переходити на уденафіл 100 мг у разі недостатньої ефективності.

Blanchard A., Vargas-Poussou R., Vallet M. et al. Індометацин, амілорид або еплеренон для лікування гіпокаліємії при синдромі Гітельмана // J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Feb; 26(2): 468-75. doi: 10.1681/ASN.2014030293. Epub 2014 Jul 10. (Original) PMID: 25012174

Пацієнти з синдромом Гітельмана (ГС), успадкованою сіль-втрачаючою тубулопатією, як правило, лі-

be balanced against potential harms of hyperkalaemia and acute kidney injury.

Funding. Canterbury Medical Research Foundation, Italian Medicines Agency.

Chen L., Staubli S.E., Schneider M.P. et al. Phosphodiesterase 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Trade-off Network Meta-analysis // Eur. Urol. 2015 Mar 26. pii: S0302-2838(15)00250-X. doi: 10.1016/j.eururo.2015.03.031. (Review) PMID: 25817916

Context. Erectile dysfunction (ED) is a major health care problem worldwide and phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5Is) are the pharmacological treatment of choice. However, the optimal PDE5I for ED treatment is not known.

Objective. To investigate trade-offs between efficacy and adverse events for various PDE5Is in treating ED.

Evidence acquisition. A review was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement. Medline, Scopus, reference lists of relevant articles, and systematic reviews were searched. Eligible studies were randomized controlled trials comparing at least one PDE5I for treating ED with placebo or another PDE5I.

Evidence synthesis. We included 82 trials (47 626 patients) for efficacy analysis and 72 trials (20 325 patients) for adverse event analysis. In the trade-off analysis of starting dosages, sildenafil 50 mg had the greatest efficacy but also had the highest rate of overall adverse events. Tadalafil 10 mg had intermediate efficacy but had the lowest overall rate of all adverse events. Vardenafil 10 mg and avanafil 100 mg had similar overall adverse events than sildenafil 50 mg but a markedly lower global efficacy. Udenafil 100 mg had similar global efficacy to that of tadalafil 10 mg but its overall adverse event rates were higher.

Conclusions. This is the first trade-off analysis of the different PDE5Is currently available. For individuals who prioritize high efficacy, sildenafil 50 mg appears to be the treatment of choice. Men wishing to optimize tolerability should take tadalafil 10 mg or switch to udenafil 100 mg in the case of insufficient efficacy.

Patient summary. For patients with erectile dysfunction who wish to prioritize high efficacy, sildenafil 50 mg appears to be the treatment of choice. Men who wish to optimize tolerability should take tadalafil 10 mg or switch to udenafil 100 mg in the case of insufficient efficacy.

Blanchard A., Vargas-Poussou R., Vallet M. et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome // J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Feb; 26(2): 468-75. doi: 10.1681/ASN.2014030293. Epub 2014 Jul 10. (Original) PMID: 25012174

Patients with Gitelman syndrome (GS), an inherited salt-losing tubulopathy, are usually treated

куються калійзберігаючими діуретиками або нестероїдними протизапальними препаратами з пероральним відновленням калію й магнію. Однак докази, що підтверджують ці варіанти лікування, обмежені в дослідженнях за групами випадків. Ми розробили відкрите рандомізоване перехресне дослідження із сліпою кінцевою точкою для порівняння ефективності й безпечності 6-тижневого лікування 75 мг індометацину з повільним вивільненням одноразово на добу, 150 мг еплеренону або 20 мг амілориду в поєднанні з постійним пероральним відновленням калію й магнію у 30 пацієнтів із ГС (індивідуальна участь: 48 тижнів). Базова концентрація калію в плазмі $2,8 \pm 0,4$ ммоль/л і збільшилась на $0,38$ ммоль/л (95% довірчий інтервал [95% ДІ] від $0,23$ до $0,53$; $p < 0,001$) при призначенні індометацину, на $0,15$ ммоль/л (95% ДІ від $0,02$ до $0,29$; $p = 0,03$) — еплеренону і на $0,19$ ммоль/л (95% ДІ $0,05$ до $0,33$; $p < 0,01$) — амілориду. 15 пацієнтів досягли нормального рівня калію сироватки крові: шість — при прийомі індометацину, три — еплеренону і шість — амілориду. Індометацин вірогідно знижував рШКФ і плазмову концентрацію реніну. Обидва препарати — еплеренон і амілорид — у 3 рази збільшували плазмову концентрацію альдостерону й незначно — реніну, проте істотно не змінювали рШКФ. Артеріальний тиск істотно не змінився. 8 пацієнтів припинили лікування достроково, а саме: через шлунково-кишкову непереносимість індометацину (шість пацієнтів) і гіпотензію при прийомі еплеренону (два пацієнти). **Висновок:** кожен із препаратів підвищує концентрацію калію в плазмі крові у пацієнтів з ГС. Індометацин є найбільш ефективним, але може викликати шлунково-кишкові розлади й зниження рШКФ. Амілорид і еплеренон схожі за своїми ефектами, але мають нижчу ефективність і збільшують втрату натрію. Співвідношення користь/ризик кожного препарату слід ретельно оцінювати для конкретного пацієнта.

Navarro-Gonzalez J.F., Mora-Fernandez C., Muros de Fuentes M. et al. Вплив пентоксифіліну на функцію нирок і екскрецію альбуміну із сечею у хворих на діабетичну нефропатію: дослідження PREDIAN // J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Jan; 26(1): 220-9. doi: 10.1681/ASN.2014010012. Epub 2014 Jun 26. (Original) PMID: 24970885

Діабетична хвороба нирок (ДХН) є головною причиною термінальної стадії ниркової недостатності. Ми провели відкрите проспективне рандомізоване дослідження з метою визначити, чи може пентоксифілін (ПФ), що знижує альбумінурію, на додаток до блокади ренін-ангіотензинової системи (РАС) сповільнити прогресування захворювання нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ХХН 3–4-ї стадії. Учасникам був призначений ПФ (1200 мг/добу) ($N = 82$) протягом 2 років, контрольна група — 87 пацієнтів. Усі пацієнти отримували аналогічні дози інгібіторів РАС. Наприкінці дослідження ШКФ знизилася в середньому до $2,1 \pm 0,4$ мл/хв на $1,73$ м² у групі ПФ порівняно з $6,5 \pm 0,4$ мл/хв на $1,73$ м² у контрольній групі з відмінністю між гру-

with potassium-sparing diuretics or non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral potassium and magnesium supplementations. However, evidence supporting these treatment options is limited to case series studies. We designed an open-label, randomized, crossover study with blind end point evaluation to compare the efficacy and safety of 6-week treatments with one time daily 75 mg slow-release indomethacin, 150 mg eplerenone, or 20 mg amiloride added to constant potassium and magnesium supplementation in 30 patients with GS (individual participation: 48 weeks). Baseline plasma potassium concentration was 2.8 ± 0.4 mmol/L and increased by 0.38 mmol/L (95% confidence interval [95% CI], 0.23 to 0.53 ; $P < 0.001$) with indomethacin, 0.15 mmol/L (95% CI, 0.02 to 0.29 ; $P = 0.03$) with eplerenone, and 0.19 mmol/L (95% CI, 0.05 to 0.33 ; $P < 0.01$) with amiloride. Fifteen patients became normokalemic: six with indomethacin, three with eplerenone, and six with amiloride. Indomethacin significantly reduced eGFR and plasma renin concentration. Eplerenone and amiloride each increased plasma aldosterone by 3-fold and renin concentration slightly but did not significantly change eGFR. BP did not significantly change. Eight patients discontinued treatment early because of gastrointestinal intolerance to indomethacin (six patients) and hypotension with eplerenone (two patients). **In conclusion**, each drug increases plasma potassium concentration in patients with GS. Indomethacin was the most effective but can cause gastrointestinal intolerance and decreased eGFR. Amiloride and eplerenone have similar but lower efficacies and increase sodium depletion. The benefit/risk ratio of each drug should be carefully evaluated for each patient.

Navarro-Gonzalez J.F., Mora-Fernandez C., Muros de Fuentes M. et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial // J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Jan; 26(1): 220-9. doi: 10.1681/ASN.2014010012. Epub 2014 Jun 26. (Original) PMID: 24970885

Diabetic kidney disease (DKD) is the leading cause of ESRD. We conducted an open-label, prospective, randomized trial to determine whether pentoxifylline (PTF), which reduces albuminuria, in addition to renin-angiotensin system (RAS) blockade, can slow progression of renal disease in patients with type 2 diabetes and stages 3–4 CKD. Participants were assigned to receive PTF (1200 mg/d) ($n = 82$) or to a control group ($n = 87$) for 2 years. All patients received similar doses of RAS inhibitors. At study end, eGFR had decreased by a mean \pm SEM of 2.1 ± 0.4 ml/min per 1.73 м² in the PTF group compared with 6.5 ± 0.4 ml/min per 1.73 м² in the control group, with a between-group difference of 4.3 ml/min per 1.73 м² (95% confidence interval

пами 4,3 мл/хв на 1,73 м² (95% довірчий інтервал [95% ДІ] від 3,1 до 5,5 мл/хв на 1,73 м²; P < 0,001) на користь ПФ. Частка пацієнтів зі ШКФ, у яких показник знизився більше, ніж середній (0,16 мл/хв на 1,73 м² на місяць), була в групі ПФ нижчою, ніж у контрольній групі (33,3 проти 68,2 %; P < 0,001). Відсоткова зміна екскреції альбуміну з сечею становила 5,7 % (95% ДІ від -0,3 до 11,1 %) у контрольній групі і -14,9 % (95% ДІ від -20,4 до -9,4 %) у групі ПФ (P = 0,001). ФНП-альфа зменшився з медіаною 16 нг/г (міжквартильний, 11–20,1 нг/г) до 14,3 нг/г (міжквартильний, 9,2–18,4 нг/г) у групі ПФ (P < 0,01) порівняно із відсутністю змін у контрольній групі. У цій популяції (ДХН) додавання ПФ до інгібіторів РАС призвело до меншого зниження ШКФ і більшого зниження залишкової альбумінурії.

Cadnapaphornchai M.A., George D.M., McFann K. et al. Вплив правастатину на загальний об'єм нирки, індекс маси лівого шлуночка й мікроальбумінурію при автосомно-домінантному полікістозі нирок у дітей // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2014 May; 9(5): 889-96. doi: 10.2215/CJN.08350813. Epub 2014 Apr 10. (Original) PMID: 24721893

Передумови та цілі. При автосомно-домінантному полікістозі нирок (АДПКН) прогресивне формування кіст нирок зазвичай призводить до термінальної стадії ниркової недостатності. З урахуванням того, що наявні прояви АДПКН можуть бути виявлені в дитинстві, раннє втручання може мати великий вплив на довгостроковий результат. Відомо, що у тваринних моделях статини уповільнюють прогресування нефропатії при АДПКН. Це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження третьої фази було проведене з 2007 по 2012 рік з метою оцінки ефекту правастатину на показники загального об'єму нирок (ЗОН) та індексу маси лівого шлуночка (ІМЛШ) за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) та екскреції мікроальбуміну з сечею (МАУ) у дітей і молодих дорослих з АДПКН.

