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

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

4(14)-2015

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ

НИРКИ

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

www.mif-ua.com

Развивайте и приумножайте свои таланты!

4 (14) 2015

ПОЧКИ. НИРКИ

ПОДПИСКА — 2016

С любовью к врачам, с заботой о пациентах

ЗАСЛАВСКИЙ Издательский дом

ЖУРНАЛ «ПОЧКИ»

Включен в наукометрические и специализированные 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.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
68277

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Иванов Дмитрий Дмитриевич

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

БЕСПЛАТНАЯ ПОДПИСКА НА ЭЛЕКТРОННЫЕ ИЗДАНИЯ

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

ИД «ЗАСЛАВСКИЙ» ПРЕДЛАГАЕТ ВАМ

БЕСПЛАТНУЮ

ПОДПИСКУ НА

ЭЛЕКТРОННЫЕ ВЕРСИИ ВСЕХ НАШИХ ИЗДАНИЙ

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ ВЫ МОЖЕТЕ

на нашем сайте

www.mif-ua.com

в разделе **«ПОДПИСКА»**

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 в наукометричні та спеціалізовані бази даних
Index Copernicus International, РІНЦ (Science Index),
Google Scholar, «Джерело»,
Academic Resource Index (Research Bible)

4 (14) • 2015

ЗАСЛАВСКИЙ®
Издательский дом

ПОЧКИ
НИРКИ

Мультидисциплінарний спеціалізований науково-практичний журнал

№ 4 (14), 2015

ISSN 2307-1257

Передплатний індекс 68277

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних Index Copernicus International, РІНЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», Academic Resource Index (Research Bible)

ЗАСЛАВСКИЙ Издательский дом

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

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

Адреси для звертань
З питань передплати:
info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42

З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
golubnichayan@gmail.com

Російською, українською та англійською мовами

Реєстраційне свідоцтво КВ № 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 21.10.2015 р., протокол № 8

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 14,41.
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 інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій 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

Сторінка редактора 5

ТЕМА НОМЕРУ

Гоженко А.І., Кравчук А.В., Сірман В.М., Никитенко О.П., Романів Л.В.
Функціональний нирковий резерв: фізіологічне значення функціонального ниркового резерву та обґрунтування методики його визначення 7

ЗАПРОШЕНІ СТАТТІ

Иванов Д.Д.
Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и функциональный резерв почек. Есть ли предел ренопротекции? 12

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Никитин О.Д.
Эффективная антибактериальная терапия осложненных инфекций мочевых путей 16

Huhle G., Leschinger M.I., Rirzhattpt A., Klit L.
Доказательства эффективности ксипамида при лечении отечного синдрома у пациентов с артериальной гипертензией при наличии или отсутствии сахарного диабета 25

Мішалов В.Г., Заводовський Є.С., Гойда С.М., Маркулан Л.Ю., Кучма І.Л.
Результати диференційованого лікування інфекції місця виходу/тунельної інфекції катетера Tenckhoff при проведенні перитонеального діалізу у хворих із термінальними стадіями хронічної хвороби нирок 34

Зограб'ян Р.О.
Трансплантація нирки від АВ0-несумісного живого родинного донора 45

ОГЛЯДИ

Домбровский Я.А.
Применение препаратов группы оксазолидинонов в терапии инфекции мочевыводящих путей 50

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

Домбровский Я.А., Иванов Д.Д.
Применение парентеральных форм препаратов железа при анемиях у пациентов с хронической болезнью почек 57

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Кравченко М.І., Горзов А.А., Майдан С.Б.
Ішемічна хвороба нирок: сучасний погляд на проблему 61

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

Современные аспекты терапии инфекций мочевой системы 65

CONTENTS

Editor's Page 5

COVER STORY

Hozhenko A.I., Kravchuk A.V., Sirman V.M., Nikitenko O.P., Romaniv L.V.
Functional Renal Reserve: Physiological Value of Renal Reserve and Substantiation of the Method of Its Determination 7

GUEST ARTICLES

Ivanov D.D.
Renin-Angiotensin System Blockers and Renal Functional Reserve. Is There a Limit of Renoprotection? 12

ORIGINAL ARTICLES

Nikitin O.D.
Effective Antibiotic Therapy of Complicated Urinary Tract Infections 16

Huhle G., Leschinger M.I., Ritzhaupt A., Kult J.
Evidence of Xipamide Effectiveness in the Treatment of Edema Syndrome in Hypertensive Patients with or without Diabetes Mellitus 25

Mishalov V.H., Zavodovskyi Ye.S., Hoida S.M., Markulan L.Yu., Kuchma I.L.
Results of Differential Treatment of Tenckhoff Catheter Exit Site/Tunnel Infection during Peritoneal Dialysis in Patients with End-Stage Chronic Kidney Disease 34

Zohrabian R.O.
Kidney Transplantation from AB0-Incompatible Living Family Donor 45

REVIEWS

Dombrovskyi Ya.O.
The Use of Oxazolidinone Products in the Treatment of Urinary Infections 50

TO HELP THE PRACTITIONER

Dombrovskyi Ya.A., Ivanov D.D.
The Use of Parenteral Iron Formulations in Anemia in Patients with Chronic Kidney Diseas 57

LOOKING AT THE PROBLEM

Kravchenko M.I., Horzov A.A., Maidan S.B.
Ischemic Kidney Disease: a Modern Approach to the Problem 61

PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE

Modern Aspects of Treatment for Urinary Tract Infections 65

ФАРМІНДУСТРІЯ НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

Цитратная терапия в амбулаторной практике мочекаменной болезни: фокус на БЛЕМАРЕН® 71

НАСТАНОВИ

Рекомендации для клинической практики ERBP по обследованию и наблюдению за донором и реципиентом при пересадке почки.....75

Клінічні настанови з ведення пацієнтів з діабетом та хронічною хворобою нирок стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв). Положення 83

David Goldsmith, Adrian Covic, Marc Vervloet, Mario Cozzolino
Чи слід пацієнтам з ХХН 5Д стадії з біохімічними ознаками вторинного гіперпаратиреозу призначати терапію кальциміметиком? Заява ERA-EDTA.....90

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Laura Di Leo, Maria Luisa Querques, Chiara Brunati, Mara Cabibbe, Alberto Menegotto, Alberto Montoli, Giacomo Colussi
Безацетатна біофільтрація в запобіганні інтрадіалізній гіперкапнії в пацієнтки з обмеженим легеневим резервом 91

АРХІВ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

Чуб О.И., Павленко Н.В., Мордовец Е.М.
Острый интерстициальный нефрит: значение морфологического диагноза.....96

Комментарий специалиста.....100

ДАЙДЖЕСТ

Дайджест.....103

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

Таран О.І.
Симпозіум № 206 «Кардіоваскулярні ускладнення (захворювання) при хронічній нирковій недостатності та їх лікування. Частина ІІ».....108

Симпозіум № 207 «Ведення пацієнтів з діабетом та хронічною хворобою нирок стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв)».....112

Симпозіум № 208 «Рекомендації для клінічної практики ERBP з обстеження та спостереження за донором і реципієнтом при трансплантації нирки» ...116

ДЛЯ НАШИХ ПАЦІЄНТІВ

П'ять способів для заохочення вживання корисних для нирок продуктів харчування.....119

Вниманию авторов 121
Анкета читателя.....122
Медицинская книга.....123

PHARMACEUTICAL INDUSTRY TO HELP THE PRACTITIONER

The Citrate Therapy in Outpatient Practice of Urolithiasis: Focus on BLEMAREN®.....71

GUIDELINES

ERBP Guidelines for Clinical Practice on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient 75

Clinical practice guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR 45 mL/min). Statements.....83

David Goldsmith, Adrian Covic, Marc Vervloet, Mario Cozzolino
Should Patients with CKD Stage 5D and Biochemical Evidence of Secondary Hyperparathyroidism be Prescribed Calcimimetic Therapy? An ERA-EDTA Position Statement 90

CLINICAL OBSERVATION

Laura Di Leo, Maria Luisa Querques, Chiara Brunati, Mara Cabibbe, Alberto Menegotto, Alberto Montoli, Giacomo Colussi
Acetate-free Biofiltration for the Prevention of Intradialytic Hypercapnia in a Patient with Limited Pulmonary Reserve.....91

ARCHIVES OF CLINICAL OBSERVATIONS

Chub O.I., Pavlenko N.V., Mordovets Ye.M.
Acute Interstitial Nephritis: the Value of Morphological Diagnosis 96

Comment of a Specialist 100

DIGEST

Digest.....103

POSTGRADUATE EDUCATION

Taran O.I.
Symposium № 206 «Cardiovascular Complications (Diseases) in Chronic Renal Failure and Their Treatment. Part II».....108

Symposium № 207 «Management of Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease Stage 3B and above (eGFR < 45 ml/min)» 112

Symposium № 208 «ERBP Guidelines for Clinical Practice on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient».....116

FOR OUR PATIENTS

Five Ways to Encourage the Use of Food Useful for Kidney.....119

Information for Authors 121
Reader's Questionnaire 122
Medical Book..... 123

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Слоган этого номера — «Развивайте и приумножайте свои таланты!»

Вот к нему притча.

За несколько дней до распятия Иисус привел своих учеников на склон горы Елеонской, возвышающейся над городом Иерусалимом, и произнес речь, известную как проповедь на горе Олив (Евангелие от Матфея, главы 24 и 25). Иисус включил в эту проповедь несколько притч, вот одна из них.

Один господин дал каждому из трех его рабов некую сумму денег. Сумма, полученная каждым рабом, была определена в соответствии со способностями, проявленными им ранее, и называлась талантом. Затем господин надолго уехал. Возвратившись, он потребовал у каждого раба отчета о том, как он поступил с деньгами.

Два первых раба поведали, что удвоили вверенную им сумму. «Хорошо, добрый и верный раб! В малом ты был верен, над многим тебя поставлю; войди в радость господина твоего», — ответил на это господин. Затем к нему трепеща подошел третий раб. Он уже слышал, что сказали другие, и знал, что не может представить такой же отчет. «Убоявшись, — сказал слуга, — я пошел и скрыл талант твой в земле». Господин расстроился. «Лукавый раб и ленивый!» — сказал он. Затем он повелел: «Итак, возьмите у него талант и дайте имеющему десять талантов».

Спаситель дал истолкование притчи: те, кто приобретает другие таланты, получают их с избытком. Те же, кто не заботится о талантах, утратят даже те, что были у них вначале. Господь объяснил, что нам недостаточно просто вернуть ему те таланты, которые он дал нам. Следует развивать и умножать их. Не проводите даром время свое и не зарывайте свой талант. И выразите благодарность за данные вам Богом таланты.

С уважением, Дмитрий Иванов

ЦефіКс

Вчасно
в потрібному місці

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

1. Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение орального цефалоспорина II поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. Коровина Н.А., Мчедлидзе Э.Б., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М., Свинцицкая В.И. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефікс

Склад: 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. **Лікарська форма:** капсули та порошок для оральної суспензії. **Фармакотерапевтична група:** антибактеріальні засоби для системного застосування, інші β-лактамні антибіотики, цефалоспорини III покоління. Код АТС J01D D08. **Показання:** інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: гострий та хронічний бронхіти; гостра пневмонія; запалення середнього вуха; фарингіти, тонзиліти та синусити бактеріальної етіології; неускладнені бактеріальні інфекції сечостатевої системи; гострі кишкові інфекції (суспензія). **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів, псофарм, дитячий вік до 6 місяців (суспензія) або до 12 років (капсули). **Спосіб застосування та дози:** Цефікс застосовують перорально під час прийому їжі. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг рекомендована добова доза призначається з розрахунку 8 мг/кг маси тіла одноразово або по 4 мг/кг маси тіла 2 рази на добу. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та 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 гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. **Побічні реакції:** побічні ефекти, спричинені Цефіксом, незначні і виникають рідко. Можливі такі порушення: головний біль, запаморочення, втомлюваність, слабкість, еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі і синці без видимих причин), тромбофлебіт, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз, спазми кишечника, помірна діарея, нудота, блювання, кандидози слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, анорексія, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, іктеричність шкіри, у поодиноких випадках — стоматит, глосит; транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, білірубіну, гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця, істеричність склер; підвищення азоту сечовини або креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок; висипання, свербіж, кропивниця, анафілаксія, мультиформна еритема або синдром Стівенса — Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, підвищене потовиділення, макулопапульозні та везикулобульозні висипання, грибковий дерматит, злущення епітелію, сухість шкіри, випадіння волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз; вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення); підвищення азоту в сечовині крові та креатиніну; більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропрусиду, але не з нітроферицианідом. Прийом цефіксиму може призводити до хибнопозитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, до змін показників печінкових та ниркових проб.

Р.п.: № UA/4151/01/01, UA/4151/02/01.

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

Інформація про лікарський засіб.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ПОЧКИ
НИРКИ

УДК 612.46-612.015.2

ГОЖЕНКО А.І., КРАВЧУК А.В., СІРМАН В.М., НИКИТЕНКО О.П., РОМАНІВ Л.В.
Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ: ФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИКИ ЙОГО ВИЗНАЧЕННЯ

Резюме. *У статті обґрунтовані та показані основні механізми включення функціонального ниркового резерву, його фізіологічне значення. Детально описана запропонована та апробована авторами методика визначення функціонального ниркового резерву шляхом проведення водно-сольового навантаження, доведена її діагностична цінність.*

Ключові слова: *швидкість клубочкової фільтрації, функціональний нирковий резерв, хронічна хвороба нирок, водно-сольове навантаження, кліренс креатиніну.*

Як відомо, нирки — це орган, який відіграє головну роль у регуляції гомеостазу організму.

Наприкінці 60-х і аж до початку 90-х років XX сторіччя в літературі склалося загальновизнане уявлення про те, що основне місце в регуляції та виконанні гомеостатичних функцій нирок належить керованій зміні процесів канальцевої реабсорбції й секреції у фізіологічних умовах, а також що їх ушкодження за умов патології сприяє порушенню гомеостазу [9, 16]. Одночасно передбачалося, що величина клубочкової фільтрації є дуже стабільним показником і особливо у фізіологічних умовах, надзвичайно мало змінюється, лише в умовах патології спостерігається, як правило, зниження клубочкової фільтрації [12].

Однак останнім часом стало відомо, що в умовах, які відносяться до фізіологічних, пов'язаних із природними коливаннями водних, харчових навантажень й інших видів впливу на організм людини, спостерігаються також і зміни клубочкової фільтрації [2].

А втім механізму й ролі змін клубочкової фільтрації до останнього часу суттєва увага не приділялася. І лише наприкінці 80-х років уперше почали звертати увагу на те, що величини клубочкової фільтрації в умовах функціонального спокою, а також при виконанні різних навантажень і при зміні гомео-статичних функцій нирками можуть істотно коливатися [2]. Причому стало ясно, що в більшості випадків виконання тих чи інших видів роботи нирок супроводжується збільшенням обсягу клубочкової фільтрації, у результаті чого було сформоване уявлення про те, що в умовах відносного спокою нирки клубочкова фільтрація знаходиться на фізіологічному мінімально низькому рівні. Тоді як виконання додаткових функцій, включення в дію ряду адаптивних реакцій супроводжується збільшенням клубочкової фільтрації. Відтак ця різниця між показниками величин клубочкової фільтрації в умовах спокою організму й при виконанні додаткової роботи була названа функціональним нирковим резервом (ФНР) [17, 18].

Адреса для листування з авторами:
Гоженко А.І.
65039, м. Одеса, вул. Канатна, 92,
ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

© Кучма І.Л., 2015
© «Нирки», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

ФНР визначається як різниця між максимальною (стимульованою) і базальною величинами клубочкової фільтрації [5, 6].

ФНР відображає спроможність нирок підвищувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), як правило, на 5–60 % на різні навантаження [1, 7].

Вперше термін «функціональний нирковий резерв» був введений в клінічну практику J. Bosch і співавторами в 1983 році [18].

Кількісною мірою ФНР є різниця між максимальною швидкістю і її базальним рівнем, виражена у відсотках від вихідного рівня. Залежно від ступеня підвищення швидкості клубочкової фільтрації у відповідь на стимули розрізняють збережений ФНР, тобто здатність нирок збільшувати ШКФ більше ніж на 10 %, знижений ФНР — при зростанні ШКФ у відповідь на стимул на 5–10 % і відсутність резерву фільтрації — при приростi ШКФ менше ніж на 5 % [13]. У здорових осіб приріст ШКФ у відповідь на функціональну стимуляцію частіше за все коливається від 10 до 60 %, що відображає збереження ФНР і нормальний рівень тиску крові в ниркових капілярах [2]. Відсутність ФНР свідчить про те, що рівень ШКФ, у режимі якого працює нирка, є гранично високим, і це розглядається як еквівалент станам гіперфільтрації [4]. Такий стан часто виявляється при хронічній нирковій недостатності (ХНН), артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, в осіб з єдиною ниркою [3, 10].

Для досягнення граничної величини ШКФ використовують навантажувальні тести з уведенням речовин, здатних підвищувати КФ. Збільшення ШКФ і ниркового кровотоку при підвищеному споживанні чи гострих навантаженнях білком — добре відомий феномен. До цього часу ФНР досліджувався шляхом навантаження м'ясним білком, уведення суміші амінокислот чи ізольованого введення гліцину або аргініну, внутрішньовенного введення допаміну в малих дозах, глюкагону [4, 6]. Окрім традиційного білкового навантаження, для визначення ФНР застосовувалось також і жирове. Деякі автори оцінювали ФНР методом гострого перорального навантаження соєвим ізолятом [14] .

Проте всі подальші дослідження щодо можливості вивчення ФНР після навантаження білковими сумішами чи внутрішньовенними введеннями розчинів амінокислот, а тим більше гормонів та біоактивних речовин не привели до розробки ефективної та доступної для клінічних умов методики визначення ФНР.

Раніше в експериментах на щурах було показано, що у фізіологічних умовах головним чинником, який впливає на величину ШКФ, є баланс натрію, що залежить значною мірою від надходження іона до організму. Встановлено, що найнижчі показники ШКФ притаманні тваринам, які знаходились на раціоні харчування з мінімальною кількістю натрію, зростання споживання якого призводило до підвищення ШКФ, яка досягала максимуму при використанні для пиття тварин 0,9% розчину хлориду натрію [11]. Було також встановлене зростання ШКФ, яке відбувається як в умовах утримання на такому харчувальному раціоні, так і у відповідь на гостре сольове навантаження.

Були показані та обґрунтовані такі основні механізми включення ФНР: збільшення натрію в організмі призводить до зростання об'ємів позаклітинного та внутрішньосудинного просторів із подальшим підвищенням синтезу передсердного натрійуретичного гормона, пригніченням внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи, підвищення синтезу в нирках простагландинів (ПГ) та оксиду азоту. Переважання вазодилатуючих факторів ПГ та оксиду азоту над вазоскорочуючими призводить до збільшення ниркового кровообігу та зростання ШКФ [13].

На нашу думку, головним параметром, зміна якого супроводжується реалізацією ФНР, є об'єм позаклітинної рідини. Так, розрахункове відхилення (збільшення) об'єму позаклітинної рідини 2,5 % та менше, за нашими даними, призводить до збільшення ШКФ унаслідок включення ФНР [8].

У подальших дослідженнях на нефрологічно здорових особах підтверджені основні положення, що були сформульовані в експериментальних дослідженнях. Окрім того, у дослідах з вивчення ШКФ при навантаженні розчином хлориду натрію з концентрацією 0,05–1 % встановлено, що значуще підвищення ШКФ відбувається при прийомі сольового розчину з концентрацією натрію хлориду 0,5 % у кількості 0,5 % від маси тіла, що викликає включення ФНР та механізмів виведення з організму надлишку натрію хлориду і осмотично активних речовин, яке спрямоване на нормалізацію водно-сольового гомеостазу [2, 15]. Подальше збільшення концентрації хлориду натрію не супроводжується зростанням екскреції креатиніну, а при більших його концентраціях зменшується діурез і нирка починає працювати в режимі концентрування.

Ураховуючи, що в літературі немає єдиної точки зору на механізми включення ФНР, а це обмежує його використання для висновків щодо діагностичної ролі, а також не вказує на шляхи удосконалення методик його визначення, нами була запропонована та апробована така методика визначення ФНР.