Дизайн, установки, учасники, дослідження. 110 дітей з АДПКН і нормальною функцією нирок, які приймали лізиноприл, були рандомізовані для лікування правастатином або плацебо протягом 3-річного періоду з оцінкою результатів на 0, 18 і 36-й місяць. Первинний результат оцінювали як зміну $\geq 20\%$ ЗОН, ІМЛШ або МАУ протягом періоду дослідження.

Результати. Дев'яносто один учасник завершив 3-річне дослідження (83 %). Менша кількість учасників, які отримували правастатин, досягли первинної кінцевої точки порівняно з тими, хто отримував плацебо (69 проти 88 %; p = 0,03). Це було пов'язано насамперед зі зниженням частки дітей, що досягли збільшення ЗОН (46 проти 68 %, p = 0,03), порівняно з аналогічними даними між групами дослідження для ІМЛШ (25 проти 38 %; p = 0,18) і МАУ (47 порівняно з 39 %, p = 0,50). Відсоткова зміна ЗОН з поправкою на вік, стать і стан гіпертензії в 3-річний період значно знизилася в групі правастатину (23 \pm 3 % проти 31 \pm 3 %, p = 0,02).

[95% CI], 3.1 to 5.5 ml/min per 1.73 m²; P < 0.001) in favor of PTF. The proportion of patients with a rate of eGFR decline greater than the median rate of decline (0.16 ml/min per 1.73 m² per month) was lower in the PTF group than in the control group (33.3 % versus 68.2 %; P < 0.001). Percentage change in urinary albumin excretion was 5.7 % (95% CI, -0.3 % to 11.1 %) in the control group and -14.9% (95% CI, -20.4 % to -9.4 %) in the PTF group (P = 0.001). Urine TNF-alpha decreased from a median 16 ng/g (interquartile range, 11–20.1 ng/g) to 14.3 ng/g (interquartile range, 9.2–18.4 ng/g) in the PTF group (P < 0.01), with no changes in the control group. In this population, addition of PTF to RAS inhibitors resulted in a smaller decrease in eGFR and a greater reduction of residual albuminuria.

Cadnapaphornchai M.A., George D.M., McFann K. et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2014 May; 9(5): 889-96. doi: 10.2215/CJN.08350813. Epub 2014 Apr 10. (Original) PMID: 24721893

Background and objectives. In autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), progressive kidney cyst formation commonly leads to ESRD. Because important manifestations of ADPKD may be evident in childhood, early intervention may have the largest effect on long-term outcome. Statins are known to slow progressive nephropathy in animal models of ADPKD. This randomized double-blind placebo-controlled phase III clinical trial was conducted from 2007 to 2012 to assess the effect of pravastatin on height-corrected total kidney volume (HtTKV) and left ventricular mass index (LVMI) by magnetic resonance imaging (MRI) and urine microalbumin excretion (UAE) in children and young adults with ADPKD.

Designs, setting, participants, & measurements: There were 110 pediatric participants with ADPKD and normal kidney function receiving lisinopril who were randomized to treatment with pravastatin or placebo for a 3-year period with evaluation at 0, 18, and 36 months. The primary outcome variable was a $\geq 20\%$ change in HtTKV, LVMI, or UAE over the study period.

Results. Ninety-one participants completed the 3-year study (83 %). Fewer participants receiving pravastatin achieved the primary endpoint compared with participants receiving placebo (69 % versus 88 %; P = 0.03). This was due primarily to a lower proportion reaching the increase in HtTKV (46 % versus 68 %; P = 0.03), with similar findings observed between study groups for LVMI (25 % versus 38 %; P = 0.18) and UAE (47 % versus 39 %; P = 0.50). The percent change in HtTKV adjusted for age, sex, and hypertension status over the 3-year period was significantly decreased with pravastatin (23 % \pm 3 % versus 31 % \pm 3 %; P = 0.02).

Висновки. Правастатин є ефективним засобом у уповільненні прогресування структурного захворювання нирок у дітей і молодих дорослих з АДПКН. Ці дані підтверджують роль раннього втручання правастатином у цьому стані.

Webb N.J., Wells T.G., Shahinfar S. et al. Рандомізоване відкрите дослідження «доза — реакція» з використанням лозартану при гіпертензії в дітей // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014 Aug 7; 9(8): 1441-8. doi: 10.2215/CJN.11111113. Epub 2014 May 29. (Original) PMID: 24875194

Передумови та цілі. Лозартан одноразово на добу знижує АТ залежно від дози й добре переноситься в дітей з гіпертензією віком 6–16 років. У цьому дослідженні оцінена залежність «доза — відповідь», безпека і переносимість лозартану при гіпертензії дітей віком від 6 місяців до 6 років.

Дизайн, установки, учасники, вимірювання. 12-тижневe рандомізоване відкрите дослідження із підбором дози і розширенням до 2-річного терміну спостереження. Пацієнти були розділені на такі групи, залежно від дози прийому лозартану: 0,1 мг/кг на день (низька), 0,3 мг/кг на добу (середня) або 0,7 мг/кг на добу (висока). Лозартан титрували до наступного рівня дози (до 1,4 мг/кг в день до максимальної дози, що не перевищувала 100 мг/добу, яка не була однією із трьох оригінальних доз, пропорованих для рандомізації) на 3, 6 і 9-му тижнях для пацієнтів, що не досягли цільового АТ при прийомі початкових доз. Залежність «доза — відповідь» була оцінена шляхом аналізу нахилу зміни в систолічному АТ (САТ; первинна кінцева точка) і діастолічного АТ (ДАТ; вторинна кінцева точка) після 3 тижнів порівняно з вихідним значенням АТ. Окремо фіксувалися небажані реакції (НР).

Результати. 99 пацієнтів із 101 відібраного були включені в аналіз (низька доза, n = 32; середня доза, n = 34, висока доза, n = 33). Середній АТ знизився від вихідного в групах низької, середньої і високої доз на 7,3; 7,6; 6,7 мм рт.ст. відповідно для САТ і на 8,2; 5,1; 6,7 мм рт.ст. відповідно для ДАТ через 3 тижні. Не встановлено відношення «доза — реакція» за даними аналізу нахилу при САТ (p = 0,75) або ДАТ (p = 0,64). Зниження АТ спостерігали протягом усього 2-річного часу спостереження. НР були низькими й порівнянними між групами.

Висновки. Лікування гіпертензії в дітей віком від 6 місяців до 6 років за допомогою лозартану 0,1–0,7 мг/кг на день призводить до клінічно значущого зниження АТ порівняно з вихідним за значеннями САТ і ДАТ, але залежність доза-реакція не стала очевидною. Лозартан у дозі до 1,4 мг/кг на день добре переноситься.

Nisha Bansal. Жорсткий контроль систолічного тиску пов'язаний з більш високою смертністю від усіх причин у пацієнтів із хронічною хворобою нирок // *Evid. Based Med.* 2015; 20(2): 68

Гіпертензія є основною причиною смертності. Попередні дослідження виявили J-подібну асоціацію між систолічним артеріальним тиском (САТ) і ризиком смерт-

Conclusions. Pravastatin is an effective agent to slow progression of structural kidney disease in children and young adults with ADPKD. These findings support a role for early intervention with pravastatin in this condition.

Webb N.J., Wells T.G., Shahinfar S. et al. A randomized, open-label, dose-response study of losartan in hypertensive children // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014 Aug 7; 9(8): 1441-8. doi: 10.2215/CJN.11111113. Epub 2014 May 29. (Original) PMID: 24875194

Background and objectives. Once-daily losartan reduces BP in a dose-dependent manner and is well tolerated in hypertensive children aged 6-16 years. This study assessed the dose-response relationship, safety, and tolerability of losartan in hypertensive children aged 6 months to 6 years.

Design, setting, participants, & measurements. This was a 12-week, randomized, open-label, dose-ranging study, with a 2-year extension. Patients were randomized to losartan at the following dosages: 0.1 mg/kg per day (low), 0.3 mg/kg per day (medium), or 0.7 mg/kg per day (high). Losartan was titrated to the next dose level (to a 1.4 mg/kg per day maximum dosage, not exceeding 100 mg/d, which was not one of the three original doses offered at randomization) at weeks 3, 6, and 9 for patients who did not attain their goal BP and were not taking the highest dose. Dose response was evaluated by analyzing the slope of change in sitting systolic BP (SBP; primary end point) and diastolic BP (DBP; secondary end point) after 3 weeks compared with baseline. Adverse events (AEs) were recorded throughout.

Results. Of the 101 patients randomized, 99 were included in the analysis (low dose, n = 32; medium dose, n = 34; and high dose, n = 33). Mean sitting BP decreased from baseline in the low-, medium-, and high-dose groups by 7.3, 7.6, and 6.7 mmHg, respectively, for SBP and 8.2, 5.1, and 6.7 mmHg, respectively, for DBP after 3 weeks. No dose-response relationship was established by the slope analysis on SBP (P = 0.75) or DBP (P = 0.64). The BP-lowering effect was observed throughout the 2-year extension. The incidence of AEs was low and comparable between groups.

Conclusions. Hypertensive children aged 6 months to 6 years treated with losartan 0.1–0.7 mg/kg per day had clinically significant decreases from baseline in SBP and DBP, yet no dose-response relationship was evident. Losartan, at a dosage up to 1.4 mg/kg per day, was well tolerated.

Nisha Bansal. Stricter Systolic Blood Pressure Control Is Associated With Higher All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease // *Evid. Based Med.* 2015; 20(2): 68

Hypertension is a major cause of mortality. Previous studies have identified a J-shaped association between systolic blood pressure (SBP) and

ності, викликаючи стурбованість з приводу безпеки меж зниження артеріального тиску в певних груп пацієнтів. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) становлять 13 % населення США й мають високу поширеність серцево-судинних захворювань і високу смертність. Однак дані щодо оптимальних цільових значень артеріального тиску в цій популяції пацієнтів, що належить до групи високого ризику, лишаються обмеженими. Кілька опублікованих досліджень з контролю артеріального тиску в пацієнтів із ХХН були зосереджені головним чином на ниркових кінцевих точках [1, 2]. Попередні спостереження в пацієнтів із ХХН припускали, що нижчий САТ пов'язаний з більш високим ризиком смерті [3].

Це дослідження було виконане, щоб збільшити доказовість попередніх досліджень. Це було обсерваційне дослідження серед американських ветеранів з ХХН, яке визначило підвищений ризик смерті, пов'язаний з медикаментозно обумовленим жорстким контролем САТ < 120 мм рт.ст. порівняно зі звичайним цільовим тиском 120–139 мм рт.ст.

risk of mortality, raising concerns about the safe limits of blood pressure lowering in certain patient populations. Patients with chronic kidney disease (CKD) represent 13 % of the US population and have high prevalence of cardiovascular morbidity and a high mortality rate. However, data on optimal blood pressure targets in this high-risk patient population is limited. The few published trials of blood pressure in patients with CKD have primarily focused on kidney end points [1, 2]. Prior observational studies of patients with CKD have suggested that lower SBP is associated with higher risk of death [3].

This study was performed to augment these prior studies. It was an observational study of US veterans with a CKD which examined risk of death associated with treated SBP of < 120 (strict) versus 120–139 mm Hg (conventional). ■



ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ОН-ЛАЙН

Участие в симпозиумах,
проводимых
при содействии
АМО Украины,
осуществляется он-лайн
на сайте

www.mif-ua.com



Что такое АМО Украины?

АМО України

Асоціація Медичної Освіти України

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

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

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

Зачем вступать в АМО Украины?

1. Баллы к аттестации

Участвуя в программе последипломного образования он-лайн АМО Украины, Вы можете набрать максимальное количество баллов к аттестации с минимальными денежными затратами и в самый короткий срок.

2. Знания

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

3. Личная библиотека

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

Членам Ассоциации предоставляется скидка в размере 7%.

4. Образовательные гранты

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

Чтобы стать членом АМО Украины, приглашаем Вас посетить сайт www.mif-ua.com



Члены Ассоциации имеют возможность:

- **принять дистанционное он-лайн участие в более чем 190 СИМПОЗИУМАХ на сайте www.mif-ua.com и получить баллы к аттестации.**

- **получить подарочный сертификат, дающий скидку в размере 7% при оплате заказа в интернет-магазине www.bookvamed.com.ua и в сети фирменных магазинов медицинской книги «БУКВАМЕД».**



ПРЕИМУЩЕСТВА УЧАСТИЯ В ОН-лайн тестировании:

● В настоящее время на сайте Ассоциации доступны к прохождению более 190 симпозиумов для врачей разных специальностей. С печатной версией новых симпозиумов и тестовых заданий можно ознакомиться в периодических изданиях, выпускаемых при поддержке АМО Украины, по мере их планового выхода в печать. Выполнить тестовые задания и получить сертификаты участника симпозиума можно он-лайн на сайте www.mif-ua.com.

СПИСОК СИМПОЗИУМОВ по рубрике «НЕФРОЛОГИЯ» на сайте* www.mif-ua.com

№ симпозиума	Тема симпозиума
199	Кардіоваскулярні ускладнення (захворювання) при хронічній нирковій недостатності. Частина I
198	Настанови щодо урологічних інфекцій (Європейська асоціація урологів, 2015)
197	Синдром Барттера в практиці нефролога» (спостереження з практики)
196	Хронічна хвороба нирок: діагностичні підходи і лікування (за матеріалами NICE, 2014)
195	Питання діагностики хронічної хвороби нирок (за матеріалами NICE, 2014)
193	Сечокам'яна хвороба в практиці нефролога
190	Стандарти медичинської допомоги при сахарному діабеті. Диабетическая болезнь почек
189	Профілактика нефрологічних ускладнень у вагітних
187	Пацієнти з порушеннями обміну калію в практиці нефролога
184	Нефротатії при антифосфоліпідному синдромі
183	Хвороба Фабрі
181	Сечокам'яна хвороба, оновлення 2014 року
180	Інфекції сечових шляхів 2014: оновлення згідно з настановами Європейської асоціації урологів 2014
179	Гепаторенальний синдром
176	Лабораторна діагностика функціонального дефіциту заліза
174	Гіпонатріємія в нефрологічній практиці
173	Нирково-замісна терапія при гострому ураженні нирок (ГУН)
172	Інфекції сечових шляхів
166	Засновані на доказах рекомендації 2014 року з лікування високого артеріального тиску в дорослих осіб
165	Діабетична хвороба нирок у світі настанов ADA, 2014
164	Дисліпідемія при ХХН
154	Мочекаменна болезнь
151	Європейські (ESH/ESC) клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії — 2013
146	Пацієнти з порушеннями обміну натрію в практиці нефролога
141	Інфекції сечових шляхів: лікування пієлонефриту
140	Інфекції сечових шляхів: лікування гострого циститу
139	Інфекції сечових шляхів: діагностика
132	Тромботична тромбоцитопенічна мікроангіопатія
131	Хронічна хвороба нирок
130	Острое повреждение почек
122	Уратна нефропатія та основні підходи до її лікування
118	Гостре ураження нирок, стеноз ниркових артерій
117	Минеральный обмен при хронической болезни почек
116	Нирки і цукровий діабет 2-го типу
115	Инфекции мочевой системы (Часть 2)
114	Инфекции мочевой системы (Часть 1)
111	Хроническое повреждение/заболевание почек
104	Диабетическая нефропатия
103	Терапевтична тактика у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та супутньою артеріальною гіпертензією
102	Анемія у практиці нефролога
101	Анемія та артеріальна гіпертензія при хронічному захворюванні нирок у дітей
98	Диагностика и лечение гломерулонефрита в детском возрасте

*Полный список симпозиумов смотрите на сайте www.mif-ua.com

● Результаты прохождения теста член Ассоциации узнаёт сразу же по окончании тестирования.

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

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



РЕКВИЗИТЫ

ДЛЯ ПЕРЕЧИСЛЕНИЯ ЧЛЕНСКИХ ВЗНОСОВ В АМО УКРАИНЫ
Оплату можно произвести, используя любую платежную систему или кассу любого банка.

Поточный рахунок — 26000210152047.

ЄДРПОУ — 36695026.

Одержувач платежу — Асоціація «Медична освіта України».

Код установи банку (МФО) — 320984.

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

Призначення платежу — членський внесок на 2015 р. **, прізвище, ім'я, по батькові (укажіть повністю Ваши фамилию, имя, отчество).

Адреса — укажіть Ваш полный адрес.

Сума — укажіть сумму вступительного и членского взноса.

** Просьба не менять формулировку в графе «Призначення платежу». Платежи с другой формулировкой будут возвращены. При оплате вступительного взноса формулировка не меняется.

КОНТАКТЫ:

Асоціація медичного образования Украины

Адреса: 04107, м. Київ, а/с 74

Тел.: (098) 076-15-89,

e-mail: AMO.Ukraine@gmail.com

www.mif-ua.com

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В этом номере представлена приглашенная статья итальянских авторов о синдроме Гительмана, а также результаты лечения гипокалиемии при этом синдроме (дайджест) и собственное наблюдение синдрома Барттера украинскими специалистами. Синдромы Гительмана и Барттера объединяет наличие гипокалиемии, нормальное или пониженное артериальное давление и присутствие гипохлоремического метаболического алкалоза. При синдроме Гительмана наблюдается также гипомagneмиемия и гипокальциурия.

Главный редактор Д.Д. Иванов

**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 медкнижки «Буквамед».

СИМПОЗИУМ № 197 «СИНДРОМ БАРТТЕРА В ПРАКТИЦІ НЕФРОЛОГА» (спостереження з практики)

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

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

УДК 616-021.3- 616.612-002

ТАРАН О.І.¹, РОТОВА С.О.¹, КУЧМА І.Л.², КАЛАНТАРЕНКО Ю.В.², КІСЕЛЬОВА А.В.², ТОМІН К.В.²

¹Кафедра нефрології і нирковозамісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

²Відділення нефрології та діалізу, Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

СИНДРОМ БАРТТЕРА В ПРАКТИЦІ НЕФРОЛОГА (спостереження з практики)

Ф.С. Bartter і співавт. уперше описали двох пацієнтів із гіпокаліємією, метаболічним алкалозом, гіперальдостеронізмом на тлі нормального артеріального тиску в 1962 році. Схожий синдром був описаний Н.Ж. Gitelman і співавт. у 1966 році на тлі вираженої м'язової слабкості та хронічного дерматиту. Цими клінічними спостереженнями розпочатий опис спадкових каналцевих нефропатій, які зустрічаються як у дитячому, так і в дорослому віці. Захворювання успадковується за автосомно-рецесивним типом, але зустрічаються й поодинокі випадки. Синдром викликають му-

тації генів, які кодують білки, що забезпечують транспорт іонів у ниркових каналцях. Залежно від гена, що мутується, синдром розділений на підтипи (табл. 1).

Адреса для листування з авторами:

Таран О.І.

E-mail: olena_taran@ukr.net

© Таран О.І., Ротова С.О., Кучма І.Л., Калантаренко Ю.В., Кісельова А.В., Томін К.В., 2015

© «Нирки», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Патогенез. У патогенезі синдрому Барттера мають значення гіперплазія юкстагломерулярних клітин, гіперпродукція реніну, підвищений рівень ангіотензину II, гіперальдостеронізм. Важливу роль відіграє гіперпродукція простагландинів. Ангіотензин II підвищує концентрацію простагландинів E2 і I2 у венозній крові нирок і їх екскрецію з сечею. Спостерігається також підвищений рівень виведення калію, натрію, кальцію, хлору, калікреїну. При дефіциті калію підвищуються секреція водневих іонів і реабсорбція бікарбонатів, що призводить до розвитку метаболічного алкалозу. Порушується також реабсорбція хлоридів у висхідному коліні петлі Генле. Дефект транспорту хлоридів із порушенням кліренсу вільної води веде до підвищення синтезу простагландинів і активації клітин юкстагломерулярного апарату з наступною його гіперплазією та гіпертрофією. Спадкові нефропатії, пов'язані з утягуванням іонних транспортерів, які знаходяться в товстому висхідному коліні петлі Генле та на люменальних мембранах клітин дистального звивистого каналця, мають у своїй клінічній картині один схожий прояв — гіпокаліємію. Гіпохлоремічний

(гіпокаліємічний) метаболічний алкалоз, активація РААС часто (проте не завжди) супроводжуються полідипсією та поліурією на тлі довго збереженої фільтраційної здатності нирок. Але тривала гіпокаліємія призводить до розвитку гіпокаліємічної нирки — інтерстиційного нефриту з розвитком каліурії, ніктурії, зниження концентраційної функції нирок, а без лікування — до хронічної ниркової недостатності. Артеріальний тиск залишається нормальним, що пояснюється резистентністю судин до ангіотензину II.

Клініка. Клінічну картину хвороби визначають ознаки вираженої гіпокаліємії, що проявляється ураженням м'язів скелета у вигляді м'язової слабкості або млявого псевдопаралічу; гладких м'язів зі зменшенням рухливої активності шлунка, тонкої кишки; м'яза серця з характерними змінами на ЕКГ та можливим виникненням атріовентрикулярної блокади. У той же час існує і ряд специфічних ознак, характерних для описаних різних типів тубулопатій, що визначаються генотипом хвороби (табл. 2).