Для визначення ФНР, тобто наявності та величини зростання ШКФ після сольового навантаження слід дослідити ШКФ спокою в умовах стаціонару. Як показали наші дослідження, можливі два варіанти визначення. Перший та найбільш точний — це визначення ШКФ за добовим кліренсом креатиніну (КК) за формулою:

$$ШКФ_д\ (мл/хв) = \frac{ЕК}{1440\ хв} \Big/ Рк \cdot 1000,$$

де $ШКФ_д$ — добова швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв, *ЕК* — екскреція креатиніну за добу, що дорівнює Uk • Д, *Uk* — концентрація креатиніну в сечі, зібраній за добу, ммоль/л, *Д* — кількість сечі за добу в мл, *Рк* — концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л.

Сечу збирають за добу, зберігаючи проби в холодильнику. Кров для дослідження забирають натще в день дослідження.

За другим варіантом можливо розрахувати ШКФ за формулою Кокрофта — Голта, оскільки, як показали наші дослідження, розрахункові показники практично не відрізняються від результатів, отриманих при визначенні ШКФ за допомогою добового КК у разі відсутності суттєвих змін функцій нирок упродовж дослідження ФНР [15]. Оскільки наші дослідження ФНР у здорових осіб ми розпочали ще у 2008 році, то для визначення базального рівня ШКФ ми використовували саме формулу Кокрофта — Голта, хоча із 2012 року використовується формула розрахунку ШКФ GFR-EPI, яка є більш коректною [7, 19]. При перерахунку базального рівня ШКФ за двома вищевказаними формулами показники практично збігалися.

Наступного дня після визначення ШКФ за даними добового діурезу або при розрахунку за формулою Кокрофта — Голта або GFR-EPI зранку натще після спорожнення сечового міхура обстежуваний випиває 0,5% розчин натрію хлориду в кількості 0,5 % від маси тіла за 3–5 хв. Наприклад, при масі досліджуваного 70 кг це становить 350 мл. Такого об'єму та концентрації розчину достатньо для утворення необхідної загальної кількості сечі та фізіологічного подразнення сечового міхура і його повного спорожнення. При споживанні меншої кількості сольового розчину протягом наступної години не завжди вдасться отримати достатній об'єм сечі, необхідний для подальших досліджень, навпаки, при споживанні більшого об'єму хлориду натрію створюється додаткове навантаження на серцево-судинну систему — відбуваються зміни об'єму циркулюючої крові, артеріального тиску тощо, і ниркова відповідь буде при цьому загальним результатом як зміни водно-сольового балансу організму, так і роботи серцево-судинної системи.

Після навантаження впродовж однієї години пацієнт знаходиться в положенні сидячи. Через годину спорожнює сечовий міхур. Вимірюється загальний об'єм виділеної сечі, та з неї відбирається проба для визначення концентрації креатиніну.

У сечі та плазмі крові визначається концентрація креатиніну загальноприйнятим методом із пікриновою кислотою. У подальшому розраховується відсоткове відношення діурезу індукованого до діурезу добового у величинах, приведених до 1 хв.

Надалі розрахували ШКФ за КК при індукованому сольовому діурезі за формулою:

$$КК_{60} = \frac{ЕК}{60} \Big/ Рк,$$

де *ЕК* — екскреція креатиніну за добу, що дорівнює Uk х $Д_{60}$, Uk — концентрація креатиніну у сечі, зібраній за годину, ммоль/л, $Д_{60}$ — кількість сечі за годину, *Рк* — концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л.

У подальшому розраховували величину ФНР у відсотках до даних $ШКФ_д$, отриманих у добовому діурезі, чи за формулою Кокрофта — Голта або GFR-EPI:

$$ФНР = \frac{ШКФ_{60} - ШКФ_Д}{ШКФ_Д} \cdot 100,$$

де $ШКФ_{60}$ — швидкість клубочкової фільтрації через 1 годину після проведення водно-сольової проби, мл/хв, $ШКФ_Д$ — добова швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв.

Обґрунтовано та визначено, що діагностично оптимальною та такою, що ґрунтується на фізіологічних механізмах, є методика вивчення ФНР з водно-сольовим навантаженням 0,5% розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, з визначенням ШКФ та її відсотковим відношенням до ШКФ при спонтанному добовому діурезі або до величини розрахункової ШКФ за формулою Кокрофта — Голта та GFR-EPI [2, 14]. Оскільки збір добового діурезу становить певні труднощі для пацієнта, особливо в амбулаторних умовах, а величини ШКФ, визначені як за добовим кліренсом креатиніну, так і за розрахунковою формулою в наших дослідженнях, практично збігаються, ми вважаємо за доцільне розраховувати рівень ФНР як відсоток приросту ШКФ після водно-сольового навантаження порівняно з розрахунковою ШКФ згідно з останніми рекомендаціями KDIGO, за формулою GFR-EPI [19]. Про це свідчать результати подальших наших досліджень ФНР у здорових осіб, у пацієнтів із цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою та токсичною нефропатією.

На наш погляд, особлива роль ФНР полягає в виділенні надлишку іонів (Na, K та ін.), що наді-йшли до організму, та кислот, які утворюються.

В умовах патології нирок ФНР є фізіологічною основою компенсації та реалізації ниркових гомеостатичних функцій при загибелі нефронів або пошкодженні діючих нефронів.

У клінічній патофізіології та нефрології за величиною ФНР можна судити:

— про компенсовану фазу розвитку хронічної хвороби нирок;

— етапи розвитку хронічної хвороби нирок.

Окрім того, показано, що метод виявлення ФНР допустимий і при експериментальному дослідже-

ні функції нирок на лабораторних тваринах, у тому числі на собаках і на щурах [11].

Відомо, що в розвитку патології нирок є два провідних механізми — пошкодження нефронів та тимчасовий спазм судин [3]. Застосовуючи запропоноване нами навантаження ми практично виключаємо механізм тимчасового спазму судин та можемо оцінити безпосередньо стан нефронів.

Запропонована методика дозволяє визначити ступінь недостатності функції нирок та зробити висновок щодо стадії розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Так, коли в пацієнта виявляються ознаки ХХН, особливо у вигляді сечового синдрому, який спостерігається протягом понад трьох місяців, а рівень креатиніну в плазмі крові та ШКФ знаходяться в межах норми, то тільки визначення ФНР, на нашу думку, дозволить діагностувати наявність та ступінь порушення функції нирок. Так, якщо ФНР буде в межах норми, то можна стверджувати про початковий період захворювання, тобто латентну стадію, коли має місце ушкодження нефронів, але їх кількість не зменшена й компенсація відбувається за рахунок адаптивного збільшення канальцевого транспорту. Отже, такий стан можна вважати оборотним, що обґрунтовує необхідність проведення нефропротекторної терапії. Якщо ШКФ буде в межах нормальних показників, але ФНР не виявляється, то це вказує на можливе зменшення кількості нефронів і компенсацію за рахунок збільшення фільтрації в діючих нефронах. Якщо ШКФ буде знижена — це свідчить про істинне зменшення кількості нефронів унаслідок прогресування їх загибелі.

При подальшому клінічному спостереженні за хворими на ХХН, особливо це стосується уражень нирок при цукровому діабеті, гіпертонічній хворобі тощо, тобто коли патологічні зміни органів є вторинними щодо основного захворювання, визначення ФНР може бути єдиним можливим засобом моніторингу за розвитком патологічного процесу в нирках. Тобто зменшення ФНР може бути об'єктивним критерієм пошкодження та загибелі нефронів, а в цілому і прогресування ХХН, наприклад при ураженні нирок при цукровому діабеті.

Підсумовуючи наведене вище, слід окремо зупинитись на чітких показаннях до апробованої нами методики визначення ФНР:

— діагностика та моніторинг функції нирок при ХХН для визначення ступеня порушень;

— діагностика компенсованих порушень діючих нефронів (при нормальних величинах ШКФ, визначених при добовому діурезі);

— для визначення функціонального чи морфологічного пошкодження нирок (при зменшенні ШКФ при добовому спонтанному діурезі). Такі дослідження щодо ФНР можуть використовуватися в кардіологічних хворих, при цукровому діабеті та інших нозоформах при розвитку ХХН;

— з метою діагностики прихованих форм ушкодження нирок та їх моніторингу;

— для вивчення механізмів розвитку патології та механізмів фармакокінетики.

Отже, визначення ФНР дає змогу діагностувати наявність та характер ураження нирок — пошкодження чи зменшення кількості нефронів. Наведене вище значно збільшує діагностичні можливості у виявленні ниркових хвороб та моніторингу їх розвитку. Отже, ФНР є важливим фізіологічним механізмом виконання ниркових функцій, у першу чергу волюморегулюючої, а його визначення в клініці є перспективним діагностичним тестом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Рецензенти: інформація є закритою.

Список літератури

1. Гоженко А.И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А.И. Гоженко, Н.И. Куксань, Е.А. Гоженко // Нефрология. — 2001. — Т. 5, № 4. — С. 70-73.

2. Гоженко А.И. Патофизиология почек: от эксперимента к клинике // Актовая речь на торжественном заседании ученого совета Украинского НИИ медицины транспорта 16.02.2013. — Одесса, 2013. — 32 с.

3. Гоженко А.И. Типовые патогенетические механизмы формирования заболеваний почек // Патологія. — 2008. — Т. 5, № 3. — С. 66.

4. Гоженко А.І. Функціональний нирковий резерв / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москоленко, В.М. Сірман. — Одеса, 2015. — 180 с.

5. Гоженко А.И. Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение / А.И. Гоженко, А.В. Хаминич, Е.А. Гоженко // Нефрология. — 2009. — Т. 13, № 3. — С. 149.

6. Денисенко И.Л. Определение почечного функционального резерва / И.Л. Денисенко, Л.Н. Акимова, Т.О. Абисова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 1. — С. 17-18.

7. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — 464 с.

8. Кравчук А.В. Клубочкова фільтрація та функціональний нирковий резерв у нефрологічно здорових працівників залізниці м. Ковеля / А.В. Кравчук, О.О. Жижневська, Л.В. Романів, О.А. Гоженко // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. — 2013. — № 1 (31) — С. 90-97.

9. Наточин Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) // Клиническая нефрология. — 2009. — № 4. — С. 25-31.

10. Рогов В.А. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева // Терапевтический архив. — 1990. — № 6. — С. 55-58.

11. Романів Л.В. Патогенез токсичної нефропатії у щурів різного віку: Автореф. дис... канд. мед наук: 14.03.04 / Романів Л.В.; Тернопільська медична академія. — Тернопіль, 2006. — 17 с.

12. Романів Л.В. Роль нирок у регуляції водно-сольового обміну / Л.В. Романів, А.В. Хамініч // Вісник проблем біології і медицини. — 2008. — Вип. 3. — С. 8-14.

13. Спосіб визначення ниркового функціонального резерву: методичні рекомендації / А.І. Гоженко, В.М. Сірман, О.А. Гоженко, А.В. Хамініч, Т.Л. Лєбєдєва, О.Б. Квасницька, О.М. Москаленко, О.О. Жижневська. — К., 2012. — 26 с.

14. Хамініч А.В. Способи визначення ФНР, його значення у діагностиці доклінічних стадій пошкодження нирок / А.В. Хамініч, Л.В. Романів // Вісник проблем біології і медицини. — 2010. — Вип. 4. — С. 52-57.

15. Хамініч А.В. Функціональний стан нирок в умовах спонтанного та індукованого діурезу у нефрологічно здорових

осіб / А.В. Хамініч, А.І. Гоженко, Л.В. Романів, Т.Л. Лєбєдєва, В.А. Жуков // Вісник морської медицини. — 2008. — № 3–4. — С. 70-75.

16. Экспериментальная и клиническая патофизиология, экспериментальная терапия заболеваний почек и расстройства водно-солевого обмена (сборные данные) // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 249-264.

17. Amiel C. Renal functional reserve / C. Amiel, F. Blanchet, G. Friedlander, A. Nitenberg // Nephrol. Dial. Transplant. — 1990. — Vol. 5. — P. 763-770.

18. Bosch J.P. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J.P. Bosch, A. Saccaggi, A.W. Lauer // Am. J. Med. — 1983. — Vol. 75, № 6. — P. 943-950.

19. KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. — 2013. — Vol. 3, Issue 1.

Надійшла 11.09.15
Надійшла у виправленому вигляді 20.09.15
Прийнята до друку 21.09.15

Гоженко А.И., Кравчук А.В., Сирман В.М., Никитенко О.П., Романив Л.В.
Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт транспорта МЗ Украины», г. Одесса

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА И ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИКИ ЕГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Резюме. В статье обоснованы и показаны основные механизмы включения функционального почечного резерва, его физиологическое значение. Подробно описана предложенная и апробированная авторами методика определения функционального почечного резерва путем проведения водно-солевой нагрузки, доказана ее диагностическая ценность.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, функциональный почечный резерв, хроническая болезнь почек, водно-солевая нагрузка, клиренс креатинина.

Hozhenko A.I., Kravchuk A.V., Sirman V.M., Nikitenko O.P., Romaniv L.V.
State enterprise «Ukrainian Scientific Research Institute of Transport of MH of Ukraine», Odessa, Ukraine

FUNCTIONAL RENAL RESERVE: PHYSIOLOGICAL VALUE OF RENAL RESERVE AND SUBSTANTIATION OF THE METHOD OF ITS DETERMINATION

Summary. In the article the authors have substantiated and shown the mechanisms of functional renal reserve actuation and its physiological meaning. There is dwelt the method of functional renal reserve determination. It was tested by the authors by the means of water-salt load. Its high diagnostic value has been proved as well.

Key words: glomerular filtration rate, renal functional reserve, chronic kidney disease, water and salt stress, creatinine clearance.

ПОЧКИ
НИРКИ

УДК 615.035.1-616.611

ИВАНОВ Д.Д.
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

БЛОКАТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ПОЧЕК. ЕСТЬ ЛИ ПРЕДЕЛ РЕНОПРОТЕКЦИИ?

Резюме. *Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензинов, прямой ингибитор ренина) проявляют ренопротекторный эффект при наличии сохраненной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек. Исчерпанный функциональный резерв почек сопровождается утратой ренопротекторных свойств блокаторов РАС. Позиционируется необходимость замены блокаторов РАС на моксонидин при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 30–15 мл/мин.*

Согласно современным руководствам блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) являются обязательным компонентом терапии при установленном диагнозе хронической болезни почек (ХБП). Традиционно к блокаторам РАС относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензинов (БРА) и прямые ингибиторы ренина. Среди множества фармацевтических эффектов блокаторов РАС, вероятно, важнейшим является снижение активности симпатической системы. В результате уменьшается тонус выводящей артериолы, что приводит к снижению/ликвидации гиперфильтрации в клубочках и ишемии в канальцах. Очевидно, в этом состоит основа ренопротекторного эффекта блокаторов РАС, в частности, при диабетической болезни почек (рис. 1).

Известно, что препараты этой группы назначаются независимо от наличия повышенного артериального давления. Так, при диабетической болезни почек назначение ИАПФ/БРА рекомендовано для пациентов с наличием микроальбуминурии более 30 мг/сут, имеющих высокий риск диабетической нефропатии или ее прогрессирования (2С), независимо от наличия АД [1].

При назначении блокаторов РАС необходимо придерживаться определенных правил, сформулированных в Рекомендациях Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России еще в 2009 году [2] (табл. 1).

При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м^2 требуется коррекция стартовой дозы большинства ИАПФ и БРА. Терапию ИАПФ/БРА у больных с гипотензией (систолическим АД < 90 мм рт.ст.), уровнем калия > 5 ммоль/л, креатинином сыворотки > 221 мкмоль/л следует проводить с осторожностью. Назначение ИАПФ и БРА пациентам с ХБП требует мониторирования функции почек (табл. 1, 2). Транзиторное снижение СКФ в начале лечения является ожидаемым. Снижение СКФ > 30 % от исходного уровня требует коррекции дозы (табл. 2). ИАПФ и БРА необходимо отменить при уровне креатинина сыворотки > 265 мкмоль/л или при его повышении > 50 % от исходного, а также при гиперкалиемии (калий > 6 ммоль/л) [2].

Сегодня также рекомендуется рутинно не комбинировать препараты РАС между собой в связи с увеличением риска снижения фильтрации и гиперкалиемии (табл. 3) [3]. Вместе с тем антипротеину-

Адрес для переписки с автором:
Иванов Дмитрий Дмитриевич
E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

© Иванов Д.Д., 2015
© «Почки», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

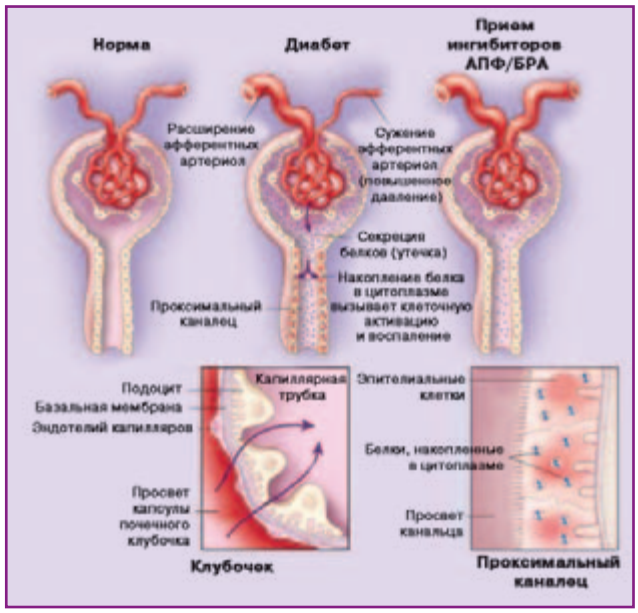


Рисунок 1. Действие ИАПФ на выносящую артериолу клубочка и функцию проксимального канальца

рический и антигипертензивный эффекты такой комбинации являются более выраженными в сравнении с монотерапией и нередко используются при ХБП 1–2-й стадий.

Комбинированная терапия рамиприлом и телмисартаном в ONTARGET показала достоверное снижение расчетной СКФ (рСКФ) у лиц старше 55 лет с ХБП. Таким образом, как монотерапия ИАПФ/БРА, так и их комбинированная терапия (в том числе с прямым ингибитором ренина) могут приводить к снижению СКФ у ряда пациентов, а при СКФ менее 45–30 мл/мин (точный порог имеет индивидуальную величину) — к дальнейшему прогрессирующему ее снижению. Обратите внимание на одно из положений Клинических рекомендаций по ведению пациентов с диабетом и ХБП 3б стадии и выше (рСКФ < 45 мл/мин): мы утверждаем, что пока недостаточно доказательств, чтобы оправдать назначение БРА у взрослых пациентов с ХБП 3б стадии и выше (рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2 или на диализе) и диабетом, имеющих сердечно-сосудистые показания (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца), которые не переносят ИАПФ (2В). Напомним, что БРА могут значительнее снижать рСКФ в сравнении с ИАПФ (табл. 1) [2].

Почему ИАПФ/БРА с определенного уровня креатинина клинически значимо снижают рСКФ? Вероятно, причина в низком функциональном резерве почек, что в этом номере подробно представлено в работе А.И. Гоженко с соавт. С определенных значений рСКФ (менее 45–15 мл/мин) низкий функциональный резерв почек приводит к «обвалу» СКФ и утрате ожидаемого ренопротекторного эффекта. Более того, в этот момент, очевидно, формируется резистентная артериальная гипертензия. Клинический опыт, требующий доказательного подтверждения в рандомизированных исследованиях, показывает, что переход на иные препараты с симпатолитическим эффектом, тормозящим активность РАС, может быть опцией выбора. Речь идет прежде всего о моксонидине, возможно, небивололе, карведилоле, урапидиле.