Псевдосиндром Барттера. Це стани, які мають певні риси, притаманні синдрому Барттера, особли-

Таблиця 1. Підтипи синдрому Барттера і Гітельмана (адаптовано за Zelicovich I., 2003)

Назва	Генотип синдрому Барттера	Мутація гена	Дефект
Неонатальний синдром Барттера	Тип 1 SLC12A1	NKCC2	Na-K ⁺ -Cl-симпортер (транспортний білок)
Неонатальний синдром Барттера	Тип 2 KCNJ1	ROMK	K ⁺ -канали товстого висхідного коліна петлі Генле
Класичний синдром Барттера	Тип 3 CLCNK8	CLCNKB	Cl-канали
Синдром Барттера з нейросенсорною туговухістю	Тип 4 BSND	Барртин (β-субодиниця)	Дефект ClC-Ka і ClC-Kb (поліурія)
Синдром Барттера, асоційований з автосомно-домінантною гіпокальціємією	Тип 5 CASR	CASR	Активатор мутації Ca-чутливих рецепторів (рівень гіпокальціємії)
Синдром Гітельмана	SLC12A3	SLC12A3 (NCCT)	K ⁺ -Cl-симпортер (транспортний білок)

Таблиця 2. Прояви основних підтипів синдрому Барттера (адаптовано за Кісіною А.А. і співавт., 2006)

Антенатальний синдром Барттера (може діагностуватись перинатально)	Класичний синдром Барттера (діагностується в ранньому дитячому віці)	Синдром Гітельмана (виявляється у дітей після 6 років та у дорослих)
Багатоводдя Передчасні пологи Затримка розвитку Полідипсія/поліурія Тетанія Хондрокальциноз Великі очі Відстовбурчування вух Випнуте чоло Опущені кути рота Можлива косоокість Гіперкальціурія Зниження концентрації й розведення сечі Підвищена екскреція ПГЕ ₂ з сечею	Затримка росту Затримка розвитку Полідипсія/поліурія Блювота Запори Схильність до гідратації. Не спостерігається: Тетанія Хондрокальциноз Нефрокальциноз Може бути як гіперкальціурія, так і нормальна екскреція Не порушена концентраційна функція нирок	Часто перебігає безсимптомно Кваліть М'язова слабкість Епізоди тетанії У деяких сім'ях — хондрокальциноз Порушення психіки (частіше — депресія) Гіпомагніємія Гіпокальціурія

во головна — гіпокаліємічний метаболічний алкалоз, проте вони не мають характерного генетичного дефекту й супроводжуються кістозним фіброзом. Біохімічні зрушення виявляються на тлі прихованого тривалого прийому діуретиків, у разі дотримання хлордефіцитної дієти, при періодичній блювоті з різних причин, булімії, зловживанні проносними препаратами, при муковісцидозі. При всіх цих станах та хворобах патології з боку ниркових каналців не виявляються.

Діагностика. Підозра щодо синдрому Барттера виникає за клінічними симптомами, а підтверджується результатами лабораторних досліджень, які вказують на зміни концентрації калію й гормонів у крові, зміни екскреції електролітів. Для синдрому Барттера характерні гіпокаліємія, гіперальдостеронізм, гіперкаліурія; для синдрому Гітельмана — додатково гіпокальціурія та гіпомагніємія. Люди з синдромом Барттера мають симптоми, ідентичні тим, що бувають у пацієнтів, які приймають петльові діуретики, наприклад фуросемід.

Диференціальна діагностика. Проводиться з псевдобарттерівським синдромом та псевдогіперальдостеронізмом (синдром Ліддла). За наявності гіперкаліємії визначають синдром Гордона.

Лікування. Застосовують два основних підходи:

1. Замісна терапія
2. Прийом лікарських засобів.

Антенатальний синдром Барттера. Терміново, від народження дитини, для запобігання втраті ваги, дегідратації та для підтримки фізіологічного рівня натрію й хлору в плазмі крові застосовується інтенсивна замісна терапія інфузіями сольових розчинів та рідини. Через 2–3 тижні від народження починають ентеральну замісну терапію хлоридом калію 3–4 рази на день. Дози розраховуються індивідуально. Корекцію калію проводять також призначенням калійзберігаючих діуретиків та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (краще індометацин або рофекоксиб у дозах, які відповідають віку дитини, з урахуванням його нефротоксичності та можливої ульцерогенної дії), не раніше 4–6-тижневого віку.

Класичний синдром Барттера. Лікування розпочинають замісною терапією із застосуванням хлориду калію, з індивідуальним підбором дози та паралельним призначенням калійзберігаючих ді-

Таблиця 3. Артеріальний тиск

Дата	20.05	05.06	20.06	25.06
АТ, мм рт.ст.	80/50	70/40	65/40	85/50

Таблиця 4. Загальний аналіз крові

Дата	Нв, г/л	MCV	MCH	RBC, $\cdot 10^{12}$ /л	WBC, $\cdot 10^9$ /л	П	С	Е	ЛФ	М	PLT, $\cdot 10^9$ /л	ШОЕ, мм/год	Глюкоза крові, ммоль/л
20.05	136	82,1	31,3	4,35	11,5	9	53	4	26	8	240	31	3,46
18.06	143	81,8	29,6	4,83	8,7	3	66	3	24	4	242	15	–

уретиків. Допоміжним заходом є призначення НПЗП.

Синдром Гітельмана. Лікування проводиться аналогічно такому при синдромі Барттера, але додатковим заходом є призначення замісної терапії хлоридом магнію, який дозволяє частково коригувати гіпомагніємію й запобігати тетанії та втратам хлору.

Клінічне спостереження

Жінка, 31 рік, надійшла до інфекційного відділення з гарячкою (температура тіла 39 °С), болем у попереку, вираженою загальною слабкістю. Під час обстеження виявлено гіпокаліємію (1,7 ммоль/л) та підвищений рівень креатиніну крові до 157 мкмоль/л.

З анамнезу хвороби відомо, що вперше гіпокаліємія була діагностована у 2011 році після холецистектомії з приводу калькульозного холециститу, коли концентрація калію, за словами пацієнтки, знизилась до 1 ммоль/л. При виписуванні з хірургічного відділення хворій була рекомендована консультація нефролога, однак пацієнтка проігнорувала рекомендації лікаря.

Із тих пір постійно турбує м'язова слабкість, біль у м'язах гомілок, мимовільні посмикування м'язів нижніх кінцівок, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск (АТ) 70–90/40–50 мм рт.ст.). У подальшому з частотою раз на 2–3 місяці в пацієнтки раптово виникає стан, що характеризується вираженою слабкістю: неможливість підвестися з ліжка, підняти руку. У таких випадках її госпіталізували до хірургічного відділення, їй проводили інфузійну терапію препаратами калію у високих дозах. Іншого лікування не отримувала.

З анамнезу додатково відомо, що у 2007 році були передчасні пологи в терміні 28 тижнів. У дитинстві у віці 7 років перенесла епізод гострого пієлонефриту.

Об'єктивно. Загальний стан середньої тяжкості. Шкіра бліда, суха. Доступні огляду слизові оболонки звичайного кольору. Щитоподібна залоза не збільшена. Периферичні лімфовузли не збільшені. Периферичні набряки відсутні. АТ 75/50 мм рт.ст., пульс — 64/хв. Тони серця приглушені, ритмічні, шуми не вислуховуються. При перкусії грудної клітки визначається ясний легеневий звук. Аускультативно: дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються.

Живіт симетричний, бере участь в акті дихання, дещо здутий. При пальпації м'який, безболісний. Нижній край печінки на рівні правої реберної

Таблиця 5. Біохімічний аналіз крові

Дата	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, кмоль/л	АЛТ, ОД/л	АСТ, ОД/л	Альбумін, г/л	Загальний білок, г/л	K ⁺ , ммоль/л	Na ⁺ , ммоль/л	Mg ²⁺ , ммоль/л	Cl ⁻ , ммоль/л	ШКФ мл/хв
20.05	8,5	167,83	35,5	26	35	67	1,55	131,6	–	83,3	35
26.05	14,4	232,42	–	–	–	–	1,7	133	–	–	24
24.06	11,5	154,3	–	–	–	–	2,4	138	1,0	98,2	38

Таблиця 6. Загальний аналіз сечі

Дата	Щільність	Білок	Глюкоза	Лейкоцити	Ер.зм.	Ер.незм.	Циліндрурія	Солі	Бактер.	Слиз	Епітелій
21.05	1008	сліди	–	20–10	10–20	10–20	–	–	++	–	Плоский, шари
20.06	1008	–	–	6–8	2–4	2–4	–	–	–	–	Плоский, клітини

Таблиця 7. Аналіз сечі за Зимницьким

Час доби, год	6–9	9–12	12–15	15–18	18–21	21–24	24–3	3–6
Кількість	110	100	60	120	120	100	100	90
Питома вага	1008	1008	1009	1010	1010	1010	1011	1009

Таблиця 8. Аналіз сечі за Нечипоренком

Дата	Лейкоцити	Еритроцити	Циліндрурія
29.05	1000	Не виявлено	–

Таблиця 9

Дата	9.06	21.06
Добовий діурез, л	3,0	2,6
Калій у сечі, ммоль/добу	45,5	58,24

Таблиця 10

Дата	pH	BE, ммоль/л	НСО ³⁻ , ммоль/л
13.06	7,412	10	44,2
06.06	7,373	12	41,3
08.06	7,395	12	42,7

дуги, еластичний, безболісний. Селезінка, нирки не пальпуються.

Симптом поколювання негативний двобічно.

Добовий діурез 1,2 л.

Добова протеїнурія — 0,34 г/добу (20.06.15).

Альдостерон — 129,1 мг/дл (норма 7,0–30,0 мг/дл).

Ренін активний — > 128 мг/л (норма 7,54–42,3 у вертикальному положенні, 4,64–31,9 мг/л у горизонтальному положенні).

Кортизол — 200,7 мкг/добу (норма 58,0–403,0 мкг/добу).

УЗД нирок

Права нирка розміром 98 × 46 мм, товщина паренхіми 15–16 мм, порожнинна система не розширена, у нижньому та середньому сегментах до паренхіми

прилягають 2 ехоструктури по 0,3 см в діаметрі кожна, що не дають акустичної тіні. Конкременти не виявлені.

Ліва нирка розміром 95 × 53 мм, товщина паренхіми 15–16 мм, порожнинна система не розширена, у нижньому та середньому сегментах до паренхіми прилягають 2 ехоструктури по 0,3 та 0,5 см в діаметрі, що не дають акустичної тіні. Конкременти не виявлені

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС — 63 уд/хв, місцеві порушення внутрішньошлуночкової провідності.

Хвора консультована співробітниками кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, встановлено діагноз: **синдром Барттера, хронічна хвороба нирок 3 A G, A 1, інтерстиційний нефрит (калійпенічна нирка). Гострий піелонефрит (ретроспективно: травень).**

Хворій продовжено корекцію гіпокаліємії препаратами калію хлориду, призначено верошпірон 200 мг (еплеренон 150 мг) та еналаприл 10 мг/добу з нефропротективною метою.

Отримано 28.05.15 ■

Питання до симпозиуму № 197 «Синдром Барттера в практиці нефролога (спостереження з практики)»

1. Мутація якого гена веде до розвитку класичного синдрому Барттера?