Почему такая тактика замены блокатора РАС может быть оправданна при исчерпанном функци-

Таблица 1. Тактика ведения пациентов в зависимости от степени снижения СКФ

	Снижение СКФ после начала терапии ИАПФ		**Или БРА от исходного**	
	0–15 %	**15–30 %**	**30–50 %**	**> 50 %**
Коррекция дозы	Нет	Нет	Уменьшается в 2 раза	Отмена
Интервалы мониторирования СКФ	По уровню СКФ	Однократно через 10–14 дней. Если СКФ по-прежнему уменьшается на 15–30 % — мониторирование по уровню СКФ	Каждые 5–7 дней, пока СКФ в пределах 30 % от исходного уровня	Каждые 5–7 дней, пока СКФ в пределах 15 % от исходного уровня
Оценка причин снижения СКФ	Нет	Нет	Да	Да

Таблица 2. Рекомендованные интервалы мониторирования побочных эффектов ИАПФ и БРА после начала терапии, увеличения дозы или достижения целевого АД

	Начало терапии/увеличение дозы			**Достижение целевого АД/неизменная доза**		
Интервал, нед.	4–12	2–4	< 2	24–48	12–24	4–12
САД, мм рт.ст.	> 120	110–119	< 110	120–129	110–119	< 110
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	> 60	30–59	< 30	> 60	30–59	< 30
Раннее снижение СКФ, %	< 15	15–30	> 30	< 15	< 15	> 15
К, мэкв/л	< 4,5	4,6–5,0	> 5	< 4,5	4,6–5,0	> 5

Таблица 3. Терапевтические стратегии у больных артериальной гипертонией и ХБП [3]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
У всех больных с ХБП следует снижать систолическое АД < 140 мм рт.ст.	IIa	B
Целевое диастолическое АД < 90 мм рт.ст. для всех больных, < 85 мм рт.ст. при СД	I	A
При наличии протеинурии или альбуминурии А3 оправдана попытка снижения систолического АД < 130 мм рт.ст. при условии мониторирования изменений расчетной СКФ	IIb	B
Блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии/протеинурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии повышенной альбуминурии или явной протеинурии	I	A
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами	I	A
Комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется, несмотря на то, что она может быть более эффективной в снижении выраженной протеинурии	III	A
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2, особенно в комбинации с блокатором РААС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии	III	C

ональном резерве почки? Приводим результаты довольно показательного исследования (рис. 2, 3) [5].

Назначение моксонидина 5/6 нефрэктомированным крысам (эквивалент СКФ 15–20 мл/мин — ХБП 4–5-й ст.) приводило к восстановлению гемодинамики в клубочках и уменьшению признаков прогрессирующего гломерулосклероза.

В клинической практике классическим стало рандомизированное двойное слепое шестимесячное исследование, сравнивающее нитрендипин (блокатор медленных кальциевых каналов) и моксонидин в профилактике развития финальной стадии ХБП и экстраполирующее результаты на 3 последующих года (модель Маркова). Исследование показало, что спустя 3 года у 38,9 % (95% ДИ 31,8–45,8) пациентов, получавших нитрендипин, развилась конечная стадия ХБП против 7,5 % в группе моксонидина (95% ДИ 3,5–12,7) [6]. Подробный механизм, объясняющий успех препаратов центрального действия, таких как агонисты центральных α_1-адренорецепторов и I1-имидазолиновых рецепторов, представлен в цитируемой работе [7].

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что ИАПФ/БРА уменьшают компенсаторную гиперфильтрацию, тем самым способствуя при низком функциональном резерве почек более быстрому снижению СКФ. Именно у этих пациентов роль моксонидина состоит в возможности увеличения продолжительности жизни людей и времени начала почечно-заместительной терапии [7].

Интересным представляется тот факт, что 3,5-летнее использование блокаторов РАС (БРА) у

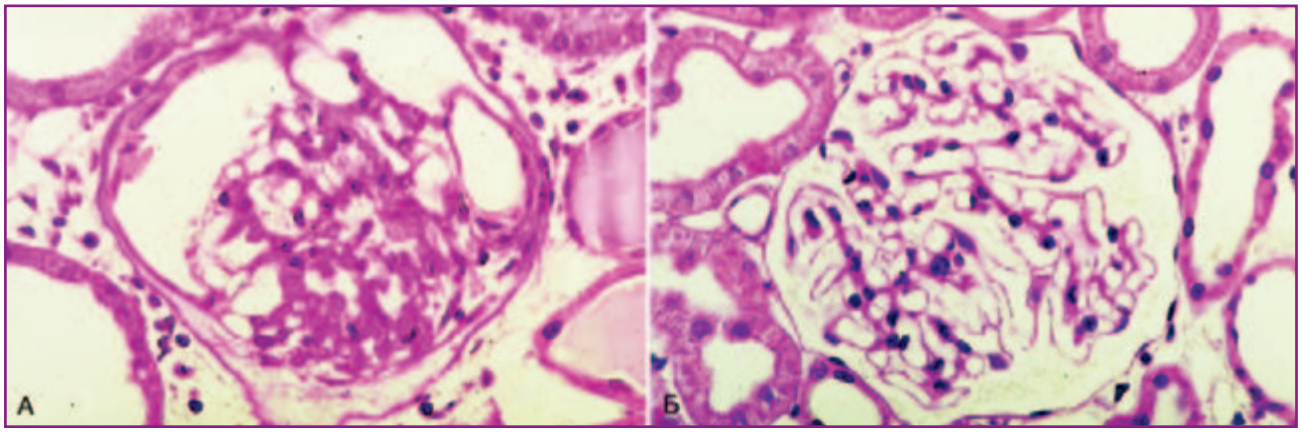


Рисунок 2. Гломерулосклероз. Типичное изображение почечных клубочков крыс с субтотальной нефрэктомией (СНЭ) и 12-недельной почечной недостаточностью, которые получали (А) и не получали моксонидин (Б). Окрашивание шифф-йодной кислотой, парафиновый срез. Увеличение: × 250. Отмечены расширение мезангиального матрикса, дилатация или окклюзия капилляров, синехия между петлями капилляров и капсулой Боумена у крыс с СНЭ, не получавших моксонидин, и нормальная морфология клубочков у крыс с СНЭ, которым вводили моксонидин (Б)

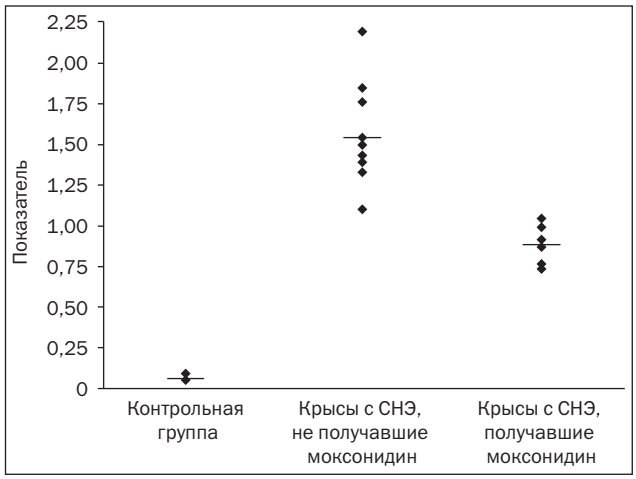


Рисунок 3. Отдельные значения и средние показатели индекса гломерулосклероза. Не выявлено совпадения данных между крысами с СНЭ, получавшими и не получавшими моксонидин

пациентов с артериальной гипертензией, получающих гемодиализ, не приводит к значимому снижению риска развития больших кардиоваскулярных событий, снижению смертности [8]. То есть при отсутствии точки приложения для ренопротекторного эффекта блокаторы РАС, очевидно, утрачивают свою актуальность и преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов.

Наши клинические наблюдения позволяют констатировать, что при низком функциональном резерве почек (т.е. когда рСКФ снижается более чем на 30 % при назначении блокатора РАС) или при ХБП 4–5-й ст. целесообразно рассмотреть либо 1) значительную редукцию дозы блокатора РАС (при этом, вероятно, будет утрачиваться ренопротекторный эффект), либо 2) перейти на моксонидин. С практической точки зрения представляется логичным следующий алгоритм (табл. 4).

Предложенный вариант терапевтической тактики требует обсуждения и накопления доказательной базы, на что автор статьи в последующем рассчитывает.

Конфликт интересов: автор не отражает мнения фарминдустрии в представленном материале.

Таблица 4. Тактика ренопротекции

ХБП 1–3б стадии	ХБП 4–5-й стадии
Базовый препарат — блокатор РАС	Базовый препарат — моксонидин
Усиление снижения АД: ИАПФ/БРА + леркандипин	Усиление снижения АД: + леркандипин
Более выраженное снижение АД: ИАПФ/БРА + моксогамма	Более выраженное снижение АД: + урапидил
Объемозависимая гипертензия (отеки): ИАПФ/БРА + трифас, ксипогамма	Объемозависимая гипертензия (отеки): + ксипогамма, трифас
Тахикардия, стенокардия, молодой возраст: ИАПФ/БРА + небиволол	Тахикардия, стенокардия, молодой возраст: +небиволол

Список литературы

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

2. http://www.health-medix.com/articles/misteztvo/2009-03-24/7-14.pdf

3. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. — М.: Российское кардиологическое общество (РКО), Научное общество нефрологов России (НОНР), Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), 2013. — 55 с. // http://www.studfiles.ru/preview/3493621/page:2/

4. Clinical practice guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (egfr 45 ml/min) // Statements. (NDT V30, NS2, May 2015)

5. http://jasn.asnjournals.org/content/11/8/1469/F1.large.jpg

6. Littlewood K.J., Greiner W., Baum D., Zoellner Y. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: A cost-effectiveness analysis // BMC Nephrol. — 2007. — 8. — 9.

7. Домбровский Я.А. Моксонидин в терапии хронической болезни почек, ассоциированной с артериальной гипертензией // Почки. — 2014. — № 2(8). — С. 59-62.

8. Iseki K., Arima H., Kohagura K., Komiya I., Ueda S. et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized control trial // Nephr. Dial. Transpl. — 2013. — V. 28, № 6. — P. 1579-1589.

Поступила 30.09.15, принята в печать 04.10.15

Іванов Д.Д.
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

БЛОКАТОРИ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ РЕЗЕРВ НИРОК. ЧИ Є МЕЖА РЕНОПРОТЕКЦІЇ?

Резюме. Блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, прямий інгібітор реніну) проявляють ренопротекторний ефект при наявності збереженої швидкості клубочкової фільтрації в пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Вичерпаний функціональний резерв нирок супроводжується втратою ренопротекторних властивостей блокаторів РАС. Позиціонується необхідність заміни блокаторів РАС на моксонідин при зниженні розрахункової швидкості клубочкової фільтрації менше 30–15 мл/хв.

Ivanov D.D.
National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM BLOCKERS AND RENAL FUNCTIONAL RESERVE. IS THERE A LIMIT OF RENOPROTECTION?

Summary. Renin-angiotensin system (RAS) blockers (angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, direct renin inhibitor) have a renoprotective effect in the presence of preserved glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. Exhausted renal functional reserve is associated with the loss of renoprotective properties of RAS blockers. There is a need to replace RAS blockers with moxonidine when estimated glomerular filtration rate is less than 30–15 ml/min.

ПОЧКИ
НИРКИ

УДК 615.014.-616.61

НИКИТИН О.Д.
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

ЭФФЕКТИВНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Резюме. *В статье приведены данные исследования клинической и бактериологической эффективности и безопасности препарата Браксон (тобрамицин) при лечении осложненных инфекций мочевых путей. В соответствии с полученными результатами продемонстрирована целесообразность назначения данного антибактериального препарата у больных с осложненными инфекциями мочевых путей. Согласно показателям лабораторных исследований антимикробной активности препарата Браксон его эффективность составляет 87 %. Также был отмечен высокий уровень безопасности препарата Браксон (93,3 %). Это позволяет рекомендовать применение препарата Браксон при осложненных инфекциях мочевых путей в качестве монотерапии.*

Осложненные инфекции мочевых путей (ОИМП) — это инфекции, возникающие на фоне структурных или функциональных нарушений почек и мочевых путей либо на фоне сопутствующих заболеваний, влияющих на защитные механизмы макроорганизма и повышающих риск развития инфекции или неэффективности лечения. ОИМП могут вызываться широким спектром микроорганизмов. Этот спектр намного шире, чем при неосложненных ИМП, к тому же имеется более высокая вероятность того, что возбудители будут резистентны к антибиотикам, особенно при ОИМП, связанных с лечением [1, 10].

Факторы, обусловливающие ОИМП:

— наличие постоянного катетера или стента (уретрального, мочеточникового, почечного) или периодическая катетеризация мочевого пузыря;

— объем остаточной мочи > 100 мл;

— обструктивная уропатия любой этиологии, например инфравезикальная обструкция (включая нейрогенный мочевой пузырь), камни и опухоли;

— пузырно-мочеточниковый рефлюкс или другие функциональные нарушения;

— реконструктивные операции на мочевых путях с использованием сегмента подвздошной кишки или созданием кондуита;

— химические или лучевые повреждения уроэпителия;

— пери- и послеоперационные ИМП;

— почечная недостаточность и трансплантация почек, сахарный диабет и иммунодефицитные состояния [7].

Ведущими возбудителями ОИМП являются энтеробактерии, среди которых 1-е место занимает *E.coli* (кишечная палочка). Однако грамотрицательные неферментирующие бактерии (например, *Pseudomonas aeruginosa*) и грамположительные кокки (например, стафилококки и энтерококки) также могут играть важную роль в развитии этих инфекций, в зависимости от сопутствующих условий [4] (табл. 1).

Тактика лечения ОИМП зависит от степени тяжести заболевания. Лечение состоит из 3 основных направлений: устранение урологических нарушений, антимикробная терапия и, при необходимости, поддерживающая терапия. Для того чтобы избежать появления резистентных штаммов, лечение по возможности должно проводиться на основании результатов культурального исследования мочи. При необходимости эмпирической терапии спектр активности выбранного антибиотика должен охватывать наиболее вероятных возбудителей (степень рекомендаций А).

Рекомендуемыми препаратами являются: фторхинолоны с преимущественным выведением почками, ингибиторзащищенные аминопенициллины, цефалоспорины 2-й или 3-й группы или, при необходимости парентеральной терапии, аминогликозиды (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций В) [12].

При неэффективности стартовой терапии или в случае клинически тяжелой инфекции следует выбрать антибиотик с более широким спектром, который будет также активен и в отношении *Pseudomonas*

© Никитин О.Д., 2015
© «Почки», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

spp. (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций B), например фторхинолон (если не использовался для стартовой терапии), ингибиторзащищенный ациламинопенициллин (пиперациллин), цефалоспорин 3b группы или карбапенем с аминогликозидом (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций B). Продолжительность лечения обычно составляет 7–14 дней (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций A), но иногда может быть увеличена до 21 дня (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций A) [8] (табл. 2).

Добиться полного излечения без рецидивов инфекции обычно невозможно до тех пор, пока не будут полностью устранены предрасполагающие факторы. Культуральное исследование мочи следует проводить через 5–9 дней после завершения терапии и затем еще через 4–6 нед. (степень рекомендаций B) [5].

К уропатогенным микроорганизмам, вызывающим более 90 % инфекций мочевыводящих путей, относятся бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а также *P.aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus.* В то же время такие микроорганизмы, как *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp., дифтероиды, лактобациллы, анаэробы, практически не вызывают эти инфекции, хотя также колонизуют прямую кишку, влагалище и кожу [9].

Следует подчеркнуть, что внебольничные инфекции мочевыводящих путей в амбулаторной практике и стационаре в подавляющем большинстве случаев вызываются одним микроорганизмом — кишечной палочкой, поэтому определяющими при выборе антибиотика являются его естественная активность в отношении *E.coli* и в некоторой степени уровень приобретенной резистентности в популяции. В то же время при госпитальных инфекциях возрастает значение других уропатогенных микроорганизмов с непредсказуемым уровнем резистентности (который определяется локальными эпидемиологическими данными) [2].

Таким образом, определяющим фактором возможности применения антибиотика при урогенитальных инфекциях является его активность в отношении доминирующих возбудителей.

Как следует из многоцентровых национальных и международных исследований, уже более 10 лет *P.aeruginosa* выступает в качестве одного из наиболее частых возбудителей госпитальных инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3]. Частота развития синегнойной инфекции во многом определяется нозологической структурой пациентов, тяжестью их исходного состояния, распространенностью инвазивных процедур, в частности числом больных, нуждающихся в длительной респираторной поддержке, катетеризации мочевого пузыря или проведении длительной инфузионной терапии.

Необходимость обсуждения проблемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных данным микроорганизмом, наряду с их высокой распространенностью, связана также с ростом его резистентности практически ко всем используемым в широкой практике антибиотикам, с трудностями эрадикации из тканей и высокой летальностью.

В отличие от подавляющего большинства представителей своего рода синегнойная палочка обладает многочисленными факторами вирулентности. Ее патогенность детерминирована способностью к инвазии и персистенции в тканях, а также к цитотоксическому эффекту и стимуляции генерализованной воспалительной реакции. Факторами, непосредственно влияющими на формирование локального и системного воспаления, являются липополисахарид, экзотоксин S, флагеллин, нитратредуктаза, пиоцианин, фосфолипаза C. Большинство из них инициируют секрецию ключевого провоспалительного медиатора — фактора некроза опухоли, а фосфолипаза способствует и либерации IL-1, IL-6, γ-интерферона из моноцитов, полиморфноядерных нейтрофилов и Т-лимфоцитов [4, 5]. У *P.aeruginosa*, как и у других грамотрицательных бактерий, описана система экскреции III типа (своеобразный «молекулярный шприц»), обеспечивающая выведение экзоэнзимов из внутренней среды бактериальной клетки и их транслокацию внутрь эукариотической клетки, непосредственно к мишеням. К веществам, выделяемым данной системой, у синегнойной палочки относятся экзотоксины (ExoS, ExoT, ExoY, ExoU) [6].

Таблица 1. Микроорганизмы, вызывающие различные виды инфекций мочевых путей, % [9]

Микроорганизм	Острый цистит	Острый пиелонефрит	ОИМП	Катетерассоциированные инфекции
E.coli	68	89	32	24
St.sapr.	8	0	1	0
Proteus	6	4	4	6
Klebsiella	4	4	5	8
Enterococci	3	0	22	7
Pseudomonas	0	0	20	9
Смешанные	3	5	10	11

Непосредственные внутриклеточные эффекты под действием экзотоксинов заключаются в ингибиции синтеза ДНК, стимуляции апоптоза, изменении клеточной формы, потере способности к локальной адгезии. Доказано, что секреция указанных экзотоксинов сопровождается снижением системного артериального давления и развитием септического шока. Популяции *P.aeruginosa* гетерогенны с позиций способности к синтезу и секреции факторов токсичности: различные штаммы этого микроорганизма обладают разной токсичностью [11]. По-видимому, на экспрессию факторов вирулентности оказывают влияние условия внешней среды и процесс индивидуального взаимодействия макроорганизма и бактерий, а также плотность популяции последних.

Одним из механизмов, обусловливающих экспрессию факторов вирулентности, является присущий синегнойной палочке феномен кооперативной чувствительности (quorum sensing). Его суть заключается в модификации физиологических функций бактерий при изменении их численности, в результате продукции внеклеточных сигнальных молекул (аутоиндукторов), их детекции и формирования ответной реакции нового качества. Под контролем данной системы находится синтез всех экзотоксинов, а также образование биопленки. Блокада механизмов реализации феномена кооперативной чувствительности у *P.aeruginosa* приводит к выраженному снижению вирулентности.

P.aeruginosa обладает способностью к неспецифической адгезии на имплантируемых устройствах (катетеры, эндотрахеальные трубки и др.). Наряду с этим присутствует и механизм специфической адгезии: молекулы, входящие в состав плазменных белков, являются адгезинами для микроорганизмов. Адгезия возрастает при нарушениях мукоцилиарного транспорта, развивающихся у подавляющего большинства пациентов ОРИТ, в послеоперационном или посттравматическом периодах, при острой сердечной и дыхательной недостаточности, любой дегидратации и во всех случаях проведения искусственной вентиляции легких. В дальнейшем микроколонии бактерий объединяются в сплошную биопленку, которая представляет собой несколько слоев микробных клеток, покрытых общим гликокаликсом (полимер полисахаридной природы). Подавляющее большинство клеток находится в состоянии покоя и характеризуется крайне низкой чувствительностью к воздействию антибиотиков. Периодически возникающие очаги спонтанного размножения являются источником выделения в окружающую среду свободных микробных клеток. Прежде всего данный процесс лежит в основе катетерассоциированных инфекций. Распространение по внеклеточным пространствам обеспечивают се-

Таблица 2. Активность антибиотиков разных классов против основных возбудителей урологических инфекций

Антибиотики	Грамотрицательные			Грамположительные	
	E.coli	Другие энтеробактерии	*P.aeruginosa*	*E.faecalis*	*S.saprophyticus*
Аминогликозиды					
— Гентамицин	+	+/–	+/–	+/–	+/–
— Тобрамицин	+	+/–	+/–	–	+/–
— Амикацин, нетилмицин	+	+	+	–	+/–
Макролиды	–	–	–	+/–	+
Линкозамиды	–	–	–	–	
Доксициклин	+	+/–	–	–	+/–
Хлорамфеникол	+	+/–	–	+/–	+/–
Ванкомицин	–	–	–	+	+
Линезолид	–	–	–	+	+
Рифампицин	–	–	–	+/–	+
Фузидиевая кислота	–	–	–	+/–	+
Фосфомицин	+	+	–	–	+/–
Нефторированные хинолоны	+	+	–	–	–
Фторхинолоны I поколения	+	+	+/–	+/–	+
Фторхинолоны II поколения	+	+	+/–	+	+
Нитрофураны	+	+/–	–	+/–	+
Ко-тримоксазол	+	+/–	–	–	+
Нитроксолин	+	+/–	–	–	–
Метронидазол	–	–	–	–	–

кретируемые белки, обладающие ферментативной активностью: протеазы, эластаза, липаза. При любой локализации первичного очага инфекции возможно развитие бактериемии, существенно ухудшающей прогноз болезни [13].

Главная проблема — высокий уровень резистентности *P.aeruginosa* к большинству доступных антибактериальных препаратов. Одним из препаратов, к которому чувствительна *P.aeruginosa,* является антибиотик группы аминогликозидов — тобрамицин.

Группа аминогликозидов объединяет родственные по химическому строению, антимикробному спектру, фармакокинетическим свойствам, характеру вызываемых ими побочных явлений антибиотики олигосахаридной (или псевдоолигосахаридной) природы. Общее название «аминогликозиды» обусловлено наличием в их молекуле аминосахаридов, соединенных гликозидной связью. Аминогликозиды характеризуются широким спектром антибактериального действия. Выделяют аминогликозиды I, II и III поколений. К аминогликозидам I поколения относят стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин. Внедрение в практику гентамицина (II поколение) связано с возникновением устойчивых штаммов микроорганизмов к аминогликозидам I поколения и высокой активностью этого препарата в отношении синегнойной палочки.

Аминогликозиды III поколения (тобрамицин, сизомицин, амикацин, дидезоксиканамицин B, нетилмицин и т.д.) созданы в то время, когда были раскрыты молекулярные механизмы резистентности, обнаружены и выделены специфические ферменты, инактивирующие данные антибиотики. Аминогликозиды II и III поколений отличают более высокая антибактериальная активность, более широкий спектр антимикробного действия, и они постепенно вытесняют препараты I поколения из традиционных областей их применения.

По степени убывания силы антимикробного действия аминогликозиды располагаются в следующем порядке: нетилмицин, изомицин, гентамицин, тобрамицин, неомицин, канамицин, мономицин.

Устойчивость к аминогликозидам у клинических штаммов микроорганизмов частично перекрестная. Стрептомицинустойчивые штаммы стафилококков и грамотрицательных микроорганизмов в большинстве случаев чувствительны ко всем другим аминогликозидам. Резистентные к канамицину возбудители чаще всего устойчивы к мономицину, но многие из них чувствительны к неомицину. Микроорганизмы, устойчивые к аминогликозидам I поколения, чувствительны к гентамицину и другим новым аминогликозидам. Однако гентамицинустойчивые штаммы зачастую резистентны к препаратам I поколения. Аминогликозиды III поколения активны в отношении микроорганизмов, устойчивых к гентамицину.

Резистентность микроорганизмов к аминогликозидам обусловлена их способностью продуцировать специфические ферменты, инактивирующие эти антибиотики. В настоящее время детально изучены и описаны три механизма энзиматической инактивации аминогликозидов: ацетилирование NH2-группы, аденилирование и фосфорилирование OH-группы.

Для всех аминогликозидов характерно избирательное нейро- и нефротоксическое действие, что определяет необходимость четкого обоснования показаний к их назначению, тщательного контроля концентрации в крови, почечной функции и снятия аудиограммы не реже одного раза в неделю. По степени снижения общей токсичности препараты можно расположить следующим образом: сизомицин, гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, неомицин, стрептомицин, мономицин, канамицин.

Тобрамицин (тобрацин, тобрамицетин, небцин, обрамицин) по спектру антимикробного действия аналогичен гентамицину. В отношении *P.aeruginosa* тобрамицин в 2–4 раза эффективнее гентамицина, но уступает ему в активности при действии на стафилококки, клебсиеллу, серрацию и протей [12].

Белками сыворотки крови тобрамицин не связывается. По основным фармакокинетическим характеристикам он похож на гентамицин. При внутримышечном введении хорошо всасывается. Пик концентрации тобрамицина в крови фиксируется через 30 мин — 1 ч. $T_{1/2}$ равен 2–2,5 ч. При повторных введениях препарата через 8 ч в дозах 25 и 50 мг или по 100 мг через 12 ч кумуляция его в организме не наблюдается. Дозу от 2 до 4–5 мг/кг массы тела вводят 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней.

При внутривенном введении тобрамицина его $T_{1/2}$ равен 1,5 ч. Пик концентрации при этом составляет не более 12 мкг/мл. Внутривенно капельно вводят 100 мг препарата в течение 1 ч, при этом концентрация его в крови достигает 5 мкг/мл. Через 2 ч после окончания инфузии концентрация снижается до 3,6 мкг/мл.

При нарушении функции почек выведение препарата замедляется, а концентрация его в крови возрастает. При клиренсе креатинина менее 2 мл/мин $T_{1/2}$ может составлять 56 ч, при 5–10 мл/мин — 20–36 ч. Тобрамицин хорошо проникает в большинство тканей, наибольшее количество его обнаруживается в почках, наименьшее — в тканях мозга. С почками выводится за сутки 90 % препарата в биологически активной форме. При приеме внутрь он не всасывается. При гемодиализе концентрация антибиотика в крови снижается в среднем на 50 %.

Показания к применению тобрамицина те же, что гентамицина. Антибиотик используется как резервный препарат в лечении инфекций, вызванных устойчивыми штаммами *P.aeruginosa*. При тяжелом течении инфекционного процесса и необходимости немедленного химиотерапевтического вмешательства тобрамицин в комбинации с β-лактамными

антибиотиками можно назначать до установления бактериологического диагноза и определения антибиотикограммы возбудителя [3].

Целью нашего исследования была оценка клинической и бактериологической эффективности, а также безопасности препарата Браксон (тобрамицин производства «Юрия-фарм», Украина) при лечении осложненных инфекций мочевых путей у 30 больных в комплексе с другими препаратами патогенетической и симптоматической терапии. Все больные были в возрасте от 18 до 78 лет, преобладали женщины (23 пациентки). В исследование не включали больных, имевших непереносимость аминогликозидов в анамнезе, хроническую почечную недостаточность, а также принимавших антибиотики в течение последнего месяца.

Препарат применялся внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в) капельно. Для в/м применения соответствующую дозу препарата вводили непосредственно из ампулы. При в/в введении раствор разводили в 100–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, вводили в течение 20–60 мин. Разовая доза у взрослых и детей старше 1 года — 1 мг/кг, суточная — 3 мг/кг, максимальная суточная доза — 5 мг/кг.

Посев мочи и антибиотикограмма выполнялись всем больным до приема препарата и после 7 суток его применения. Учитывались возбудители, выделенные из мочи в клинически значимых концентрациях (10 000 КОЕ/мл и выше). Также проводили общие анализы крови и мочи, определение уровня креатинина крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) и, по необходимости, компьютерную томографию.

Оценка эффективности лечения основывалась на изучении клинико-лабораторных и микробиологических показателей после 7 суток терапии. Основными клиническими и лабораторными параметрами, характеризующими активность воспалительного процесса, были боль, дизурия, наличие симптомов интоксикации (тахикардия, тошнота, рвота, сухость во рту), температурная реакция, озноб, лабораторные показатели (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитурия, уровень креатинина крови), УЗ-мониторинг почек.

Согласно данным табл. 3 у всех больных были установлены мочевые катетеры, что давало основание предполагать наличие у них госпитальной инфекции.

В результате микробиологического исследования у 30 больных с ОИМП микробный возбудитель выделен и идентифицирован у 25 (83,3 ± 7,0 %) из них. Анализ антибиотикограмм показал, что общее количество чувствительных к тобрамицину штаммов составило 86,7 %. Нечувствительными *in vitro* оказались по одному штамму *Enterobacter*, *Enterococcus* и *Pseudomonas.*

В табл. 4 и 5 представлены соответственно бактериологические и клинические результаты лечения. Выраженный положительный эффект при терапии препаратом Браксон имел место у 76,7 % больных.

На 2-е — 3-и сутки лечения температура тела снизилась до нормальной или субфебрильной, регрессировали озноб, боль в поясничной области и боковых участках живота, дизурия, симптомы интоксикации. Лабораторный контроль показал значительное улучшение общих анализов крови и мочи, а у отдельных больных — нормализацию показателей уже на 4-е сутки терапии. По результатам контрольного микробиологического исследования наблюдалась стерилизация мочи. При УЗ-мониторинге размеров почек и толщины почечной паренхимы на 7-е сутки зафиксирована положительная динамика с приближением этих показателей к норме (рис. 1). При удовлетворительном результате лечения у 13,3 % больных динамика клинико-лабораторных показателей была минимальной, отдельные симптомы заболевания, изменения лейкограммы, лейкоцитурия сохранялись на момент контрольного обследования. Наблюдалось снижение активности инфекционно-воспалительного процесса при наличии патологических изменений в общем анализе

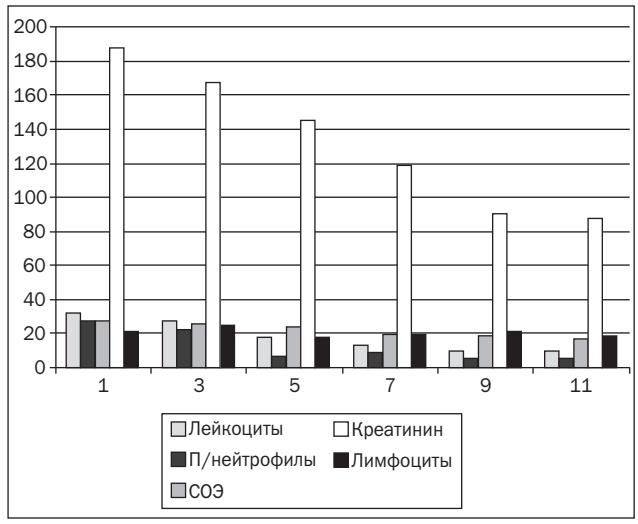


Рисунок 1. Динамика показателей крови у больных с ОИМП в процессе лечения препаратом Браксон

Таблица 3. Пациенты с ОИМП, которым проводилась терапия препаратом Браксон

Характеристика пациентов	Количество, абс.	Количество, %
Стентассоциированные инфекции	12	40
Катетерассоциированные инфекции у пациентов с ДГПЖ	10	33,3
Пациенты после эндоскопической литотрипсии с нефростомой	8	26,7

мочи. Отмечалась стерилизация мочи или замена условно-патогенного микроорганизма (рис. 2).

При неудовлетворительном результате лечения у 6,7 % больных сохранялась субфебрильная или фебрильная температура тела. По лабораторным и

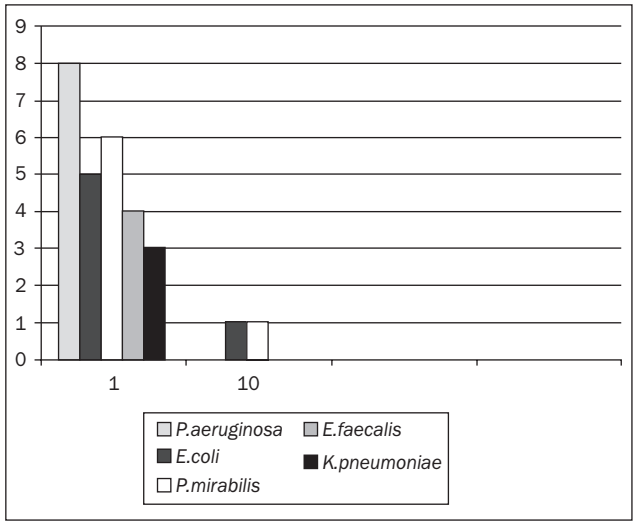


Рисунок 2. Бактериологическая эффективность лечения больных с ОИМП с применением препарата Браксон

бактериологическим критериям позитивная динамика также не зафиксирована.

Тошнота и рвота зафиксированы у 3 больных, что могло быть следствием интоксикации. Нет достаточных оснований рассматривать эти явления в качестве побочных эффектов. Незначительные диспепсия и головная боль не требовали отмены препарата. После коррекции диеты жалобы самостоятельно купировались. Клинически значимых изменений лабораторных показателей крови и мочи, связанных с приемом препарата, не наблюдалось. Очень важно, что не зафиксировано нефротоксических и ототоксических проявлений (табл. 6).

Подводя итог проведенного исследования, следует отметить, что применение препарата Браксон было эффективным у пациентов с осложненными инфекциями мочевых путей, обусловленными наличием мочевых катетеров и присоединением госпитальной инфекции. Некоторым больным до назначения препарата Браксон проводилась антибактериальная терапия, которая оказалась неэффективной. Использование препарата Браксон в условиях монотерапии позволило купировать воспалительный процесс у 93,3 % больных и добиться эрадикации возбудителя у 86,7 % пациентов при от-

Таблица 4. Бактериологическая эффективность лечения больных с ОИМП препаратом Браксон

Вид возбудителя	Количество штаммов	Бактериологический результат		
		Ликвидация возбудителя	Замена возбудителя	Сохранение возбудителя
Enterococcus faecalis	7	6	1	0
Staphylococcus spp.	9	7	1	1
Streptococcus spp.	3	3	0	0
E.coli	5	4	0	1
Klebsiella pneumoniae	3	2	1	0
Pseudomonas aeruginosa	4	4	0	0
Отсутствие роста	5	–	–	–
Всего возбудителя	31	26 (86,7 %)	3 (10,0 %)	2 (6,7 %)

Таблица 5. Клиническая эффективность лечения больных с ОИМП препаратом Браксон

Клинический результат	Количество больных, абс.	Количество больных, %
Хороший	21	70,0
Удовлетворительный	7	23,3
Неудовлетворительный	2	6,7
Всего	30	100,0

Таблица 6. Побочные эффекты препарата Браксон при комплексной терапии ОИМП

Побочные реакции	Количество больных, абс.	Количество больных, %
Нефротоксический эффект	0	0
Ототоксический эффект	0	0
Аллергическая реакция	0	0
Тошнота	2	6,7
Рвота	1	3,3

сутствии таких побочных эффектов, которые потребовали бы отмены препарата.

Выводы

1. При клинико-бактериологическом исследовании эффективности применения препарата Браксон у больных с осложненными инфекциями мочевых путей подтверждена целесообразность использования препарата у этой категории больных.

2. Результаты лабораторного исследования антимикробной активности препарата Браксон свидетельствуют о его высокой эффективности (86,7 %) в отношении большинства возбудителей ОИМП.

3. При применении препарата Браксон, наряду со значительной эффективностью у 93,3 % больных, продемонстрирован высокий уровень безопасности у подавляющего числа пациентов, что позволяет рекомендовать его при осложненных инфекциях мочевых путей в качестве монотерапии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Рецензенты: информация скрыта.

Список литературы

1. Grabe M., Bjerklund-Johansen T., Botto H., Naber K., Bishop M. Guidelines on urological infections. 2010: European Association of Urology.

2. Brown P.D. Antibiotic selection for urinary tract infection: new microbiologic consideration // Curr. Infect. Dis. Rep. 1999; 1: 384-387.

3. Nicolle L.E. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies // Am. J. Med. 2002; 113 (Suppl. 1A): 35S-44S.

4. Grude N., Tveten Y., Jenkins A., Kristiansen B.E. Uncomplicated urinary tract infections. Bacterial findings and efficacy of empirical antibacterial treatment // Scand. J. Prim. Health Care 2005; 23(2): 115-119.

5. Foxmann B., Barlow R., D'Arcy H. et al. Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs // Ann. Epid. 2000; 10: 509-515.

6. Wagenlehner F.M., Naber K.G. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future // Eur. Urol. 2006; 49(2): 235-244.

7. Williams D.H., Schaeffer A.J. Current concepts in urinary tract infections // Minerva Urol. Nephrol. 2004; 56(1): 15-31.

8. Tolkoff-Rubin N.E., Cotran R.S., Rubin R.H. Urinary tract infections, pyelonephritis, and reflux nephropathy // Brenner B.M., ed. The Kidney, sixth ed. W.B. Saunders, Philadelphia et al., 2000; 1449-1508.

9. Ramakrishnan K., Scheid D.C. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults // Am. J. Fam. Phys. 2005; 71(5): 933-941.

10. Lynch D.M. Cranberry for prevention of urinary tract infection // Am. Fam. Phys. 2004; 70(11): 2175-2177.

11. Dodd M.C., Stillman W.B. The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944; 82: 11-18.

12. Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos. Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios para la interpretación del antibiograma. MENSURA, Madrid, Spain. 2005.

13. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Влияние резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей на исходы антибактериальной терапии // Урология 2008; 4: с. 3-9.

Получено 13.10.15

Принята в печать 16.10.15

Нікітін О.Д.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ЕФЕКТИВНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ УСКЛАДНЕНИХ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Резюме. У статті наведені дані дослідження щодо клінічної та бактеріологічної ефективності та безпеки препарату Браксон (тобраміцин) при лікуванні ускладнених інфекцій сечових шляхів. Відповідно до отриманих результатів продемонстровано доцільність призначення цього антибактеріального препарату у хворих з ускладненими інфекціями сечових шляхів. Згідно з показниками лабораторних досліджень антимікробної активності препарату Браксон його ефективність становить 87 %. Також було відзначено високий рівень безпеки препарату Браксон (93,3 %). Це дозволяє рекомендувати застосування препарату Браксон при ускладнених інфекціях сечових шляхів як монотерапію.

Nikitin O.D.

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

EFFECTIVE ANTIBIOTIC THERAPY OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Summary. The article presents data from a study on the clinical and bacteriological efficacy and safety of Brakson (tobramycin) in the treatment of complicated urinary tract infections. The results demonstrated the feasibility of the administration of this antibacterial drug in patients with complicated urinary tract infections. According to laboratory tests of antimicrobial activity of Brakson, its efficiency is 87 %. Also a high level of safety of Brakson (93.3 %) has been shown. This allows us to recommend the use of Brakson in complicated urinary tract infections as monotherapy.

САМЫЙ АКТИВНЫЙ ИЗ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Против грамотрицательной резистентной флоры

Синергидный эффект с другими антибиотиками

Без ограничения по возрасту

ЮРІЯ-ФАРМ

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

UA/13224/01/01 від 02.09.2013

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения.
Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

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.** *Показання.* Артеріальна гіпертензія. Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки. *Протипоказання.* Підвищена чутливість до ксипаміду, до інших сульфонамідних дериватів або тіазидів чи до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки (прекома та *Coma hepaticum*); тяжка ниркова недостатність; гіпокаліємія, що не піддається лікуванню; тяжка гіпонатріємія; гіперкальціємія; гіповолемія; подагра; сладкова 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 80 мг. Не рекомендується підвищення дози понад 80 мг ксипаміду на день. **Побічні реакції.** *З боку центральної нервової системи та органів зору:* головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, незначне порушення зору, посилення існуючої короткозорості. *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 холецистит при існуючій жовчнокам'яній хворобі, жовтуха. *З боку шкіри:* алергічні реакції, підвищення потовиділення, анафілактичний шок. *Інші:* тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз; гіпомагніємія; гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніземія та гіпохлоремічний алкалоз. **Фармацевтичні характеристики.** *Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 10 мг:* жовті, круглі таблетки зі «сніп-таб» на одній стороні, практично без запаху; *таблетки по 20 мг:* білі круглі таблетки зі «сніп-таб» на одній стороні, практично без запаху; *таблетки по 40 мг:* світло-зелені, круглі таблетки зі «сніп-таб» на одній стороні, практично без запаху. **Р.п. МОЗ України №** UA/6557/01/01, UA/6557/01/02, UA/6557/01/03 від 15.04.2013 р. **Термін придатності.** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі +25 °С, в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці! **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 або 5, 10 блістерів 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.