- А. NKCC2.
- Б. BSND.
- В. ROMK.
- Г. CLCNKB.
- Д. SCL12A3 (NCCT).

2. Скільки типів синдрому Барттера відомо на сьогодні?

- А. Три.
- Б. Чотири.
- В. П'ять.
- Г. Шість.
- Д. Сім.

3. Пренатальна діагностика синдрому Барттера можлива:

- А. При частковому відшаруванні плаценти.
- Б. Артеріальній гіпертензії вагітних.
- В. Багатоводді.
- Г. Токсикозі вагітних.
- Д. Маловодді.

4. Що є первинним ланцюгом патогенетичного розвитку синдрому Барттера?

- А. Втрата нирками здатності затримувати калій.
- Б. Втрата нирками здатності затримувати натрій.
- В. Втрата нирками здатності затримувати кальцій.
- Г. Втрата нирками здатності затримувати хлор.
- Д. Втрата нирками здатності затримувати магній.

5. Який провідний механізм підтримки нормально-го рівня артеріального тиску при синдромі Барттера?

- А. Гіповолемія.
- Б. Гіперальдостеронізм.
- В. Підвищення секреції ангіотензину II.
- Г. Резистентність судин до дії ангіотензину II під впливом простагландину E2.
- Д. Гіперреніємія.

6. Ураження яких органів є провідним при вираженій гіпокаліємії?

- А. Шлунково-кишкового тракту.
- Б. Легень.
- В. Печінки.

- Г. ЦНС.
- Д. Нирок.

7. Ураження яких м'язів визначає клінічні ознаки синдрому Барттера при вираженій гіпокаліємії?

- А. Скелета.
- Б. ШКТ.
- В. Серця.
- Г. Кінцівок.
- Д. Усіх перерахованих.

8. На якому терміні життя визначається метаболічний алкалоз та гіпокаліємія при антенатальному синдромі Барттера?

- А. На 1-му тижні.
- Б. У 1-й рік.
- В. На 6-му місяці.
- Г. На 3-му місяці.
- Д. У 1-й місяць.

9. Чим відрізняється синдром Барттера від синдрому Гітельмана?

- А. Синдром Барттера перебігає більш доброякісно.
- Б. При синдромі Барттера більш виражена гіпомagneмія.
- В. При синдромі Барттера частіше спостерігаються рецидиви тетанії.
- Г. Синдром Гітельмана має ознаки синдрому Барттера і додатково гіпомagneмію й гіпокальціурію.
- Д. При синдромі Гітельмана менш виражена гіпокальціурія.

10. При лікуванні якими медикаментами розвивається псевдосиндром Барттера?

- А. При тривалому прийомі гіпотензивних засобів.
- Б. При прийомі (прихованому) нестероїдних протизапальних препаратів.
- В. При тривалому застосуванні кортикостероїдних препаратів.
- Г. При тривалому (прихованому) застосуванні діуретичних засобів.
- Д. При прийомі цитостатичних препаратів.

11. Які лікарські засоби застосовують для лікування синдрому Барттера?

- А. Блокатори повільних кальцієвих каналів.

- Б. Калійзберігаючі діуретики.
- В. Ферментні препарати (креон, панзинорм).
- Г. Цитостатичні препарати.
- Д. Кортикостероїдні препарати.

12. Яка первинна мета в лікуванні синдрому Барттера?

- А. Лікування порушень водного балансу.
- Б. Корекція обміну магнію.
- В. Лікування гіперренінемії.
- Г. Корекція гіпокаліємії й метаболічного алкалозу.
- Д. Лікування порушень синтезу простагландинів.

13. Які препарати з групи НПЗП найчастіше застосовують при лікуванні синдрому Барттера?

- А. Індометацин.
- Б. Вольгарен.
- В. Німесулід.
- Г. Ацетилсаліцилову кислоту.
- Д. Диклофенак.

14. Який тип ураження нирок спостерігається при тривалій гіпокаліємії?

- А. Гломерулонефрит.
- Б. Фокальний гломерулосклероз.
- В. Амілоїдоз.
- Г. Інтерстиціальний нефрит.
- Д. Фокальний галіноз.

15. Який покроковий алгоритм лікувальних заходів є найефективнішим при класичному синдромі Барттера?

- А. Замісна терапія Mg; калійзберігаючі діуретики; інгібітори синтезу простагландинів.
- Б. Калійзберігаючі діуретики; замісна терапія K⁺; інгібітори синтезу простагландинів.
- В. Інгібітори ЦОГ; замісна терапія Mg; замісна терапія K⁺.
- Г. Замісна терапія K⁺; калійзберігаючі діуретики; інгібітори синтезу простагландинів.
- Д. Інгібітори ЦОГ; калійзберігаючі діуретики; замісна терапія Mg.

СИМПОЗИУМ № 198 «НАСТАНОВИ ЩОДО УРОЛОГІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ (Європейська асоціація урологів, 2015)»

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 щодо урологічних інфекцій (Європейська асоціація урологів, 2015)**, що надруковані на с. 47 цього номера журналу.

Питання до симпозиуму № 198 «Настановами щодо урологічних інфекцій (Європейська асоціація урологів, 2015)»

1. Гострий неускладнений цистит діагностується на підставі:

А. Наявності симптомів з боку нижніх сечових шляхів (дизурія, збільшення кількості сечовипускань і ургентність).

Б. За відсутності вагінальних виділень або подразнення (вульви) в тих жінок, які не мають жодних інших факторів ризику для ускладненої ІСШ.

В. Лейкоцитурії понад 10 в полі зору загального аналізу сечі.

Г. Бактеріурії понад 10^3 КУО/мл.

Д. Наявності всіх вищеназваних ознак.

Правильна відповідь у розділі ЗС.З.1–3.3. «Настанова Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

2. У діагностиці гострого неускладненого циститу аналіз сечі за тест-смужкою:

А. Є доцільною альтернативою культуральному дослідженню.

Б. Не може бути альтернативою культуральному дослідженню.

В. Може бути альтернативою лише при першому епізоді ІСШ.

Г. Може бути альтернативою лише при частих рецидивах ІСШ.

Д. Жодна відповідь неправильна.

Правильна відповідь у розділі ЗС.З.1–3.3. «Настанова Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

3. Дослідження культури сечі рекомендується в таких випадках:

А. Підозра на гострий пієлонефрит.

Б. Симптоми, що не усунені або повторюються протягом 2–4 тижнів після завершення лікування.

В. Жінки з атиповими симптомами.

Г. Вагітні жінки і чоловіки з підозрою на ІСШ.

Д. Всі відповіді правильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.З.1–3.3. «Настанова Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

4. Яка кількість уропатогенів є мікробіологічно діагностично значущим для жінок із симптомами гострого неускладненого циститу?

А. Понад 10^3 КУО/мл.

Б. Понад 10^4 КУО/мл.

В. Понад 10^5 КУО/мл.

Г. Будь-яка.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.З.1–3.3. «Настанова Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

5. Додаткові діагностичні дослідження жінкам із клініко-лабораторними ознаками гострого циститу проводяться у разі:

А. Атипових симптомів гострого неускладненого циститу.

Б. Атипових симптомів гострого неускладненого пієлонефриту.

В. Відсутності адекватної відповіді на відповідну антимікробну терапію.

Г. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.З.1–3.3. «Настанова Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

6. Для емпіричної терапії гострого неускладненого циститу у жінок використовують:

- А. Фосфоміцин.
- Б. Триметроприм/сульфаметоксазол.
- В. Фурамаг.
- Г. Макмірор.
- Д. Фторхінолони.
- Е. Цефалоспорини 3-ї генерації.
- Ж. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.3.2. «Настанов Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

7. Для емпіричної терапії гострої ІСШ у чоловіків рекомендується:

- А. Триметроприм/сульфаметоксазол.
- Б. Фторхінолони.
- В. Цефалоспорини 3-ї генерації.
- Г. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.3.1.3. «Настанов Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

8. Діагноз гострого пієлонефриту встановлюється на підставі:

- А. Наявності болю в поперековій ділянці, нудоти та блювоти, лихоманки ($> 38^{\circ}\text{C}$) або підвищення чутливості у реберно-хребтному куті.
- Б. Наявності лейкоцитурії понад 10 у полі зору в загальному аналізі сечі.
- В. Бактеріурії понад 10^4 КУО/мл.
- Г. Лейкоцитозу та позитивного СРБ.
- Д. Усіх перелічених ознак.

Правильна відповідь у розділі ЗС.4.1.1–4.1.3. «Настанов Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

9. Для діагностики ускладнюючих факторів пієлонефриту у вагітних жінок повинні переважно використовуватись:

- А. Ультразвукова діагностика (УЗД) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) для уникнення радіаційного ризику для плода.
- Б. Лише УЗД.
- В. Лише МРТ.
- Г. Екскреторна урографія.
- Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.4.2. «Настанов Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

10. Для лікування гострого пієлонефриту рекомендовані:

- А. Лише фторхінолони.
- Б. Лише цефалоспорини.
- В. Фторхінолони та цефалоспорини 3-ї генерації.
- Г. Амінопеніциліни.
- Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.4.1.1–4.1.3. «Настанов Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

11. Ко-амоксиклав рекомендується для терапії гострого пієлонефриту:

- А. При встановленні чутливих грампозитивних організмів за результатами тестування.
- Б. Для емпіричної терапії.
- В. Лише для терапії уросепсису.
- Г. Лише в дитячому віці.
- Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.4.1.1–4.1.3. «Настанов Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

12. Серед фторхінолонів в емпіричній терапії пієлонефриту перевага віддається:

- А. Ципро- та левофлоксацину.
- Б. Нор- і гатифлоксацину.
- В. Пефлоксацину.
- Г. Азитроміцину.
- Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.4.2. «Настанов Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

13. Пацієнтам, у яких симптоми пієлонефриту не зменшуються протягом 3 днів або рецидивують після ремісії ІСШ протягом 2 тижнів, рекомендовано:

- А. Достатньо повторних посівів сечі.
- Б. Провести повторно УЗД нирок.
- В. Зробити МРТ нирок.
- Г. Провести повторний посів сечі з визначенням чутливості до антибіотиків та відповідні дослідження, такі як УЗД нирок, КТ або скінтиграфію нирок.
- Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.4.3. «Настанов Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

14. Гормональна замісна терапія в жінок у постменопаузі показала можливість запобігання рецидивам при її застосуванні у формі:

- А. Місцевої.
- Б. Пероральної.
- В. Місцевої і пероральної разом.
- Г. Однаково як місцевої, так і пероральної.
- Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.5.2.2. «Настанов Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

15. Для імунопрофілактики у жінок із рецидивними неускладненими ІСШ може бути рекомендований:

- А. Уро-ваксом місячним курсом.
- Б. Уро-ваксом 3-місячним курсом.
- В. Уро-ваксом для одноразового прийому.
- Г. Трімацинолон.
- Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі ЗС.5.2.2. «Настанов Європейської асоціації урологів щодо урологічних інфекцій», 2015.