WOERWAG PHARMA

Представництво компанії «**Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ**», Німеччина.
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

ПОЧКИ
НИРКИ

УДК 616.61-002.3-036.1

HUHLE G.[1], LESCHINGER M.I.[1], RIRZHATTPT A.[1], KLIT L.[2]
[1]Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany
[2]Центр внутренней медицины, Bad Mergentheim, Germany

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ КСИПАМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОТЕЧНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ НАЛИЧИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Резюме. *Одним из основных средств специфической терапии отеков, наряду с ограничением употребления в пищу поваренной соли и жидкости, являются диуретики. Диуретики оказывают свое действие путем блокирования транспортных белковых каналов в почках, гормональных рецепторов и ферментов, которые участвуют в реабсорбции натрия. Воздействуя на начальный отдел дистального канальца, ксипамид уменьшает реабсорбцию натрия независимо от скорости клубочковой фильтрации и не влияет на почечную гемодинамику. Пролонгированное действие препарата без феномена рикошета в течение 24 часов дает возможность использовать его при ограниченной функции почек, что особенно важно при лечении пациентов с сахарным диабетом (СД), у которых поражение почек обусловлено основным заболеванием. Целью исследования была проверка ранее подтвержденных научных выводов относительно эффективности и переносимости ксипамида при лечении отеков в условиях повседневной практики. Для анализа были взяты частичные материалы многоцентрового исследования больных с артериальной гипертензией, проведенного в Германии с участием 4093 пациентов. Среди них было 584 пациента с гипертонической болезнью (241 с СД и 343 без СД), которые дополнительно к основному лечению получали ксипамид в дозе от 40 мг в сутки и более. Наблюдение продолжалось в среднем в течение 8 недель. Пациенты зачислялись в группу, получавшую ксипамид, только после их согласия. В начале лечения, а также через 4 и 8 недель оценивались изменение массы тела пациентов и состояние отеков. Из общего числа больных, взятых в наблюдение (601 пациент), окончательному анализу подверглись данные о терапии 584 пациентов, что составило 97,2 %. Средняя продолжительность наблюдения составила 64 дня для пациентов с СД и 65 дней для больных без СД. У пациентов в обеих группах на фоне получения ксипамида в дополнение к основной терапии зафиксировано клинически значимое уменьшение массы тела на 2,8 ± 3,4 кг (у пациентов с СД) и на 2,6 ± 2,7 кг (у больных без СД). Наряду с уменьшением отеков у 428 пациентов отмечено снижение массы тела в среднем на 2,4 ± 2,3 кг (95% доверительный интервал –2,66; –2,22). Использование ксипамида в дозе 40 мг в сутки и более привело к значительному уменьшению отеков у пациентов обеих групп. В процессе наблюдения отмечена хорошая переносимость препарата. Всего было зафиксировано 5 нежелательных явлений у 0,7 % (4 из 584) пациентов. Зарегистрировано по одному случаю тошноты и рвоты, которые не были связаны с использованием ксипамида.*

В результате исследования был сделан вывод об эффективности ксипамида для лечения отечного синдрома и чрезвычайно хорошем профиле безопасности данного препарата.

Ключевые слова: *ксипамид, лечение отеков, масса тела, сахарный диабет, наблюдение при применении.*

Эффективность и переносимость сульфаниламидного диуретика ксипамида подтверждена в многочисленных исследованиях, проводимых в течение более 30 лет [4, 19]. Благодаря своему фармакологическому действию ксипамид признан эффективным препаратом для лечения отеков и артериальной гипертензии, а также тяжелой почечной недостаточности и рефрактерных сердечных отеков. Особое положение ксипамида среди диуретиков обусловлено тем, что, воздействуя только на начальный отдел дистального почечного канальца, он тем не менее проявляет свойства петлевых диуретиков [7]. Препарат достигает места воздействия с перитубулярной стороны и, в противоположность тиазидным диуретикам, не влияет на скорость клубочковой фильтрации. Ксипамид вызывает диурез пролонгированного действия без нарушения регуляции по цепи канальцево-гломерулярной обратной связи и развития эффекта рикошета [16]. Поэтому под влиянием ксипамида достигается высокое кумулятивное выведение натрия в течение 24 часов. Этим данный препарат резко отличается от классических петлевых диуретиков с заметным эффектом рикошета [16]. Не влияя на почечную гемодинамику и скорость клубочковой фильтрации, ксипамид является эффективным средством в том числе и в терминальной стадии почечной

недостаточности [14]. В связи с этим, кроме лечения артериальной гипертензии, он используется в качестве средства для специфической терапии отеков, обусловленных заболеваниями сердца и почек [9].

Ксипамид при отеках, обусловленных заболеваниями сердца

В рамках многокомпонентной антигипертензивной терапии особое значение имеет лечение кардиально обусловленных отеков в целях компенсации сердечной недостаточности [2]. Благодаря повышенному натрийурезу при назначении 40 мг ксипамида в сутки в течение нескольких дней обычно достигается достаточное уменьшение имеющихся отеков [1, 9]. Для дальнейшей длительной терапии в большинстве случаев используется поддерживающая доза 10–20 мг в сутки [3]. При лечении таких пациентов необходимо помнить, что благодаря обусловленной болезнью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы они имеют предрасположенность к гипокалиемии. Поскольку ксипамид может вызывать или усиливать гипокалиемию, следует учитывать связанную с этим опасность нарушений сердечного ритма.

При применении петлевых диуретиков вслед за быстрым и выраженным натрийуретическим эффектом следует затяжной эффект рикошета. У тиазидных диуретиков, воздействующих на дистальный участок канальца, в частности у ксипамида, этот эффект отсутствует, благодаря чему достигается эффективное повышение выведения из организма натрия и воды в течение длительного времени [17]. Так как ксипамид действует в начальном участке канальца, он может применяться при рефрактерных отеках, а также в комбинации с петлевыми диуретиками [18]. Длительная монотерапия последними приводит к компенсаторному усилению реабсорбции натрия в дистальном участке канальца, а благодаря последовательной блокаде реабсорбции натрия в петле нефрона и в дистальном участке канальца наступает не только сочетанное, но и потенцирующее действие [18]. По этой причине рекомендуется начинать такое комбинированное лечение с низких доз ксипамида (5–10 мг в день) и в зависимости от достигаемого эффекта в дальнейшем понижать дозировку петлевых диуретиков и/или повышать дозу ксипамида [5].

Ксипамид при отеках, обусловленных заболеваниями почек

При прогрессировании почечной недостаточности из-за ухудшающейся фильтрационной способности почек наступает уменьшение выведения жидкости и электролитов с развитием отеков [16]. Ксипамид достаточно выраженно тормозит реабсорбцию натрия даже при значительной степени снижения функции почек и вызывает, таким образом, заметное повышение диуреза и натрийуреза. Также при адекватной дозировке препарат компенсирует влияние уменьшенной фильтрационной способности на водно-электролитный баланс, не ухудшая гломерулярную функцию специфическим действием вещества [16]. Тиазидные диуретики, такие как гидрохлортиазид, при сниженной функции почек имеют терапевтическое ограничение, так как они влияют на механизм канальцево-гломерулярной обратной связи и снижают скорость клубочковой фильтрации (GFR). При использовании ксипамида снижения этого показателя не происходит [15]. Для лечения данной патологии ксипамид можно успешно комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистами кальция [16, 22]. Диуретический эффект ксипамида в дозировке 40 мг был исследован у пациентов с различной степенью нарушения функции почек [14, 16]. Увеличение экскреции натрия происходило пропорционально сохраненной скорости клубочковой фильтрации, причем ксипамид оставался эффективным вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности [14].

Наблюдения в процессе длительной терапии показали, что для достижения эффекта (исчезновение отеков, стабильность массы тела) требуется, как правило, 40–60 мг ксипамида в сутки для пациентов со значением показателя креатинина в сыворотке крови от 2 до 3 мг/дл и 60–80 мг — при уровне креатинина выше 3 мг/дл. Ксипамид проявляет выраженное диуретическое действие даже у пациентов со значительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 10 мл/мин) [16]. Эффективность ксипамида при почечной недостаточности предположительно обусловлена, с одной стороны, гиперрезорбцией хлорида натрия в дистальном участке канальца, которую следует рассматривать как патофизиологическое приспособление, еще более усиливаемое длительным приемом петлевых диуретиков [21], а с другой стороны — перитубулярной кинетикой вещества. У большинства диуретиков экскреция действующего вещества в канальцевую жидкость в проксимальной части является непременным условием для достижения цели. При тяжелой почечной недостаточности из-за накопления конечных продуктов катаболизма и конкурентного торможения экскреции в проксимальной части происходит снижение эффективности препарата, которую можно усилить только соответствующим увеличением дозировки [18]. Ксипамид же, напротив, достигает точки своего действия с перитубулярной стороны, поэтому уменьшение его экскреции в проксимальной части вряд ли может повлиять на его действие, как это было показано

в экспериментах на животных с использованием пробенецида [8]. Этот факт, возможно, объясняет то, что даже при терминальной почечной недостаточности за счет применения 80 мг ксипамида в день можно достичь максимального диуреза.

У пациентов с почечной недостаточностью ренальная экскреция ксипамида ограничена в зависимости от степени нарушения функции почек [14]. Однако, так как ксипамид выводится почками только частично, время полувыведения у пациентов с почечной недостаточностью увеличивается всего на 2 часа и клинически значимого накопления вещества в организме не происходит [14]. Ксипамид имеет очень умеренную способность к диализу [12].

Переносимость ксипамида

Проведено три когортных исследования с использованием 10, 20 и 40 мг ксипамида у пациентов с артериальной гипертензией и отеками, с сохраненной функцией почек и страдающих почечной недостаточностью. Побочные действия составляли 4,8, 2,3 и 1,3 % соответственно. Эти низкие значения указывают на хорошую переносимость ксипамида. Наиболее частые нежелательные явления, зарегистрированные в рамках указанных наблюдений, либо имели неспе-цифический характер, например желудочно-кишечные расстройства, либо были реакциями на увеличение диуреза или на снижение артериального давления, т.е. представляли собой типичные побочные эффекты применения диуретиков. Среди нежелательных явлений, вызванных диуретиками, можно назвать следующие симптомы: головокружение, гипотония, головные боли, судороги икроножных мышц, повышенная утомляемость, синусовая тахикардия, нарушения сна, сухость во рту и жажда.

Кроме этого, вследствие увеличенного выделения жидкости и электролитов при лечении ксипамидом могут наступать изменения водно-электролитного баланса. Вначале это может проявляться ортостатической гипотонией, снижением уровня электролитов крови и увеличением содержания мочевой кислоты, обусловленным повышенной проксимально-тубулярной реабсорбцией. Затем в связи с компенсаторным понижением скорости клубочковой фильтрации содержание креатинина и мочевины в сыворотке повышается [10, 23], а также повышается риск тромбозов и эмболий [10].

Наиболее частым электролитным нарушением, которое наблюдается при применении ксипамида, является гипокалиемия. Она может оставаться асимптомной или проявляться судорогами икроножных мышц, нарушениями сердечного ритма и мышечной слабостью [10, 23]. Также с характерными симптомами или без них могут развиваться гипонатриемия, гипомагниемия или гипохлоремический алкалоз. Электролитные нарушения могут стать причиной нарушения зрения. Кроме того, у предрасположенных к этому пациентов возможны нарушения углеводного и липидного обмена [11].

С учетом этой информации было проведено настоящее исследование. Аналоги тиазидных диуретиков, к которым относится ксипамид, в длительной терапии наиболее часто применяются в комбинации с другими препаратами. Ксипамид, ввиду его особых свойств, предлагается для широкого применения. Он может использоваться даже при терминальной почечной недостаточности и ввиду своего выраженного и длительного диуретического эффекта часто назначается для лечения отеков. У здоровых людей заметное увеличение выведения воды и электролитов может отмечаться уже при назначении ксипамида в минимальной дозе 5 мг в сутки [20]. Начиная с 40 мг у здоровых субъектов достигается феномен площадки, в то время как у пациентов с отеками или с тяжелой почечной недостаточностью при увеличении дозы ксипамида до 80 мг в день диуретическое действие продолжает возрастать [8, 16].

Методы

В рамках данного когортного исследования были задействованы в общей сложности 853 врача (специалисты по общей медицине, терапевты, эндокринологи) и наблюдались 4093 пациента. Анализ эффективности применения ксипамида для лечения отеков проводился на основании данных подгруппы пациентов, которые получали в качестве начальной дозы не менее 40 мг препарата. Исследовались состояние отеков, изменение массы тела и переносимость ксипамида.

Отбор пациентов

В настоящем исследовании участвовали взрослые пациенты мужского и женского пола с эссенциальной артериальной гипертензией, которые ранее не лечились ксипамидом Для включения в группу отбирались пациенты, у которых, по оценке врача, не был достигнут достаточный антигипертензивный или диуретический эффект от приема ранее назначавшихся медикаментов, в связи с чем принималось решение об использовании ксипамида в качестве дополнительной терапии.

Данные больных с наличием СД и без него рассматривались отдельно.

Из группы наблюдения исключались пациенты, получавшие ксипамид ранее, а также имеющие противопоказания к его применению. По возрастным критериям ограничений не было.

План наблюдения

До начала лечения, а также во время промежуточного и заключительного обследования через

4 и 8 недель терапии соответственно фиксировались назначенное антигипертензивное лечение, дозировка ксипамида и других используемых препаратов, а также изменение массы тела и состояние отеков.

При начальном обследовании учитывались возраст, пол, масса тела, рост, курение, употребление алкоголя, наличие диабета (с указанием используемых антидиабетических препаратов), наличие сердечной недостаточности (с указанием сердечных заболеваний по классификации NYHA), семейный анамнез (известные сердечно-сосудистые заболевания, диабет), а также предшествующее антигипертензивное лечение пациентов. Эти факторы оказывают существенное влияние на возникновение артериальной гипертензии и ее течение.

Кроме того, при начальном обследовании проводился опрос относительно всех параметров, которые требуются для стратификации рисков согласно директивам ВОЗ (WHO) по изолированной систолической артериальной гипертензии (ISH). При этом пациентам задавали вопросы, которые позволяли выяснить наличие или отсутствие у них различных факторов риска. При оценке определялась степень артериальной гипертензии: умеренная, средней тяжести или тяжелая; изолированная систолическая артериальная гипертензия. Также оценивалась стратификация факторов риска (легкий, средний, высокий или очень высокий общий сердечно-сосудистый риск). Дополнительно фиксировались все нежелательные события.

Статистика

В оценку вошли только данные, зафиксированные в течение периода наблюдения в трех точках, то есть в момент начального, промежуточного и завершающего обследования (T1, T2, T3). Пациенты, у которых информация о каких-либо из указанных параметров отсутствовала, не учитывались в таблице результатов. Для подведения итогов использовалась описательная статистика с применением критерия Стьюдента и критерия рангов Уилкоксона. Значения $p < 0,05$ расценивались как статистически значимые. Для изменения систолического и диастолического артериального давления, а также частоты пульса рассчитывались двусторонние 95% доверительные интервалы.

Результаты

В исследовании принимали участие 853 врача (специалисты по общей медицине, терапевты, эндокринологи) и 4093 пациента. Из общего числа пациентов была идентифицирована подгруппа, включающая 601 пациента, которым для начальной фазы лечения отеков был назначен ксипамид в дозировке не менее 40 мг в сутки. При заключительном обследовании подлежали оценке в общей сложности 584 пациента (97,2 %), 17 пациентов не были учтены в анализе в связи с ретроспективно зафиксированными данными. Продолжительность наблюдения составила у больных с СД и без него в среднем 64 и 65 дней соответственно. В общей сложности у 14 пациентов (5 с СД и 9 без него) наблюдение было закончено досрочно. У 3 пациентов — в связи с невозможностью дельнейшего наблюдения из-за утраты связи с ними, у 1 пациента — в связи с нежелательным событием, у 5 пациентов — в связи с изменением назначенного лечения и у 4 больных — по другим причинам либо беспричинно.

Демографические данные и основные заболевания

Из 584 пациентов в возрасте от 26 до 85 лет, данные которых оценивались, 43,8 % были мужского пола. Средний возраст в группе составил 67,5 года (пациентов с СД — 68,3 года, больных без СД — 67 лет), средний рост — 168,8 см (у пациентов с СД — 167,4 см, у больных без СД — 169,8 см), средняя масса тела составляла 84,4 кг (у пациентов с СД — 87,6 кг, у больных без СД — 82,1 кг). Обобщение демографических данных представлено в табл. 1. Анамнез пациентов и их основные и сопутствующие заболевания приведены в табл. 2. Более чем у половины пациентов диагностирована сердечная недостаточность, которая наиболее часто отно-

Таблица 1. Демографические данные участвующих в исследовании пациентов к началу исследования (пациенты с СД, n = 241, пациенты без СД, n = 343)

Показатель	Больные с СД				Больные без СД				Все пациенты			
	n	Среднее арифм. значение	Среднекв. отклонение	Среднее значение распред.	n	Среднее арифм. значение	Среднекв. отклонение	Среднее значение распред.	n	Среднее арифм. значение	Среднекв. отклонение	Среднее значение распред.
Возраст (лет)	239	68,3	11,0	69,0	343	67,0	13,5	66,0	582	67,5	12,4	68,0
Рост (см)	236	167,4	7,7	168,0	342	169,8	10,2	170,0	578	168,8	9,4	169,0
Масса (кг)	240	87,6	18,7	86,0	335	82,0	14,8	81,0	575	84,4	16,8	83,0

Примечание: пациенты с частично отсутствующими данными в таблице не учтены.

силась к классу II по NYHA. Распределение сердечной недостаточности среди пациентов обеих групп было однородным.

Назначение антигипертензивных лекарственных препаратов

В качестве антигипертензивного лечения в обеих группах пациентов наиболее часто назначались иАПФ: до 65,1 % у пациентов с СД и 54,5 % у больных, не страдающих СД. Кроме того, использовались бета-блокаторы (45,6 % больных с СД и 39,4 % пациентов без СД), диуретики (50,2 % пациентов с СД и 31,2 % пациентов без СД) и антагонисты кальция (30,7 % больных с СД и 25,1 % больных без СД). Все пациенты получали ксипамид в качестве дополнительной терапии. Как и в начале исследования, во время фазы наблюдения чаще всего применялись иАПФ (у 63,9 % больных с СД и 54,8 % больных без СД) в сочетании с бета-блокаторами (у 44,8 % больных с СД и 39,4 % больных без СД), диуретиками (у 27,0 % больных с СД и 14,3 % пациентов без СД) и антагонистами кальция (у 32,4 % больных с СД и 24,2 % больных без СД). Корректировалось только назначение диуретиков, которые применялись в значительно меньших дозировках, чем в начале исследования, остальное сопутствующее медикаментозное лечение в течение 8 недель наблюдения изменялось несущественно.

Масса тела, индекс массы тела и состояние отеков

При анализе динамики массы тела через 8 недель после начала лечения (Т3) установлено, что пациенты потеряли в среднем 2,7 ± 3,0 кг. По-

Таблица 2. Анамнез пациентов и другие факторы (пациенты с СД, n = 241; без СД, n = 343)

Показатель		Больные с СД		Больные без СД		Все пациенты	
		n	%	n	%	n	%
Курильщики	Не определено	1	–	1	–	2	–
	Да	31	12,9	78	22,8	109	18,7
	Нет	209	87,1	264	77,2	473	81,3
Печеночная недостаточность	Не определено	3	–	1		4	–
	Да	19	7,9	17	5,0	36	6,2
	Нет	222	92,1	325	95,0	547	93,8
Сердечная недостаточность	Не определено	–	–	1	–	1	–
	Да	155	64,3	163	47,7	318	54,5
	Нет	86	35,7	179	52,3	265	45,5
Класс по схеме NYHA	Не определено	1	–	1	–	2	–
	I	26	16,9	27	16,7	53	16,8
	II	72	46,8	84	51,9	156	49,4
	III	51	33,1	46	28,4	97	30,7
	IV	5	3,2	3	3,1	10	3,2
Почечная недостаточность	Не определено	–	–	1	–	1	–
	Да	57	23,7	34	9,9	91	15,6
	Нет	184	76,3	308	90,1	492	84,4
Заболевание вен	Не определено	–	–	1	–	1	–
	Да	65	27,0	87	25,4	152	26,1
	Нет	176	73,0	255	74,6	431	73,9
Тип диабета	1	14	5,8	–	–	–	–
	2	226	94,2	–	–	–	–
Нейропатия	Да	96	40,2	–	–	–	–
	Нет	135	56,5	–	–	–	–
	Неизвестна	8	3,3	–	–	–	–
Ретинопатия	Да	55	23,4	–	–	–	–
	Нет	166	70,6	–	–	–	–
	Неизвестна	14	6,0	–	–	–	–

теря массы была почти одинаковая у лиц с СД (2,8 ± 3,4 кг) и у пациентов без СД (2,6 ± 2,7 кг). Пропорционально изменению массы тела происходило также заметное уменьшение среднего индекса массы тела (ИМТ) на 0,9 ± 1,1 кг/м^2 от начала наблюдений до завершающего наблюдения (Т1-Т3). И здесь также изменение ИМТ у пациентов с СД (1,0 ± 1,2 кг/м^2) и у больных без СД (0,9 ± 1,0 кг/м^2) оказалось почти одинаковым.

Состояние отеков и динамика массы тела отображены в табл. 3. В начале наблюдения у 69 пациентов отеки отсутствовали. Во время заключительного обследования через 8 недель выраженность отеков у них не изменилась. У 108 пациентов в начале лечения отеки были выражены незначительно, у 82 из них к концу периода наблюдения было зафиксировано полное исчезновение отеков. Из 259 пациентов с умеренными отеками в начальной стадии исследования у 152 в конце 8-недельного периода отеки также исчезли полностью, а у 96 пациентов уменьшились до незначительной степени. Из 129 больных с тяжелыми отеками вначале у 35 состояние улучшилось до полного отсутствия отеков, у 51 пациента — до незначительной, а у 35 — до умеренной степени выраженности отеков. Лишь у 8 пациентов состояние отеков осталось без изменений. Это распределение было сходным в обеих группах пациентов.

Уменьшение массы тела во всех исследованных подгруппах было статистически значимым с $p < 0,01$. Лечение было эффективным как в группе пациентов с СД, так и у больных, у которых диагноз СД отсутствовал. Обе группы различались между собой статистически незначимо. Как отражено в табл. 3, у всех пациентов произошло заметное уменьшение массы тела и индекса массы тела в соответствии со степенью тяжести исходных отеков. Как и предполагалось, у пациентов с тяжелыми отеками имела место наибольшая потеря массы тела.

В то время как масса тела учитывалась количественно, классификация состояния отеков в моменты времени Т1, Т2 и Т3 производилась качественно по следующей градации: отсутствие отека, незначительный отек, умеренный отек и тяжелый отек. Далее была исследована взаимосвязь между уменьшением массы тела и состоянием отеков. Результаты отображены в табл. 3 и на рис. 1 и 2. У 428 пациентов с уменьшением отеков наблюдалось также уменьшение массы тела в

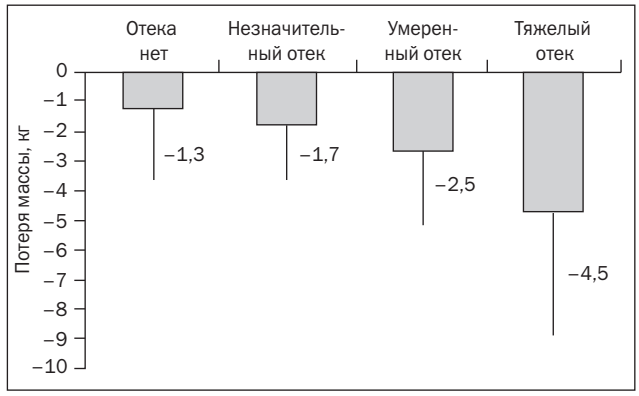


Рисунок 1. Уменьшение массы тела от момента Т1 до момента Т3 (после 8 недель лечения ксипамидом) у всех пациентов в зависимости от состояния отеков

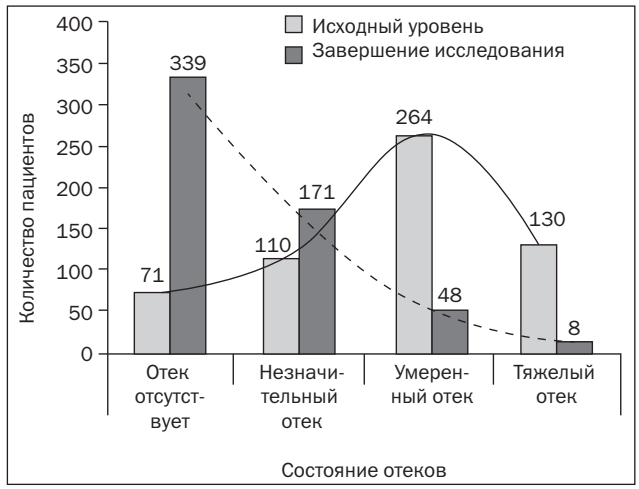


Рисунок 2. Изменение состояния отеков от момента Т1 до момента Т3 (после 8 недель лечения ксипамидом). Пациенты, данные которых частично отсутствуют и дозировки у которых выходили за пределы указанных значений, не учтены

Таблица 3. Состояние отеков и изменение массы тела (диабетики, n = 241; больные без СД, n = 343)

Состояние отеков в момент Т1	Изменение от Т1 до Т3	Больные СД	Больные без СД	Все пациенты
Нет отеков	Масса тела (кг)	−1,6 ± 2,4	−1,2 ± 2,4	−1,3 ± 2,3
	Индекс массы тела (кг/м^2)	−0,5 ± 0,7	−0,4 ± 0,7	−0,4 ± 0,7
Небольшой отек	Масса тела (кг)	−1,5 ± 2,0	−1,9 ± 1,7	−1,7 ± 1,8
	Индекс массы тела (кг/м^2)	−0,5 ± 0,7	−0,7 ± 0,6	−0,6 ± 0,7
Умеренный отек	Масса тела (кг)	−2,6 ± 2,9	−2,5 ± 2,1	−2,5 ± 2,5
	Индекс массы тела (кг/м^2)	−0,9 ± 1,2	−0,9 ± 0,9	−0,9 ± 1,0
Тяжелый отек	Масса тела (кг)	−4,8 ± 4,6	−4,3 ± 3,6	−4,5 ± 4,1
	Индекс массы тела (кг/м^2)	−1,7 ± 1,6	−1,5 ± 1,2	−1,6 ± 1,4

Таблица 4. Дозировка и изменение состояния отека (больные с СД, n = 241; больные без СД, n = 343)

Дозировка к моменту Т3	Изменение отека от момента Т1 к моменту Т3	Больные с СД		Больные без СД		Все пациенты	
		n	%	n	%	n	%
10–20 мг	Отек уменьшен	43	93,5	93	88,6	136	90,1
	Без изменения	3	6,5	12	11,4	15	9,9
	Состояние отека ухудшено	–	–	–	–	–	–
40–80 мг	Отек уменьшен	142	77,2	168	75,7	310	76,4
	Без изменения	40	21,7	54	24,3	94	23,2
	Состояние отека ухудшено	2	1–1	–	–	2	0,5

Примечание: пациенты, данные которых частично отсутствуют и дозировки у которых выходили за пределы указанных значений, в таблице не учтены.

среднем на 2,4 ± 3,2 кг (95% доверительный интервал –2,66; –2,22). У 234 пациентов без изменения степени выраженности отека наблюдалось уменьшение массы тела в среднем на 1,6 ± 2,5 кг (95% доверительный интервал –1,77; –1,44). Ухудшение состояния отека было отмечено всего у 4 пациентов, у которых одновременно наблюдалось увеличение массы тела на 0,5 ± 4,0 кг (95% доверительный интервал –3,46; 4,46). Рис. 1 отображает связь между уменьшением массы тела и состоянием отеков к началу лечения ксипамидом. У всех групп пациентов происходило уменьшение массы тела. Наиболее выраженное снижение массы тела отмечалось у пациентов с наибольшей степенью отечности. На рис. 2 графически изображено изменение выраженности отека. Обнаруживается заметное уменьшение степени тяжести отеков во всех группах, проходивших лечение. В общей сложности у 151 пациента доза ксипамида была уменьшена до 10–20 мг. В среднем уменьшение отечности отмечено более чем у 90 % пациентов этой группы (табл. 4). К концу наблюдения дозу ксипамида не менее 40 мг получали в общей сложности 406 больных. У 76,4 % этой группы состояние отеков на фоне лечения ксипамидом улучшилось (табл. 4).

Переносимость

Во время исследования были отмечены всего 5 случаев нежелательных событий у 4 из 584 пациентов, что составило 0,7 %. Одно из них наблюдалось у пациента с СД и 4 — у больных без диагноза СД. Эти события встречались по одному разу (у 0,2 % пациентов): артериальная окклюзия, гастроэнтерит, гипертонический криз, тошнота и рвота. Связь тошноты и рвоты с лечением ксипамидом установлена не была. Новые, неизвестные ранее побочные действия ксипамида не наблюдались. Тяжелые нежелательные события возникли в двух случаях (у 0,3 % пациентов): атриовентрикулярная блокада у пациента с СД и гипертонический криз у больного, не страдающего СД. Развитие этих тяжелых состояний не было связано лечащим врачом с применением ксипамида. Смертельных случаев не наблюдалось.

Обсуждение

Диуретики необходимы при лечении отечного синдрома, обусловленного почечной, сердечной или печеночной недостаточностью [13]. Настоящее исследование с анализом по подгруппам в общей сложности 584 пациентов-гипертоников показывает, что ксипамид при применении его в обычной дозе демонстрирует высокую эффективность в отношении отеков и снижения связанной с ними массы тела, а также великолепную переносимость. Это исследование не было плацебо-контролируемым, поэтому в анализе вывод об эффективности ксипамида делался на основании изменений по сравнению с исходным обследованием. Как и планировалось, лечение ксипамидом проводилось в сочетании с другими лекарственными средствами. 65 % лиц с СД и 54 % больных без СД дополнительно назначались иАПФ. Кроме того, применялись бета-блокаторы и антагонисты кальция. Другие диуретики назначались лишь 27 % пациентов с СД и 14,3 % больных без диабета. Все пациенты после исходного обследования получали ксипамид в качестве дополнительной терапии. Как и в клинической практике, эффективность терапии диуретиками отеков различного генеза оценивалась преимущественно по изменению массы тела [6], оценка состояния отеков проводилась по критериям: отсутствие отека, незначительный отек, умеренный отек и тяжелый отек. В рамках восьминедельного исследования после начального лечения ксипамидом в дозе не менее 40 мг отечность и масса тела у пациентов заметно снижались. Эффективность терапии у больных с СД и без него в течение периода наблюдения оказалась сходной. У 151 из 584 больных в ходе лечения доза ксипамида была

снижена до 10–20 мг в день. Эффективность терапии отеков у этих пациентов составила 90 %. У 76 % пациентов при длительной терапии ксипамидом в дозировке не менее 40 мг в день было отмечено уменьшение отеков.

В заключительной общей оценке данных исследования высокая эффективность препарата в лечении отеков у 76–90 % пациентов при очень низкой доле нежелательных событий (0,7 %) и очень малой доле прекращения лечения (всего 2,2 %) в течение периода наблюдения свидетельствует о высоком профиле эффективности и безо-пасности ксипамида.

Список литературы

l. Acosta-Barrios T., Reyes A.J., Leary W.P., van der Byl K. Effects of xipamide in hypertensive patients with cardiac insuffiency: a clinical appraisal // Curr. Therap. Res. — 1983. — 13. — 855-859.

2. Bacb B. et al. Rekompensarion bei chronischer Linksherzinsutfizienz durch Zusaemodikation von Xipamid // Z. Allg. Med. — 1992. — 68. — 918-920.

3. Castro M. Xipamide (Diurexan®) in esseutial hypertension: a 24-month stady // Curr. Med. Res. Opin. — 1980. — 6. — 416-422.

4. Dies R. Die Monotherapie der arteriellen Hypertonie mit Xipamid // Therapiewoche. — 1981. — 3. — 5783-5785.

5. Fischer R., Lenhartz A. Ertahrungen mit einem neuen Diuretikunl // Med. Weit. — 1970. — 7. — 270-273.

6. Flasch Cl., Dics R. Die Behandlung des kardialen Ödems mir der neuel Diuretikakombination Neotri® // Therapiewoche. — 1982. — 5005-5016.

7. Grevea J., Farjum A. Characterization of the renal effects of xipamide in rats // Puschert I.B., Greenberg A. (eds). Diuretics III Chemistry, pharmacology, and clinical applications. — New-York; Amsterdam; London: Elsevier Science Publishiug, 1990. — P. 339-343.

8. Greven J. Microperfusion studies on the tubular reabsorption of Xipamide // Puschett J.B., Creenberg A. (eds). Diuretics III: Cbemistry, pharmacology and clinical applications. — New-York; Amsterdam; London: Elsevier Science Publishiug, 1990. — P. 339-343.

9. Grohmann H.W. Diuretika-Thempie des kardialen Ödems und der arrteriellen Hypertonie // Phalmakother. — 1979. — 2. — 21-24.

10. Heimsoth V.H. Studies covering combined treatmeats with xipamide. Results of a long-term antihypertensive treatment // Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. — 1977. — 15. — 260-256.

11. Heimsoth V.H., Graffe Achelis C. Lipid metabolism disorders caused by saluretics // Verh. Disch. Ges. Inn. Med. — 1977. — 15. — 260-266.

l2. Hempelmann F.W., Dieker P. Untersuchungen mit. Xipamid. Teil II. Pharmacoinetik beim Menschen, Arzneimittelorsch // Drug. Res. — 1977. — 27. — 2143-2151.

13. Levne N., Veiel C.I., Eriey C.M., Risler T. Ecruelle Diuretikatherapie // Internist. Berl. — 2000.— 41. — 768-775.

14. Knauf H. Mutschier E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics; of xipamide patients with normal end impaired idney function // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1984. — 26. — 513-520.

15. Knauf H., Wenk E., Scholmerich J., Goerg J., Gerok W., Leser H.G., Mutschler E. Prediction of diuretic mobilization of irrhotic ascites by pretrertment fractioal sodium excretion // Klin. Wschr. — 1990. — 8. — 545-551.

16. Kult J., Larrat V. Xipamid bei chronihem Nierenversagen: Therapeutische irfahrungen // Nieren- und Hochdruckrankheiren. — 1995.— 24. — 1-11.

17. Kult J., Menzer T. Aquipocente perorale linmalgabe verschiedener Diuretika // Klinikarzt. — 2000. — 2 (29). — 15-19.

18. Kult J., Ruppel G. Kombinationstherpaie lurchbricht Scbleifendiuretika-Resistenz // Klinikarzt. — 2000. — 3 (29). — 2-7.

19. Pasquel R., Wright Tribble P., Simon A. Hypotensive effects of xipamide in essential hypertension. Crossover comparison with hydrochlorothiazide // J. Clin. Pharmacol. — 1981. — 21. —316-322.

20. Reyes A., Leary W.P. 24-hour urine volune, urinary electrolyte ouiputs and plasma potassium concentration as functions of xipamide dose // Curr. Therap. Res. — 1981. — 19. — 120-125.

21. Ritz E. Kombinationstherapie mit Diuretika bei terminaler Niereninsuffizienz. 18 Nephrologisches Seminar. — Heidelberg, 1994.

22. Steffgen J., Müller G.A. Diuretika bei Herzinsuffizienz // Internist. (Berl.). — 1998. — 39. — 320-327.

23. Weber J.C.P., Bird H., Cosh J., Davies P.S., Dixon Ast.J., Lister J., Petts H.V., Prjchard B.N.C., Raftery E.B. Once daily treatmeat of mild to moderate hypertension with xipamide: a controlled study // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1977. — 4. — 283-288.

Впервые опубликовано в журнале «Перфузион», 2003, № 16

Huhle G.[1], Leschinger M.I.[1], Rirzhattpt A.[1], Klit L.[2]
[1]Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany
[2]Центр внутрішньої медицини, Bad Mergentheim, Germany

ДОКАЗИ ЕФЕКТИВНОСТІ КСИПАМІДУ ПРИ ЛІКУВАННІ НАБРЯКОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПРИ НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Резюме. Одним з основних засобів специфічної терапії набряків, поряд з обмеженням уживання в їжу кухонної солі й рідини, є діуретики. Діуретики діють шляхом блокування транспортних білкових каналів у нирках, гормональних рецепторів і ферментів, що беруть участь у реабсорбції натрію. Впливаючи на початковий відділ дистального канальця, ксипамід зменшує реабсорбцію натрію незалежно від швидкості клубочкової фільтрації і не впливає на ниркову гемодинаміку. Пролонгована дія препарату без феномена рикошету протягом 24 годин дає можливість використовувати його при обмеженій функції нирок, що особливо важливо при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), у яких ураження нирок обумовлено основним захворюванням. Метою дослідження була перевірка раніше підтверджених наукових висновків щодо ефективності та переносимості ксипаміду при лікуванні набряків в умовах повсякденної практики. Для аналізу були взяті часткові матеріали багатоцентрового дослідження хворих з артеріальною гіпертензією, проведеного в Німеччині за участю 4093 пацієнтів. Серед них було 584 пацієнта з гіпертонічною хворобою (241 з ЦД і 343 без ЦД), які додатково до основного лікування отримували ксипамід у дозі від 40 мг на добу і більше. Спостереження тривало в середньому протягом 8 тижнів. Пацієнти зараховувалися до групи, що отримувала ксипамід, лише після їх згоди. На початку лікування, а також через 4 і 8 тижнів оцінювалися зміна маси тіла пацієнтів і стан набряків. Із загального числа хворих, узятих до спостереження (601 пацієнт), остаточному аналізу піддалися дані про терапію 584 пацієнтів, що склало 97,2 %. Середня тривалість спостереження становила 64 дні для пацієнтів із ЦД і 65 днів для хворих без ЦД. У пацієнтів в обох групах на фоні отримання ксипаміду на додаток до основної терапії зафіксовано клінічно значиме зменшення маси тіла на 2,8 ± 3,4 кг (у пацієнтів із ЦД) і на 2,6 ± 2,7 кг

(у хворих без ЦД). Поряд зі зменшенням набряків у 428 пацієнтів відзначене зниження маси тіла в середньому на 2,4 ± 2,3 кг (95% довірчий інтервал –2,66; –2,22). Використання ксипаміду в дозі 40 мг на добу і більше призвело до значного зменшення набряків у пацієнтів обох груп. У процесі спостереження відмічена добра переносимість препарату. Усього було зафіксовано 5 небажаних явищ у 0,7 % (4 з 584) пацієнтів. Зареєстровано по одному випадку нудоти і блювання, що не були пов'язані з використанням ксипаміду.

У результаті дослідження було зроблено висновок про ефективність ксипаміду для лікування набрякового синдрому і надзвичайно хороший профіль безпеки даного препарату.

Ключові слова: ксипамід, лікування набряків, маса тіла, цукровий діабет, спостереження при застосуванні.