СИМПОЗІУМ № 199 «КАРДІОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ (ЗАХВОРЮВАННЯ) ПРИ ХРОНІЧНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ. ЧАСТИНА I»

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

Рекомендовано: нефрологам, кардіологам, сімейним лікарям, терапевтам.

ТАРАН О.І.

Кафедра нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

КАРДІОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ (ЗАХВОРЮВАННЯ) ПРИ ХРОНІЧНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ. ЧАСТИНА I

Зниження функції нирок при всіх прогресуючих ниркових захворюваннях веде до прискореного формування і прогресуючого ураження серця та судин. Відомо, що пороговим рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), при якому зростає ризик серцево-судинних (СС) порушень є 60–65 мл/хв (III стадія хронічної хвороби нирок (ХХН), коли маса діючих нефронів зменшується не менше ніж на 30 %. Максимум ризику раптової смерті спостерігається в V стадії ХХН (термінальний ступінь хронічної ниркової недостатності (ХНН)). Під час замісної ниркової терапії (ЗНТ), особливо на гемодіалізі (ГД), смерть від СС-захворювань становить не менше ніж 40 %. СС-захворюваність незалежно від віку пацієнтів багаторазово перевищує захворюваність у популяції.

Фактори ризику СС-захворювань у разі ХНН

Усі фактори ризику поділені на немодифіковані (вплив на які неможливий) і модифіковані (їх наявність обумовлена патогенезом набутої хвороби, якістю та способом життя, порушенням обміну речовин, неадекватним лікуванням симптомів і синдромів хвороби тощо).

До **немодифікованих факторів** ризику належать:

— генетичний поліморфізм компонентів РААС, калікреїн-кінінової системи та інших медіаторів, що втягнуті в регуляцію СС-системи;

— стать, вік, сімейна та спадкова схильність.

До **модифікованих факторів** зараховують:

— атеросклероз (гіпер- і дисліпідемія, підвищення перекисного окислення ліпідів; підвищення вмісту ліпопротеїду α ; підвищена чутливість до окислення, атерогенність тощо);

— гіперінсулінемію;

— артеріальну гіпертензію;

- дисфункцію ендотелію;
- карбонілову модифікацію білків і ліпопротеїдів;
- порушення метаболізму, притаманне ХНН — гіперпаратиреоїдизм, ретенція фосфатів, ятрогенне перенавантаження залізом, гіпергомоцистеїнемія, неадекватний діаліз, зниження антиоксидантного захисту, гіпероксалемія;
- паління, ожиріння, малорухливий спосіб життя.

Гіпер- і дисліпідемія при ХНН

Ще до початку ХНН, а особливо на фоні ниркової недостатності в термінальному ступені, атеросклероз розвивається дуже швидко. Провідними механізмами його виникнення є порушення жирового обміну у вигляді **зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)** через порушення активності лецитин-холестерол-ацетилтрансферази; **тригліцеридемії** (її виникнення пояснюється зниженням активності ліпопротеїліпази внаслідок порушення її синтезу та пригнічення уремичними токсинами, також унаслідок інсулінорезистентності); **підвищення окислювання ліпідів**, що посилює їх атерогенність, через карбонілування ліпопротеїдів підвищеним рівнем сечовини в позаклітинній рідині; **ендотеліальної дисфункції**, що виражається в утворенні атерогенних ліпопротеїдних частинок, ендотеліотоксичного ефекту оксидантного стресу, підвищення в крові рівня інгібітору NO-синтетази, що призводить для зниження продукції оксиду азоту. До виникнення ендотеліальної дисфунк-

Адреса для листування з автором:

Таран Олена Іванівна

E-mail: olena_taran@ukr.net

© Таран О.І., 2015

© «Нирки», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

ції причетні гіпергомоцистеїнемія, гіперурикемія, гіпероксалемія, накопичення продуктів неферментного глікозування білків, дія медіаторів системного запального процесу, уремичні токсини, що не діалізуються.

Усі фактори пов'язані між собою і викликають виникнення порочного кола з примноженням ефектів, кінцевим результатом яких є розвиток СС-ускладнень (захворювань).

Серцево-судинні захворювання

І. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) як наслідок уремичної та гіпертензивної кардіопатії формується на початковій стадії ХНН у 30 % пацієнтів, і лише у 15 % хворих відсутні ЕКГ-ознаки патології серця. В разі термінальної ХНН до початку ЗНТ ГЛШ має місце у 75 % пацієнтів.

Морфологічно ГЛШ являє собою збільшення маси міокарда і потовщення стінок лівого шлуночка внаслідок гіпертрофії міокардіоцитів як результат уремичної кардіопатії та кальцифікації клапанів серця й аорти. Спостерігається зменшення капіляризації міокарда, формується діастолічна, а згодом і систолічна дисфункція.

Патогенетично розвиток ГЛШ на початковій стадії розвитку являє собою компенсаторну реакцію ремоделювання міокарда на перенавантаження лівого шлуночка для підтримки насосної функції серця. В цей період велике значення має тип гемодинаміки: хронічне навантаження тиском та об'ємом. Стінки лівого шлуночка збільшуються внаслідок систолічного їх напруження без збільшення розмірів його порожнини, а підвищення переднавантаження веде до дилатації шлуночка без суттєвого збільшення стінок. У разі ХНН мають місце обидва механізми, їх дуже складно розділити.

На формування ГЛШ впливають і такі гемодинамічні фактори, як артеріальна гіпертензія, анемія, атеросклероз:

Артеріальна гіпертензія (АГ). За нечисленними даними, до ІІІ стадії ХНН усі хворі мають гіпертензію, що призводить до концентричної гіпертрофії міокарда.

Анемія. Відомо, що зниження концентрації гемоглобіну на 10 г/л збільшує ризик гіпертрофії на 6 %, сприяє дилатації і серцевій недостатності. На зниження рівня гемоглобіну організм реагує компенсаторними реакціями, а саме:

- підвищенням тканинами екстракції кисню;
- зниженням загального периферичного опору;
- активацією симпатичної нервової системи зі збільшенням ЧСС, серцевого викиду і хвилинного об'єму;
- зниженням ниркового кровотоку і активацією РААС, що викликає затримку рідини і збільшення хвилинного об'єму;

— перенавантаженням об'ємом, що веде до розвитку концентричної гіпертрофії і серцевої недостатності, яка поглиблює анемію, внаслідок чого розвивається **кардіоренальний анемічний синдром**.

Атеросклероз. У результаті ремоделювання судин і міокарда посилюється вазоконстрикторна реакція на трансмуральний тиск і нейрогуморальні стимули. При уремії кальцифікація судин зачіпає лише серединну оболонку. Атеросклероз концентрично звужує артерії, цей процес ініціює і підтримується гіперфосфатемією (накопичення внутрішньоклітинного фосфора веде до **змін генотипу м'язових клітин, що набувають властивості остеокластів**).

Зниження еластичності судин веде до того, що частина об'єму крові надходить в аорту і великі судини завчасно, спричинює постнавантаження на лівий шлуночок і посилення вживання кисню міокардом.

На формування ГЛШ впливають і такі негемодинамічні фактори, як:

1. **Секреція і синтез передсердного натрійуретичного пептиду** (гіпертрофічний ефект у фібротичний).
2. **Дія прозапальних цитокінів** (прояв хронічного запалення).
3. **Підвищена продукція ендотеліну-1** (ендотеліальна дисфункція).
4. **Зниження продукції оксиду азоту** (призводить до підвищення синтезу ендотеліну).
5. **Ангіотензин ІІ** (прямий ефект на міокард, гіпертрофічний (проліферативний) ефект на міокардіоцити; втягування в структурне ремоделювання неміоцитарного комплексу серця).
6. **Альдостерон** (стимулює синтез колагену і проліферацію фіброblastів у міокарді).
7. **Вторинний гіперпаратиреоз** (стимуляція дії фіброblastів, активації протеїнкінази С у міокардіоцитах, активація регуляторних білків зі збільшенням проліферації серцевих фіброцитів та ін. вивчені мало, більше на експериментальних моделях).
8. **Активація симпатичної нервової системи** (її медіатори розглядаються як гормони міокардіальної дистрофії).

Клінічно ГЛШ проявляється порушеннями ритму (синусова, суправентрикулярна або шлуночкова тахікардія, екстрасистоля), порушеннями провідності; неконтрольованою об'ємозалежною АГ із нестабільною гемодинамікою. В стадії тяжкої ГЛШ, особливо на фоні діалізу терапії, з'являються порушення толерантності ультрафільтрації з артеріальною гіпотензією під час сеансу діалізу та високий ризик гострого інфаркту міокарда при збереженій прохідності коронарних судин або гострого порушення мозкового кровообігу. Мають місце епізоди гострої лівошлуночкової недостатності на фоні гіпергідратації або гіпертонічних кризів.

Діагностика ГЛШ проводиться за допомогою ЕКГ та доплер-ехографії. Визначають розмір лівого шлуночка, товщину задньої стінки лівого шлуночка, індекс маси міокарда лівого шлуночка, кінцевий систолічний і діастолічний об'єм, фракцію викиду. Обов'язковим є встановлення провідних факторів прогресування ГЛШ, до яких належать: систолічна АГ; синдром нічного апное; тяжка анемія; гіперпаратиреоз; неефективний режим діалізу; патологічне скидання AV-фістули.

II. **Ішемічна хвороба серця (ІХС)** — при ХНН її частота набагато перевищує популяційну. Клінічна симптоматика типова. Турбує біль у ділянці серця. Його походження пов'язане:

- 1) з **коронарогенною ішемією міокарда** (і без ХНН);
- 2) **зниженням капіляризації міокарда** на фоні ГЛШ (при ХНН);
- 3) **атеросклерозом** (при ХПН), що спричинює хворобу малих коронарних артерій (кальцифікуюча уремічна артеріолопатія на фоні ригідності великих коронарних судин);
- 4) **зниженням коронарної перфузії** в діастолічну фазу серцевого циклу (у зв'язку з порушенням демпфіруючої функції артерій еластичного типу).

Перебіг ІХС на додіалізованому етапі не відрізняється від перебігу в популяції, але:

- 1) поглиблюється анемією;
- 2) в умовах ГД — посилюється внутрішньодіалізовою гіпотензією й аритміями;
- 3) зміни ЕКГ маскуються диселектролітемією (гіперкаліємією та гіпомagneмією), тому недостатньо інформативні, як і біохімічні маркери (невелике підвищення КФК буває при ХНН і без захворювання серця). Тільки їх чотириразове підвищення має діагностичне значення.

На фоні диселектролітемії спостерігаються зміни ЕКГ:

- депресія або підйом сегмента ST;
- інверсія зубця T;
- зміни амплітуди і ширини QRS-комплексу та ін.

У хворих на ЦД ІХС перебігає безсимптомно, тому пацієнтам необхідна коронарографія, особливо на етапі трансплантації нирки.

Діагностика коронарного атеросклерозу (КА) проводиться за допомогою коронарографії.

Показання:

1. Стенокардія клінічно.
2. Інфаркт міокарда.
3. Зони акінезії (гіпокінезії) при ЕхоКГ.

Проведення КА загрожує розвитком контраст-індукованої нефропатії. Необхідно проводити спеціальну профілактику перед хірургічним лікуванням.

Ризик смерті при проведенні КА при ХНН у 7 разів вищий, ніж у популяції. Найбільш відпрацьований метод — **ангіопластика зі стентуванням**.

У 70 % пацієнтів спостерігається стійкий позитивний ефект і на 30 % підвищилась 10-річна виживаність.

III. **Перикардит** розвивається у 10–15 % хворих, частіше у разі термінального ступеня ХНН, але у хворих на ГД унаслідок неадекватного діалізу та/або інфекційного захворювання (сепсис, туберкульоз, діалізний гепатит, грип). Частіше зустрічається на фоні цукрового діабету та системного червоного вовчака.

Перикардит — це загроза тампонади серця, порушень ритму та гострої серцевої недостатності. Початок перикардиту зазвичай гострий, проявляється кардіальним болем, що посилюється у разі зміни положення тіла або при інтенсифікації дихання. На його прогресування вказують:

1. Лихоманка.
2. Розвиток серцевої недостатності.
3. Артеріальна гіпотензія.
4. Збільшення об'єму ексудату за даними ЕхоКГ.
5. Нейтрофілія.

IV. **Аритмії**. Найчастіше спостерігаються у хворих, які перебувають на ЗНТ. З'являються як прояв уремічної міокардіопатії, ІХС, але бувають і через коливання рівня електролітів під час інтермітуючого діалізу, фосфатів, показників гематокриту, кислотно-лужного гомеостазу; в разі нестабільної гемодинаміки; на тлі прийому серцевих глікозидів.

Аритмії, що виникають внаслідок порушення обміну калію (гіперкаліємія), найзагрозливіші для життя пацієнта, а ступінь ризику раптової смерті корелює зі ступенем тяжкості захворювання. Особливо тяжкий прогноз для життя хворого спостерігається у випадках поєднання гіперкаліємії з тяжким ступенем гіпокальціємії та гіпонатріємії.

При неефективному режимі діалізу частіше спостерігаються суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистолії, миготлива передсердна аритмія, що виникають через уремічну міокардіопатію, гіпертензивні, об'ємозалежні кризи або рецидив уремічного перикардиту.

Порушення провідності серця (атріовентрикулярна блокада) виникають внаслідок стискання провідної його системи кальцинатами при гіперпаратиреоїдизмі або моноуратами натрію при вторинній подагрі.

У провідних світових клінічних рекомендаціях значна увага приділяється стратегії попередження появи клінічних ознак факторів, що сприяють розвитку серцево-судинних захворювань, у тому числі і у хворих на паренхіматозні хвороби нирок на будь-якій стадії їх еволюції — атеросклероз, гіпер- і дисліпідемія, артеріальна гіпертензія тощо. Тому профілактичне або лікувальне втручання необхідно співвідносити до відповідної величини кардіоваскулярного ризику, обов'язково враховувати коморбідність різних за патогенезом і перебігом захворювань, особливо, коли вони конкурують за діагностичною та прогностичною значимістю.

У другій частині лекції будуть викладені питання профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень (захворювань) при ХНН.

Список літератури

1. Нефрология. Национальное руководство / Под. ред. акад. Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 579-628.
2. Несен А.О. Патогенетичні механізми і діагностично-терапевтична стратегія поєднання атеросклерозу і хронічної хвороби нирок: Автореф. дис... канд. мед.наук. — Харків, 2013. — 39 с.
3. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Сердечно-сосудистые осложнения у больных на заместительной почечной терапии / Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. // Лечение почечной недостаточности. — М.: МИА, 2011. — С. 440-460.
4. Пилотович В.С., Калачик О.В. Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии. — М.: Медицинская литература, 2009. — С. 91-94.

Получено 02.06.15 ■

Питання до симпозиуму № 199 «Кардіоваскулярні ускладнення (захворювання) при хронічній нирковій недостатності. Частина I»

1. Який фактор у разі ХНН є провідним у зміні інтрамуральної коронарної циркуляції на фоні ГЛШ?

- А. Дефіцит кисню.
- Б. Зростаючий ангиогенез.
- В. Збільшення просвіту інтрамуральних артерій.
- Г. Вторинний гіперпаратиреоз.
- Д. Ішемія міокарда.

2. До найбільш ранніх ознак ГЛШ належать:

- А. Гальмування діастолічного наповнення лівого шлуночка.
- Б. Зниження активності АТФ міозину.
- В. Гальмування Са-насоса.
- Г. Порушення електричної активності серця.
- Д. Механічні порушення скорочення міокарда.

3. Які фактори зараховуються до гемодинамічних, що викликають ГЛШ?

- А. Анемія.
- Б. Дія протизапальних цитокінів.
- В. Вторинний гіперпаратиреоз.
- Г. Активація симпатичної нервової системи.
- Д. Підвищення продукції ендотеліну-1.

4. Які особливості структурних змін серця відбуваються при його ремоделюванні в разі термінальної ХНН?

- А. Концентрична гіпертрофія.
- Б. Ексцентрична гіпертрофія з дилатацією порожнини лівого шлуночка.
- В. Ексцентрична гіпертрофія без дилатації лівого шлуночка.
- Г. Неоднорідна гіпертрофія міокарда.
- Д. Ексцентрична гіпертрофія з дилатацією правого шлуночка.

5. Які фактори ризику СС-захворювань не підлягають модифікації при ХНН?

- А. Атеросклероз.
- Б. Дисфункція ендотелію.
- В. Гіперінсулінемія.
- Г. Генетичний поліморфізм компонентів РААС.

6. Які ознаки ниркового ураження є ранньою прогностичною ознакою СС-ускладнень?

- А. Альбумінурія.

Б. Протеїнурія.

В. Зниження ШКФ.

Г. Артеріальна гіпертензія.

Д. Зниження концентраційної функції нирок.

7. Які клінічні ознаки ГЛШ найчастіше зустрічаються на фоні терапії діалізом?

А. Порушення ритму серця.

Б. Порушення провідності серця.

В. Гостре порушення мозкового кровообігу.

Г. Артеріальна гіпотонія під час діалізу.

Д. Гіпертензивні кризи.

8. Які провідні фактори прогресування ГЛШ?

А. Систолічна АГ.

Б. Тяжка анемія.

В. Неєфективний режим діалізу.

Г. Гіперпаратиреоз.

Д. Усе перелічене.

9. Який провідний механізм виникнення больового синдрому при ІХС за умови ХНН?

А. Атеросклероз.

Б. Ішемія міокарда.

В. Дизелектролітемія.

Г. Зниження капіляризації міокарда на фоні ГЛШ.

Д. Ригідність великих коронарних артерій.

10. Розвиток якого ускладнення найімовірніший при діагностиці коронарного атеросклерозу?

А. Посилення стенокардії.

Б. Гострий інфаркт міокарда.

В. Контрастна нефропатія.

Г. Посилення нестабільності гемодинаміки.

Д. Посилення електрозбудження міокарда.

11. У якій стадії ХНН найчастіше розвивається перикардит?

А. I–II.

Б. III.

В. IV.

Г. V.

Д. V на фоні лікування гемодіалізом.

12. Яке порушення лікування ГД є прогностичною ознакою прогресування перикардиту?

- А. Некорегована артеріальна гіпертензія.
- Б. Нестабільна гемодинаміка в міждіалізний період.
- В. Нестабільна гемодинаміка під час діалізу.
- Г. Артеріальна гіпотонія.
- Д. Збільшення об'єму циркулюючої крові.

13. Який рівень КФК на тлі лікування ГД може свідчити про загострення ІХС?

- А. Підвищення в два рази.
- Б. Підвищення в три рази.
- В. Вище за нормальне високе референтне значення.
- Г. У чотири рази.
- Д. Може не підвищуватись.

14. З якого рівня ШЛФ при ХНН зростає ризик СС-захворювань?

- А. < 95 мл/хв.
- Б. < 85 мл/хв.
- В. < 75 мл/хв.
- Г. < 65 мл/хв.
- Д. < 33 мл/хв.

15. Які фактори ендотеліальної дисфункції відіграють роль у розитку СС-захворювань при термінальній ХНН?

- А. Ендотелін-1.
- Б. Сечова кислота.
- В. ADMA (асиметричний диметиларгінін).
- Г. Гомоцистеїн.
- Д. Усе перелічене. ■

VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ І V ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС — ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 2016 РОКУ

19–21 квітня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» відбудеться VII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» — головна подія галузі, міжнародна професійна платформа для обміну досвідом і підвищення кваліфікації, що об'єднує потужну науково-практичну програму та найбільші в Україні спеціалізовані виставки останніх досягнень ринку охорони здоров'я.

Організатори Форуму — Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, компанія LMT.

За сприяння — медичних асоціацій, громадських об'єднань, вищих навчальних медичних закладів, соціальних фондів України та зарубіжжя.

У рамках Форуму відбудеться **V ювілейний Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** («Реєстр з їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій», затверджений МОЗ та НАМН України).

Конгрес — міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, навчання, обміну досвідом і конструктивного діалогу вчених, практикуючих лікарів та експертів різних сфер медицини. Фахівці з понад **100 лікарських спеціальностей** мають унікальну можливість брати участь у симпозіумах, конференціях, круглих столах, семінарах, майстер-класах, представляти власні дослідження, знайомитися й обговорювати останні методи і методи діагностики, профілактики і лікування.

Спеціальні програми: «Організація і управління охороною здоров'я», «Дні приватної медицини в Україні», «Дні лабораторної медицини», «Медична радіологія»: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, комп'ютерна томографія,

магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека, «Функціональна діагностика», «Телемедицина та медичні інформаційні системи», «Військова медицина», «Медицина невідкладних станів», «Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія», «Фізіотерапія і реабілітація», «Травматологія та ортопедія», «Онкологія», «Терапія»: кардіологія, неврологія, гастроентерологія, ендокринологія, дерматовенерологія, гематологія та трансфузіологія, «Акушерство, гінекологія, неонатологія», «Офтальмологія», «Отоларингологія», «Урологія», «Сестринська справа», HEALTH BEAUTY: дерматологія, пластична хірургія, комбустіологія, дієтологія, «Організація і управління фармацією».

У рамках Форуму пройдуть унікальні освітні **школи**, що дозволять протестувати сучасне медичне обладнання та отримати кваліфіковану консультацію від професіоналів у рамках зони **MEDZOOM**: школа головного лікаря, українська лабораторна школа, школа ультразвукової та функціональної діагностики, терапевтична школа, тактична медицина, школа екстреної медичної допомоги, школа реабілітаційної терапії, школа HEALTH BEAUTY, українська школа медсестринства.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають **сертифікати** про підвищення кваліфікації.

Innovation Zone — відкриті презентації інноваційних розробок галузі охорони здоров'я.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO — повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення вітчизняного та зарубіжного виробництва.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO — лікарські препарати, парафармацевтична продукція, товари медичного призначення, лікувальна косметика, комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Вхід на Форум/Конгрес вільний за умови попередньої реєстрації.