Huhle G.[1], Leschinger M.I.[1], Ritzhaupt A.[1], Kult J.[2]
[1]Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany
[2]Center of Internal Medicine, Bad Mergentheim, Germany

EVIDENCE OF XIPAMIDE EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF EDEMA SYNDROME IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OR WITHOUT DIABETES MELLITUS

Summary. Besides saline and fluid restriction, diuretics are the main means for specific edema therapy. Diuretics act by inhibiting renal protein-transport channels, hormone receptors, and enzymes, which are involved in the reabsorption of sodium. Xipamide acts on the predistal tubule by inhibiting sodium reabsorption, independent of the glomerular filtration rate and without influencing renal hemodynamics. The delayed effect without rebound effect within 24 hours, as well as the applicability of the substance in patients with limited renal function, offers unique advantages in the treatment of diabetic patients with a tendency for edemas, since these patients already have dysfunctional kidneys. The current observational study was started to extend knowledge about xipamide, its effectiveness and tolerability in the treatment of edemas m current clinical practice. As part of a multicenter hypertension study (4,093 patients) with xipamide as «add-on» therapy, 584 patients (241 diabetics and 343 non-diabetics) with essential hypertension, who were treated with xipamide as «add-on» therapy (≥ 40 mg daily), were observed for a period of 8 weeks in Germany. Parameters, such as edema status, tolerability, were of interest and were documented at baseline, at 4 and 8 weeks. Only patients, who were treated with xipamide for the first time, were documented. Overall, 601 patients were documented, of which 584 patients (97.2 %) were eligible for analysis. The median duration of observation was 64 days for diabetics and 65 days for non-diabetics. Patients, who received xipamide as «add-on» therapy, experienced a clinically relevant mean reduction in weight of 2.8 ± 3.4 kg (diabetics) and 2.6 ± 2.7 kg (non-diabetics). 428 patients, who showed a reduction in edema status, also reduced their weight on average by 2.4 ± 2.3 kg (95% CI: –2.66; –2.22). The increased dosage of xipamide (≥ 40 mg daily) led to an increased reduction in edemas in both patient groups. Xipamide was well tolerated during the entire observational period. Overall, 5 adverse events occurred in 4 patients (4/584, 0.7 %). A possible reaction to xipamide was documented by physicians for nausea and vomiting (both detected only once). In summary, in the current observational study, xipamide proved to be effective and tolerable, based on the results of edema status, body weight and the occurrence of adverse events.

Key words: xipamide, edema therapy, body weight, diabetes, observational study.

ПОЧКИ НИРКИ

УДК 616.61-003.201

МІШАЛОВ В.Г.[1], ЗАВОДОВСЬКИЙ Є.С.[1], ГОЙДА С.М.[1], МАРКУЛАН Л.Ю.[1], КУЧМА І.Л.[2]
[1]Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
[2]Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

РЕЗУЛЬТАТИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ МІСЦЯ ВИХОДУ/ТУНЕЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ КАТЕТЕРА TENCKHOFF ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ У ХВОРИХ ІЗ ТЕРМІНАЛЬНИМИ СТАДІЯМИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Резюме. Вступ. *Інфекція місця виходу катетера Tenckhoff (ІМВ) виникає у 0,05–1,05 випадку на пацієнта на рік і є фактором ризику припинення перитонеального діалізу (ПД).* ***Мета роботи.*** *Оцінка ефективності диференційованого лікування ІМВ у порівняльному трирічному проспективному дослідженні.* ***Матеріали та методи.*** *Обстежено та проліковано 141 хворого, які отримували замісну терапію методом ПД. У групі П (73 хворі) лікування та профілактика ІМВ здійснювалися без диференційованого підходу; у групі О (68 хворих) застосовано диференційований підхід з урахуванням категорії ІМВ. Групи були репрезентативними за гендерними, віковими показниками, супутньою патологією.* ***Результати.*** *Протягом трьох років ІМВ виникла у 67 (47,5 %) хворих. У групі О трирічна частота ІМВ була вірогідно нижчою — 26 (38,2 %) хворих порівняно з такою у групі П — 41 (56,2 %) хворий (p = 0,033). В групі О кумулятивна частота ІМВ була нижчою протягом усіх трьох років дослідження. В структурі категорій ІМВ, що виникли вперше, не було вірогідних відмінностей між групами. Найчастіше зустрічалась сумнівна ІМВ — 46,3 %, гостра ІМВ — 43,3 %, інфекція муфти — 10,4 %. Кумулятивна частота видалення катетера через ІМВ становила 17,8 % у групі П та 5,9 % — у групі О (p = 0,026). Середній строк функціонування катетера протягом дослідження: в групі О — 1024,0 ± 13,1 доби, в групі П — 930,1 ± 32,2 доби (p = 0,031).* ***Висновки.*** *Застосування профілактичних заходів дозволило знизити трирічну частоту ІМВ з 56,2 до 38,2 % (p = 0,033) і збільшити середній термін ПД без ІМВ з 729,8 ± 41,2 доби до 854,9 ± 35,2 доби (p = 0,023). Застосування диференційованого діагностично-лікувального алгоритму до ІМВ забезпечує зменшення частоти видалення катетера через ІМВ з 17,8 до 5,9 % (p = 0,026) та збільшення середнього терміну функціонування катетера до 1024,0 ± 13,1 доби проти 930,1 ± 32,2 доби (p = 0,031).*

Ключові слова: *інфекція місця виходу катетера Tenckhoff, профілактика, лікування.*

Вступ

Інфекція місця виходу/тунельна інфекція (ІМВ/ТІ) катетера Tenckhoff є однією з причин припинення перитонеального діалізу (ПД) у хворих із термінальними стадіями хронічної хвороби нирок (ХХН). Її частота становить від 0,05 випадка на пацієнта на рік до 1,05 випадку на пацієнта на ріку [1]. Майже в половині випадків причиною втрати катетера є саме інфекція місця виходу, а в 55 % випадків перитоніту, поєднаного з ІМВ/ТІ, з черевної порожнини висівається той самий мікроорганізм, що і з осередку інфекції місця виходу катетера [2].

Методи профілактики і лікування ІМВ перманентно змінюються та вдосконалюються відповідно до розуміння патофізіології процесу і вимог сучасного життя. Останніми роками в наукових і клінічних дослідженнях отримала визнання та впровадження класифікація ІМВ, що стратифікує її за тяжкістю і поширеністю [3]. Диференційований підхід до терапії ІМВ, згідно із зазначеною класифікацією, є перспективним напрямком покращення результатів лікування цієї патології.

Адреса для листування з авторами:
Заводовський Є.С.
E-mail: zavodovskyy.evgen@gmail.com

© Мішалов В.Г., Заводовський Є.С., Гойда С.М., Маркулан Л.Ю., Кучма І.Л., 2015
© «Нирки», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

Мета роботи — оцінка результатів диференційованого лікування ІМВ у порівняльному трирічному проспективному дослідженні.

Матеріали та методи

Робота заснована на результатах обстеження та лікування 141 хворого, які отримували замісну терапію методом ПД на базі відділення загальної хірургії та відділення нефрології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва у 2007–2015 роках.

Серед пацієнтів було 83 (58,9 %) чоловіки та 58 жінок (41,1 %) віком від 25 до 75 років, у середньому 47,70 ± 0,98 року (рис. 1).

Середній вік чоловіків і жінок суттєво не відрізнявся і становив 47,51 ±1,26 року та 48,10 ± 1,37 року відповідно, p = 0,754. Медіани та міжквартильний розмах віку залежно від статі наведено на рис. 2.

Причинами хронічного захворювання нирок у хворих були: цукровий діабет — 61 (43,3 %) хворих, гіпертонічна хвороба (ГХ) — 45 (31,9 %), хронічний гломерулонефрит — 14 (9,9 %), інші захворювання — 16 (11,3 %), урологічні захворювання — 5 (3,5 %) (табл. 1).

Серед інших захворювань, що призвели до ХХН, були: системний червоний вовчак (люпус-нефрит) — 5 хворих (троє в основній групі і двоє в групі порівняння), тубулоінтерстиціальний нефрит — 6 хворих (по троє в кожній групі), 5 хворих після токсичного ураження нирок (троє в групі порівняння і двоє в основній групі). Структура причин ХХН відрізнялась у чоловіків і жінок (p = 0,006). Так, якщо у чоловіків ГХ у структурі причин ХХН становила 38,6 %, то у жінок — 17,2 %; водночас у жінок була вищою частота гломерулонефриту — 15,4 % проти 3,9 % у чоловіків (табл. 2).

Хворих було поділено на дві групи згідно з методикою профілактики і лікування ІМВ. До групи порівняння (група П) увійшли 73 хворі, у яких лікування катетерної інфекції не було диференційованим і полягало у застосуванні місцевої та системної антибіотикотерапії та видаленні катетера у разі прогресування ІМВ. Профілактичні заходи передбачали дотримання загальноприйнятих методик профілактики інфекційних ускладнень ПД.

До основної групи (група О) увійшли 68 хворих, у яких було застосовано діагностично-лікувальний

Таблиця 1. Причини ХХН у групах хворих

Причини ХХН	Група				Всього	
	Основна		Порівняння			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Цукровий діабет	29	42,6	32	43,8	61	43,3
Гіпертонічна хвороба	21	30,9	24	32,9	45	31,9
Гломерулонефрит	7	10,3	7	9,6	14	9,9
Інші захворювання	8	11,8	8	11,0	16	11,3
Урологічні захворювання	3	4,4	2	2,7	5	3,5
Всього	68	100,0	73	100,0	141	100,0

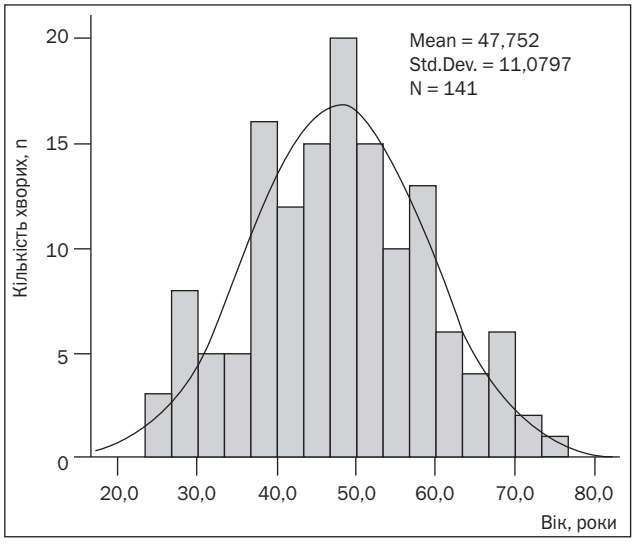


Рисунок 1. Розподіл хворих за віком

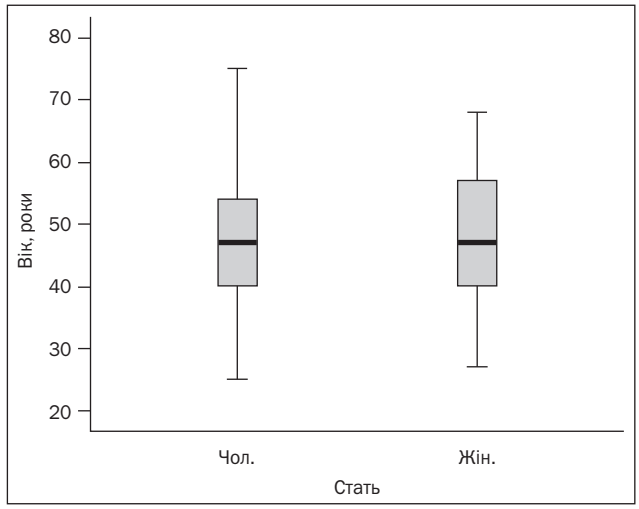


Рисунок 2. Медіани та міжквартильний розмах віку залежно від статі

алгоритм IMB, заснований на визначенні категорії IMB згідно з міжнародною класифікацією за Twardowski. Профілактичні заходи передбачали дотримання загальноприйнятих методик запобігання інфекційним ускладненням ПД, а також проведення систематичних тренінгів з догляду за місцем виходу катетера та дотримання правил асептики й антисептики під час проведення ПД, аплікації кремів з антибактеріальною дією у хворих із задовільною категорією IMB. Також у даній групі було впроваджено обов'язкове застосування спеціального поясу (PD-belt), що забезпечує іммобілізацію місця виходу катетера, тим самим знижуючи травматизацію тканин навколо місця виходу катетера.

Середній вік хворих групи О становив 48,95 ± 1,37 року (від 26 до 75 років), групи П — 46,63 ± 1,26 року (від 25 до 69 років), p = 0,291 (рис. 3).

Співвідношення чоловіків і жінок у групах (p = 0,1174) наведено в табл. 3.

Також групи статистично не відрізнялись за питомою вагою захворювань, що призвели до ХХН, p = 0,708 (табл. 4).

Діагностично-лікувальний алгоритм у модифікації клініки передбачав послідовне виконан-

Таблиця 2. Структура причин ХХН залежно від статі

Причини ХХН	Стать				Всього	
	Чол.		Жін.			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Цукровий діабет	32	38,6	29	50,0	61	43,3
Гіпертонічна хвороба	35	42,2	10	17,2	45	31,9
Гломерулонефрит	4	3,9	10	15,4	14	9,9
Інші захворювання	8	9,6	8	13,8	16	11,3
Урологічні захворювання	4	4,8	1	1,7	5	3,5
Всього	83	100,0	58	100,0	141	100,0

Таблиця 3. Співвідношення чоловіків і жінок у групах дослідження

Група	Стать				Всього	
	Чол.		Жін.			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	44	53,0	24	41,4	68	48,2
Порівняння	39	47,0	34	58,6	73	51,8
Всього	83	100,0	58	100,0	141	100,0

Таблиця 4. Розподіл хворих у групах за причинами ХХН

Причини ХХН	Основна група				Група порівняння				Всього			
	Чол.		Жін.		Чол.		Жін.		Чол.		Жін.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Цукровий діабет	16	36,4	13	54,2	16	41,0	16	47,1	32	38,6	29	50,0
Гіпертонічна хвороба	18	40,9	3	12,5	17	43,6	7	20,6	35	42,2	10	17,2
Гломерулонефрит	3	6,8	4	16,7	1	2,6	6	17,6	4	4,8	10	17,2
Інші захворювання	5	11,4	3	12,5	3	7,7	5	14,7	8	9,6	8	13,8
Урологічні захворювання	2	4,5	1	4,2	2	5,1	0	,0	4	4,8	1	1,7
Всього	44	100,0	24	100,0	39	100,0	34	100,0	83	100,0	58	100,0

ня ряду етапів, зміст яких залежав від категорії ІМВ.

Перший етап — *оцінка місця виходу катетера* та мікробіологічне дослідження ексудату, забарвлення його за Грамом та визначення чутливості до антибіотиків. Також на цьому етапі проводилось ультразвукове дослідження тканин навколо екстраперитонеальної частини катетера.

Другий етап — *первинна терапія*:

— для сумнівної ІМВ передбачає припікання гіперграну ляцій та місцеве застосування крему з мупіроцином;

— для гострої ІМВ — припікання гіпергрануляцій та застосування цефалоспоринів І покоління (для грампозитивної флори) чи фторхінолонів (для грам негативної флори); у разі виявлення метицилінрезистентних штамів золотистого стафілококу — ванкоміцин;

— для хронічної ІМВ — тактика на цьому етапі збігається з такою при гострій ІМВ;

— для інфекції зовнішньої муфти — припікання гіперграну ляцій та антибіотикотерапія згідно з результатами забарвлення за Грамом.

Третій етап — *терапія після перших 48 годин*:

— для сумнівної ІМВ можлива заміна місцевого антибіотика, у разі виявлення грампозитивної флори на гентаміцин;

— для решти категорій ІМВ продовжують терапію згідно з результатами посіву та чутливості.

Четвертий етап — *подальша терапія*:

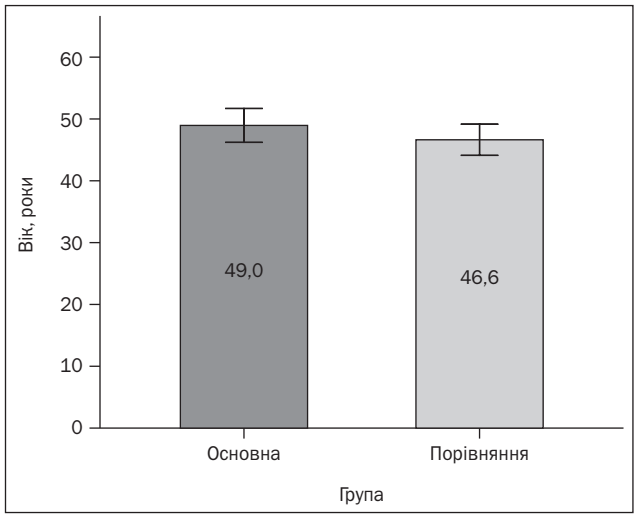


Рисунок 3. Середній вік хворих у групах дослідження

— при сумнівній ІМВ — за відсутності ефекту за 2 тижн. — системні антибіотики згідно з результатами посіву та чутливості протягом 7 днів до нормалізації зовнішнього вигляду місця виходу катетера;

— при гострій ІМВ — оцінювати щотижнево; повторні посіви при неефективності; замінити антибіотик або додати другий синергічний антибіотик. Лікувати ще 7 днів після нормалізації зовнішнього вигляду. При приєднанні перитоніту — видалення катетера;

— при хронічній ІМВ — оцінювати кожні два тижні, з повторними посівами при неефективності лікування; замінити антибіотик або додати другий синергічний антибіотик. У разі виникнення рецидиву інфекції після нормалізації:

а) хронічна антибіотиксупресія;

б) після 1 міс. — лікувати, як інфекцію муфти; при приєднанні перитоніту — видалення катетера;

— при інфекції зовнішньої муфти — оцінювати кожні два тижні; при неефективності — щомісяця проводити повторні посіви з відповідною корекцією лікування; при неефективності — реплантація катетера з виведенням в іншій анатомічній ділянці; при приєднанні перитоніту — видалення катетера.

Стратифікацію хворих за категорією катетерної інфекції здійснювали згідно з міжнародними рекомендаціями Advanced renal education programm (http://www.advancedrenaleducation.com) Based on Criteria of J. Teixido and N. Arias, Hospital Universitari Germans Trias I Pujol, Badalona, Barcelona, Spain.

Катетеризацію черевної порожнини здійснювали за стандартною відкритою методикою в умовах операційної, під спінальною анестезією в групі П та за модифікованою методикою, що спрямована на профілактику диспозиції катетера в черевній порожнині, — в групі О [4]. Застосовували катетер Tenckhoff із двома дакроновими манжетами.

Методика діалізу у хворих була однотипною — постійний амбулаторний ПД.

Кінцевими точками дослідження були частота катетерної інфекції і частота видалення катетера Tenckhoff через катетерну інфекцію.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм SPSS 13.0 for Windows. Розраховували дискриптивну статистику, порівняння середніх значень здійснювали

Таблиця 5. Частота виникнення ІМВ у групах наприкінці третього року дослідження

ІМВ	Група О		Група П		Всього	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Немає	42	61,8	32	43,8	74	52,5
Є	26	38,2	41	56,2	67	47,5
Всього	68	100,0	73	100,0	141	100,0

за допомогою параметричних та непараметричних методів залежно від характеру змінних. Кумулятивні частоти визначали за допомогою методу Каплан — Мейєра.

Результати

Протягом трьох років ІМВ виникла у 67 (47,5 %) хворих (табл. 5).

У групі О трирічна частота ІМВ була вірогідно нижчою — 26 (38,2 %) хворих порівняно з такою у групі П — 41 (56,2 %), p = 0,033 (Log Rank-тест).

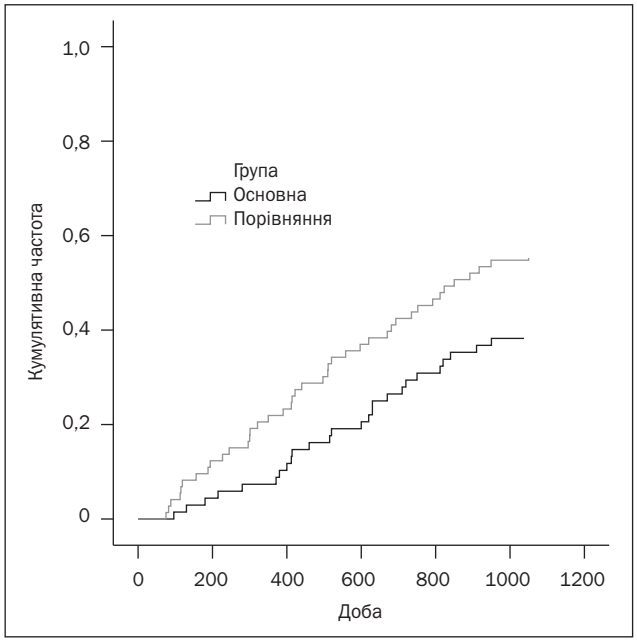


Рисунок 4. Кумулятивна частота виникнення ІМВ у групах дослідження

Також спостерігались суттєві відмінності у динаміці виникнення ІМВ у групах (рис. 4).