Візьміть максимум, відвідавши

VII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»,

V ювілейний Міжнародний медичний конгрес

19–21 квітня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (Україна, м. Київ, вул. Салютна, 2-Б, метро «Нивки»).

Детальна інформація

З питань участі у виставках:

Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98

E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

Тел.: +380 (44) 206-10-99

E-mail: congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

19-21 квітня 2016 року



Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Президента України

Під патронатом:

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

Організатори:

- Национальна академія медичних наук України
- НМАПО імені П.Л. Шупика
- Компанія LMT

Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation



КРАЇН

20

50+

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

+850

WWW.MEDFORUM.IN.UA

700+

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

10 000+

100

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICAEXPO
Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO
Міжнародна фармацевтична виставка

ВСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

Тематичні напрямки Конгресу:

» ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи
- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY
- Терапія
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ
WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний стратегічний партнер: **САБАТІНСЬКИЙ**

Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO: **АПТЕКА**

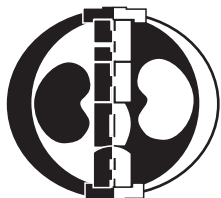
Міжнародні інформаційні партнери: **labor&more**, **medica sports network**

Генеральний інтернет-партнер: **LEONIDA-INFO**

Офіційні інформаційні партнери: **Система X Health**, **УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**, **ЧАСОПИС**, **МЕДИЦИНА**

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 206-10-16 @ med@lmt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 @ congress@medforum.in.ua



REENA



Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика
Українська національна діалізна асоціація
Науково-практична конференція*
«КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК В НЕФРОЛОГІЇ»

П'ятниця, 11.09.2015

Початок о 9:00

Адреса: Великий зал НАН України, вул. Володимирська, 55

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

Участь для зареєстрованих лікарів БЕЗКОШТОВНА.

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

*Згідно з Реєстром з їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводимуться у 2015 році.



З повагою, д.м.н., проф. Д.Д. Іванов ■

Інформаційний партнер: Видавничий дім «Заславський»



ПАМ'ЯТКА ПАЦІЄНТУ З ТРАНСПЛАНТОВАНОЮ НИРКОЮ

Часто мийте руки. Миття рук є ефективним способом, що зменшує вплив мікробів. Особливо важливо це робити перед прийомом їжі.

Уникайте людей, які хворі. Краще обмежити контакти з усіма, хто має застуду чи будь-яку іншу інфекцію, особливо кір або вітрянку.

Уникайте людей, яким були нещодавно зроблені щеплення. Деякі вакцини, наприклад проти грипу або кору, містять ослаблені живі віруси. Вони можуть становити небезпеку для людей з ослабленою імунною системою.

Тримайтеся подалі від скупчення людей. Наприклад, намагайтеся не відвідувати торговельні центри та кінотеатри.

Не доглядайте за домашніми тваринами. Домашні тварини мають мікроби, і слід обмежити їх вплив на вас. Перекладіть турботу про тварин на ваших домочадців.

Не займайтеся городом. Деякі небезпечні бактерії живуть у ґрунті.

Користуйтеся зубною щіткою і зубною ниткою (за необхідності) щодня. Вони до-

поможуть тримати рот чистим від інфекцій. Нехай ваші зуби регулярно будуть чистими.

Не ігноруйте порізи або подряпини. Очистіть їх, продезінфікуйте, покрийте пластиром. Зв'яжіться з вашим лікарем, якщо у вас є які-небудь ознаки інфекції.

Практикуйте безпечний секс. Венеричні захворювання, вірусні хвороби (герпес, цитомегаловірус, папіломавірус) можуть бути небезпечними для людей, які перенесли пересадку органів. Презервативи не завжди забезпечують достатній захист.

Пам'ятайте, що слина може передавати інфекцію і віруси.

Слід негайно звернутись до лікаря, якщо спостерігається:

- зниження кількості сечі;
- температура понад 38 °С;
- біль у ділянці пересащеної нирки;
- поява крові в сечі;
- симптоми інтоксикації;
- збільшення ваги або поява набряків.

Не ігноруйте ці прості правила, вони можуть врятувати вас від втрати трансплантата і зберегти життя! ■

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

№ 3 (13), 2015

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 Index Copernicus International, РИНЦ, Science Index, Google Scholar, «Джерело», Academic Resource Index (Research Bible)

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

3(13)-2015

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ



НИРКИ

www.mif-ua.com

*Видим перспективу
в результатах своего труда*

3⁽¹³⁾ 2015

ПОЧКИ. НИРКИ





**Ранній
та надійний**

контроль АТ
порівняно з
валсартаном¹

24-годинний

контроль АТ²

**Більше
пацієнтів досягають**

цільового АТ^{3,4}



едарбі

азилсартан медоксоміл

Усвідом необхідність

1. Sica D. et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring // J Clin Hypertens 2011; 13: 467-472. 2. White WB et al. Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension // Hypertension 2011; 57: 413-420. 3. Sica D. et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring // J Clin Hypertens 2011; 13: 467-472. 4. Böhrner G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril // J Hum Hypertens. 2013 Aug; 27(8): 479-86.

Діюча речовина: azilsartan medoxomil. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** антагоністи ангіотеніну II прямої дії. **Показання:** лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. **Побічні реакції:** запаморочення, діарея, підвищені рівні креатинфосфокинази в крові. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Азилсартану медоксомілу перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка виступає селективним агоністом ефектів ангіотеніну II за рахунок блокади рецептора АТ₁. Фармакокінетика. Біодоступність азилсартану медоксомілу - 60%. Максимальна концентрація азилсартану в плазмі (C_{max}) досягається через 1,5-3 години. Їжа не впливає на біодоступність азилсартану. Період напіввиведення становить близько 11 годин. **Відлущується** за рецептом. **Р.п. МОЗ України:** № UA/13312/01/01, UA/13312/01/02, UA/13312/01/03 від 12.11.13. **Виробник:** Takeda Ireland Ltd, Ірландія.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

ED049-FPA-022014-001



ПОДПИСКА — 2015

ЗАСЛАВСКИЙ
С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ



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 4 %
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 _____

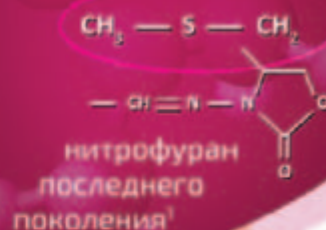
С целью выполнения условий ЗУ «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. подписчик добровольно дает свое безусловное согласие на обработку издателем любых персональных данных подписчика.

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.

МАКМИРОР

нифуратель, табл. 200 мг



АБСОЛЮТНАЯ УВЕРЕННОСТЬ В ПОБЕДЕ НАД ЦИСТИТИТОМ!²

- Быстрейшее купирование клинических симптомов цистита³
- Профилактика рецидивов⁴
- Восстановление биоценоза кишечника⁵

6-9
лет

9-12
лет

12 лет и
взрослые



Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР таблетки, покрытые оболочкой, Р/С № UA/5045/01/01, приказ МЗ Украины № 128 от 23.02.2012 г. Состав: 1 таблетка содержит нифурателя 200 мг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Показания: урогенитальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, трихомонадами, трихомонадами, дрожжами, хламидиями, трихомонадами рода *Trichomonas*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, вагинит, вагиноз, пелли). Противопоказания: высокая индивидуальная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. Способ применения и дозы. Урогенитальные инфекции. Взрослые. 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения женщины и ее партнера при возможности. Для местного лечения использовать Макмирор вагинально, капсулы вагинальные вводить в Макмирор вагинально, кроме вагинальных. Вагинальные капсулы использовать только таблетка, необходимо увеличить дозу до 4 таблеток в сутки. Необходимо избегать половых контактов во время лечения, в другом случае необходимо использовать Макмирор вагинально, кроме вагинальных перед каждым половым актом. Дети от 10 лет и старше: рекомендованная доза составляет 10 мг/кг в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать препарат после еды. Длительность лечения составляет в среднем 10 дней. Инфекция мочевыводящих путей. Взрослые: рекомендованная доза препарата зависит от тяжести заболевания и составляет 3-6 таблеток в сутки (то есть по 200-400 мг) на прием 3 раза в день после еды. Курс лечения составляет в среднем 1-2 недели. Дети от 6 лет и старше: рекомендованная доза составляет 10-20 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать после еды. Таблетки Макмирор при необходимости можно применять для продолжения курса лечения или повторного цикла лечения инфекции мочевыводящих путей. Побочные реакции. Нарушения со стороны пищеварительного тракта: редко (< 1/10 000); тошнота, горечь во рту, диарея; очень редко (< 1/10 000) рвота, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. Возможные аллергические реакции: очень редко (< 1/10 000): высыпания на коже, крапивница, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: периферические нейропатии. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия. Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено. Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Действующим веществом Макмирора является производное нитрофурана – нифуратель. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также доказана антагонистическая и проангиогенная активность. Нифуратель является противобактериальным средством для грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий. Нифуратель не действует на *Legionella* spp. Нифуратель не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. Фармакокинетика. Нифуратель быстро метаболизируется практически во всех тканях организма. Период полураспада составляет 2,75 ± 0,80 часа. Приблизительно 0,5 % нифурателя выводится с мочой в неизмененном виде. Основная часть выводится в виде метаболитов. Нифуратель не выводится во внутримочевую циркуляцию. Для получения детальной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. Информации для специалистов: зарегистрирован и распространяется во время эпидемии, конъюнктивит, синуситов и других острых заболеваний по медицинской тематике.

1. D'Adda E. *Antimicrobial activity of Nitrofurantoin*. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 12: 545-1985. 2. Chert J. *The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin*. *J Fam Med*, 23: 47, 1978. 3. *Mitabur in urinary tract infections* / *Barlow A.M., Cates R. Diagnosis and Osmotherapy of Urinary Infections*, 1972. 4. *Mitabur in chronic urinary infections*. *Pagan J.R. et al., The Mansfield Group of Hospital Notodunhamshire (UK), Geriatric and Urology World*. *J Fam Med*, 1977; 110: 111-116. 5. Кононова С.В., Сердюк О.А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей // *Вопросы практической педиатрии*, 2006. Том 1, № 4. 6. Инструкция для медицинского назначения препарата Макмирор, зарегистрировано Национальным Министерством охраны здоровья Украины № 128 от 23.02.2012 г. Р/С № UA/5045/01/01.



Информация о лекарственных средствах. Информация для специалистов: информация предназначена для использования в профессиональной деятельности.

Производитель лекарственного средства:
Долгострой Фармацевтический С.р.л. Виа Виллаурбана, 46 - Кавалета Дор Сестима -
200609 Роччеданне (МН) - Италия

Dileo
FARMA
04119, г. Каез,
ул. Меллиникова, 83-Д, оф. 404
Тел.: (044) 538-01-26
Факс: (044) 538-01-27