Починаючи з першого року дослідження кумулятивна частота ІМВ у хворих групи О була вірогідно меншою порівняно з хворими групи П (7,4 проти 21,9 %, p = 0,016) (рис. 5) і залишалось такою наприкінці третього року дослідження.

У хворих групи О середній термін виникнення ІМВ було вірогідно відтерміновано порівняно з групою П. Так, середній термін ПД без ІМВ у групі П становив 729,8 ± 41,2 доби, а в групі О — 854,9 ± 35,2 доби, p = 0,023.

На рис. 5 наведено графік частоти захворюваності на катетерну інфекцію у групах хворих. Однак в одного хворого протягом спостереження могло виникати декілька категорій катетерної інфекції. В подальшому ми наводимо динаміку кумулятивних частот різних категорії катетерної інфекції, що виникали як уперше, так і після лікування інших категорій ІМВ.

Кумулятивна частота діагностування сумнівної катетерної інфекції протягом трирічного періоду спостереження в групах подана на рис. 6.

Усього сумнівна ІМВ зареєстрована у 22,4 % хворих групи О та у 27,4 % хворих групи П. Майже протягом усього періоду спостереження кумулятивна частота сумнівної ІМВ у хворих групи О була нижчою за таку у хворих групи П, але відмінності не набували статистичної значимості. Так, протягом першого року її кумулятивна частота в групі О становила 4,4 проти 11,0 % у групі П; протягом другого — 16,4 проти 23,3 %; протягом третього — 22,4 проти 27,4 % відповідно, p = 0,429.

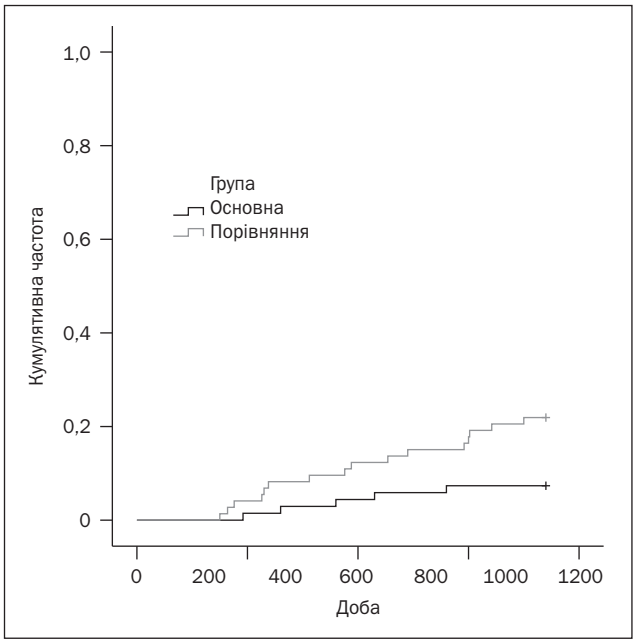


Рисунок 5. Кумулятивна частота виникнення ІМВ протягом першого року дослідження в групах

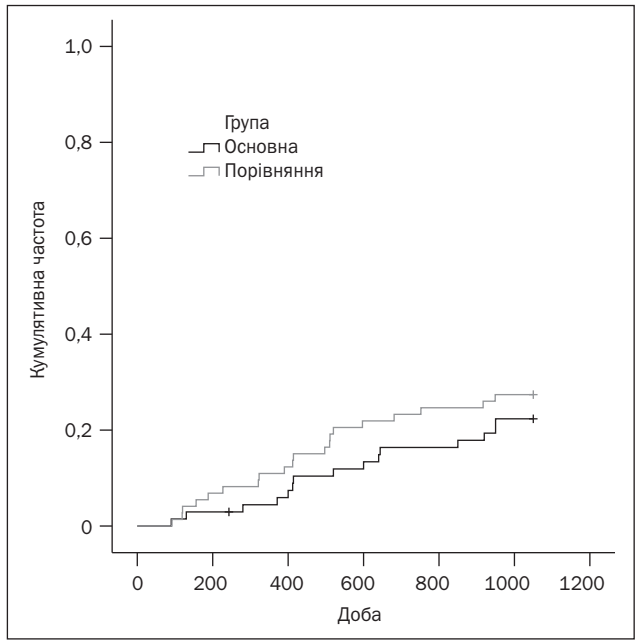


Рисунок 6. Кумулятивна частота виникнення сумнівної ІМВ у групах

Середній термін перебування хворих на ПД без ІМВ сумнівної категорії був більшим у хворих основної групи: 937,2 ± 30,1 доби проти 881,5 ± 35,5 доби, p > 0,05.

Всього гостра ІМВ діагностована у 22,1 % хворих групи О та 28,8 % хворих групи П. В усі контрольні терміни у хворих групи О відсоток гострої ІМВ був нижчим (але невірогідно, p > 0,05) порівняно з таким у хворих групи П. Наприкінці першого року кумулятивна частота гострої ІМВ у групі О була 4,4 проти 12,3 % у групі П; протягом другого — 16,2 проти 23,3 %; протягом третього — 22,1 проти 28,2 % відповідно, p = 0,295 (рис. 7).

Середній термін перебування хворих на ПД без гострої ІМВ був більшим у хворих основної групи: 948,9 ± 27,3 доби проти 874,6 ± 33,8 доби у хворих групи порівняння, p > 0,05.

Всього трирічна кумулятивна частота катетерної інфекції, що належить до класифікаційної категорії «хронічна» становила 8,9 % у групі О та 16,4 % у групі П, p = 0,175. Наприкінці першого року кумулятивна частота гострої ІМВ у групі О становила 2,9 проти 5,5 % у групі П; протягом другого — 15,9 проти 13,7 %; протягом третього — 8,9 проти 16,4 % відповідно, p = 0,175 (рис. 8).

Середній термін перебування хворих на ПД без ІМВ категорії «хронічна» був більшим у хворих основної групи: 1024,5 ± 13,1 доби проти 930,0 ± 32,2 доби у хворих групи порівняння, p > 0,05.

В усіх випадках хронічній катетерній інфекції передувала гостра інфекція. Термін переходу гострої інфекції в хронічну коливався в межах від 11 до 23 діб.

Інфекція муфти катетера виявлена у трьох хворих групи О (кумулятивна трирічна частота — 4,4 %) та п'ятьох хворих групи П (кумулятивна трирічна частота — 6,8 %), p > 0,05. У групі П три випадки цієї категорії ІМВ припали на перший рік дослідження,

Таблиця 6. Приріст кумулятивної частоти виникнення різних категорій катетерної інфекції протягом трьох років, %

Категорія	Рік спостереження						Разом	
	Перший		Другий		Третій			
	Група							
	О	П	О	П	О	П	О	П
Сумнівна ІМВ	4,4	11,0	12,0	12,7	6,0	3,7	22,4	27,4
Гостра ІМВ	4,4	12,3	11,8	11,0	5,9	5,5	22,1	28,8
Хронічна ІМВ	2,9	5,5	3,0	8,2	3,0	2,7	8,9	16,4
Інфекція муфти	0	2,7	4,4	4,1	0	0	4,4	6,8
ІМВ катетера, що діагностована вперше	7,4	21,9	22,0	20,6	8,8	13,7	38,2	56,2

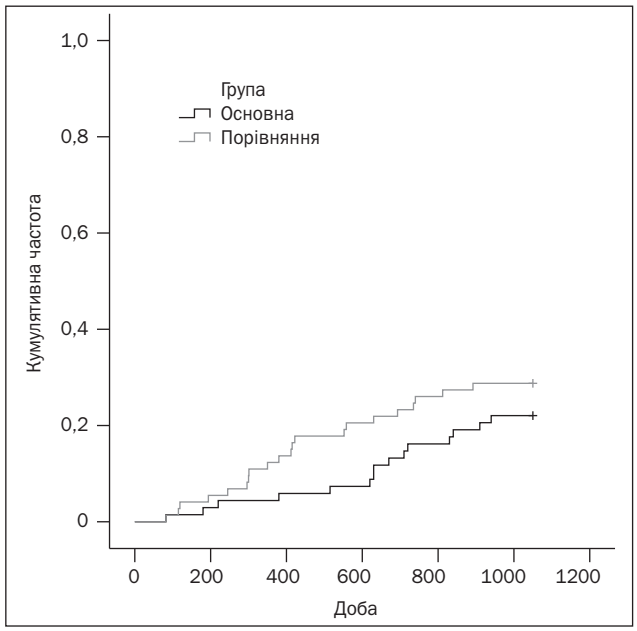


Рисунок 7. Кумулятивна частота гострої ІМВ у групах

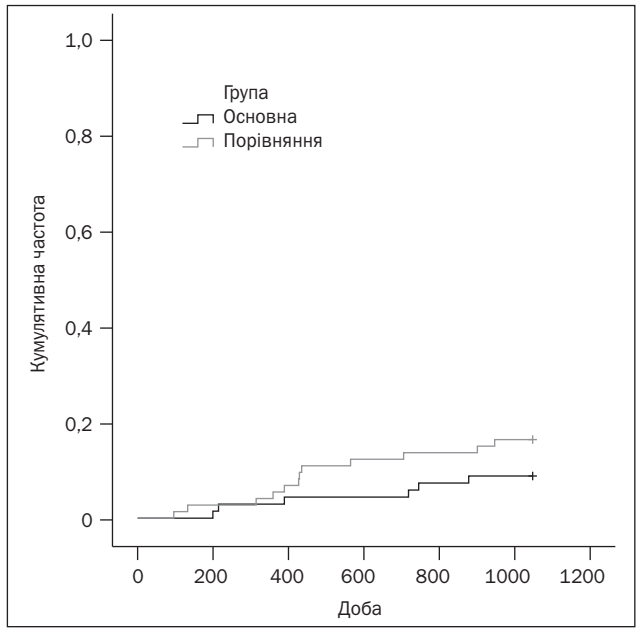


Рисунок 8. Кумулятивна частота виникнення хронічної катетерної інфекції

два випадки — на другий рік; у групі О — всі випадки діагностовано на другий рік ПД.

Приріст кумулятивної частоти виникнення різних категорій катетерної інфекції протягом трьох років наведено в табл. 6.

Слід зазначити, що в структурі категорій ІМВ, які виникли вперше, не було вірогідних відмінностей між групами як у разі врахування всіх категорій (табл. 6), (p = 0,249), так і у разі урахування лише значимої ІМВ (табл. 7) (p = 0,687).

Треба зауважити, що відсотки катетерної інфекції, що діагностована вперше, не дорівнюють додатку кожній із категорії ІМВ у певні строки дослідження оскільки ІМВ — динамічний процес і її категорія у ряді випадків змінювалась, тобто в одного хворого протягом спостереження могло бути діагностовано декілька категорій ІМВ (табл. 8).

Розподіл хворих за остаточною категорією ІМВ наведено на рис. 9.

Співвідношення відсотка хворих за остаточними категоріями катетерної інфекції в групах певним чином відрізнялись. Так, у групі О був більшим відсоток хворих із категорією «ідеальний стан» — 27,9 проти 19,2 % в групі П; «задовільний стан» — 38,2 проти 27,4 %; водночас меншим був відсоток хворих із категоріями «гостра ІМВ» — 1,5 проти 9,6 %; «хронічна ІМВ» — 7,4 проти 15,1 %, «інфекція муфти» — 2,9 проти 6,8 %. Проте в цілому за структурою остаточ-

Таблиця 7. Структура категорій ІМВ, що виникли вперше, у разі врахування всіх категорій

Категорія катетерної інфекції	Група				Всього	
	Основна		Порівняння			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ідеальна	18	26,5	14	19,2	32	22,7
Задовільна ІМВ	24	35,3	18	24,7	42	29,8
Сумнівна ІМВ	12	17,6	19	26,0	31	22,0
Гостра ІМВ	12	17,6	17	23,3	29	20,6
Інфекція муфти	2	2,9	5	6,8	7	5,0
Всього	68	100,0	73	100,0	141	100,0

Таблиця 8. Структура категорій ІМВ, що виникли вперше, у разі врахування лише значимої ІМВ

Категорія катетерної інфекції	Група				Всього	
	Основна		Порівняння			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сумнівна ІМВ	12	46,1	19	46,3	31	46,3
Гостра ІМВ	12	46,1	17	41,5	29	43,3
Інфекція муфти	2	7,7	5	12,2	7	10,4
Всього	26	100,0	41	100,0	67	100,0

Таблиця 9. Характер мікрофлори, що висівався з місця виходу катетера в групах

Збудник	Категорія ІМВ				P
	Група О (n = 26)		Група П (n = 41)		
	Абс.	%	Абс.	%	
St.aureus	19	73,1	29	70,7	> 0,05
St.epidermidis	5	19,2	14	34,1	> 0,05
Pseudomonas aeroginosa	1	3,8	3	7,3	> 0,05
Грамнегативні мікроорганізми	1	3,8	1	2,4	> 0,05
Грибкові мікроорганізми	1	3,8	3	7,3	> 0,05

ної ІМВ групи статистично не відрізнялись (p = 0,093), але були значимі відмінності у частоті гострої ІМВ, p = 0,039.

У хворих обох груп з ІМВ висівалися патогенні мікроорганізми. Найчастішим збудником, який обумовлював ІМВ в обох групах, був *Staphylococcus aureus* — 19 (82,6 %) у хворих групи О та 29 (74,4 %) у хворих групи П, p = 0,453. Другою за частотою виявлення була інфекція, обумовлена *Staphylococcus epidermidis* — у 5 (21,7 %) хворих групи О та 14 (35,9 %) хворих групи П, p = 0,243. Остаточний характер мікрофлори, що висівався з місця виходу катетера в групах, наведено в табл. 9.

Не було вірогідних відмінностей у питомій вазі різних збудників ІМВ у групах дослідження, всі p > 0,05.

Також не було знайдено суттєвої різниці у відсотках збудників ІМВ між групами залежно від категорії ІМВ (табл. 10).

Монокультура мікрофлори відзначалась у 49 хворих: 19 (73,0 %) в групі О та 30 (73,2 %) в групі П, у решти — відповідно 7 (27,0 %) та 11 (26,8 %) хворих — асоціації мікроорганізмів, але не більше двох збудників.

У разі асоціацій збудників ІМВ в усіх хворих одним із мікроорганізмів був *St.aureus*.

Через ІМВ катетер був видалений у 17 (12,1 %) хворих: 4 (5,9 %) в групі О і 13 (17,8 %) в групі П.

Збудники ІМВ, що стали факторами видалення катетера, у хворих групи П були представлені *St.aureus* — 10 (76,9 %) хворих, у тому числі у 6 (46,1 %) випадках в асоціації: *Pseudomonas aeroginosa* — 1; *Staphylococcus epidermidis* — 2; грамнегативні мікро-

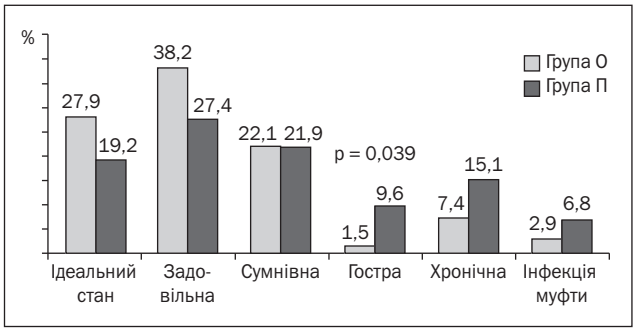


Рисунок 9. Розподіл хворих за остаточною категорією ІМВ

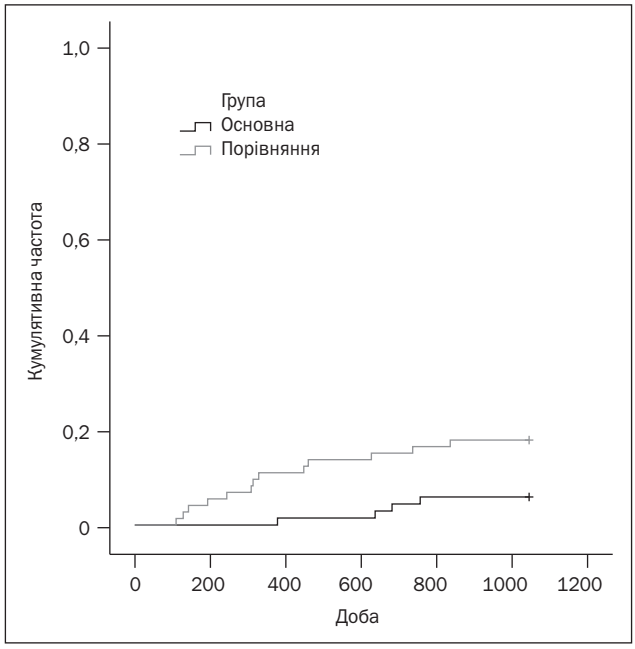


Рисунок 10. Кумулятивна частота випадків видалення катетера через ІМВ у групах

Таблиця 10. Характер мікрофлори, що висівалася з місця виходу катетера, залежно від категорії ІМВ

Збудник	Група	Категорія ІМВ						Всього	
		Сумнівна		Гостра		Інфекція муфти			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
St.aureus	О	7	70,0	8	66,7	2	100	17	70,8
	П	14	73,7	11	64,7	4	80,0	29	70,7
St.epidermidis	О	3	30,0	2	16,7	0	0	5	20,8
	П	8	42,1	4	23,5	2	40,0	14	34,1
Pseudomonas aeroginosa	О	–	–	–	–	1	50,0	1	4,2
	П	–	–	2	11,8	1	20,0	3	7,3
Грамнегативні мікроорганізми	О	–	–	1	8,3	–	–	1	4,2
	П	–	–	1	5,9	–	–	1	2,4
Грибкові мікроорганізми	О	–	–	2	16,7	–	–	2	8,3
	П	0	0	2	11,8	1	20,0	3	7,3

Таблиця 11. Остаточна категорія значимої ІМВ, через яку видалено катетер

Категорія ІМВ	Показник	Група					
		Основна			Порівняння		
		Видалення катетера		Всього	Видалення катетера		Всього
		Ні	Так		Ні	Так	
Сумнівна ІМВ	Абс.	15	0	15	16	0	16
	%	78,9	0,0	65,2	61,5	0,0	41,0
Гостра ІМВ	Абс.	0	1	1	0	7	7
	%	0,0	25,0	4,3	,0	53,8	17,9
Хронічна ІМВ	Абс.	3	2	5	8	3	11
	%	15,8	50,0	21,7	30,8	23,1	28,2
Інфекція муфти	Абс.	1	1	2	2	3	5
	%	5,3	25,0	8,7	7,7	23,1	12,8
Всього	Абс.	19	4	23	26	13	39
	%	100	100	100	100	100	100

Таблиця 12. Частота видалення катетера у хворих із первинною гострою ІМВ у групах дослідження

Група	Видалення катетера				Всього	
	Ні		Так			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	10	76,9	3	23,1	13	100
Порівняння	7	41,2	10	58,8	17	100
Всього	17	56,7	13	43,3	30	100

організми — 1; грибкові мікроорганізми — 2. Два випадки видалення катетера були обумовлені наявністю в монокультурі *Pseudomas aeroginosa* і один — *St.epidermidis.*

У хворих групи О збудники ІМВ, що стали факторами видалення катетера, були представлені *St.aureus* — 4 (100 %) хворі, у тому числі у трьох випадках в асоціації: *Pseudomonas aeroginosa* — 1; *Staphylococcus epidermidis* — 1; грамнегативні мікроорганізми — 1.

В цілому наявність асоціації мікроорганізмів при ІМВ була пов'язана з більшою частотою видалення катетера (50,0 %), ніж монокультура збудника (16,3 %), p = 0,005.

Слід також зазначити, що в усіх випадках в обох групах інфікування місця виходу катетера збудниками *Pseudomonas aeroginosa* (незалежно від того, в монокультурі чи в асоціації катетер було видалено). В групі П за інфікуванням місця виходу катетера *St.aureus* катетер було видалено в 11 (37,9 %) хворих, в групі О — у 4 (21,1 %) за інфікуванням *St.epidermidis* — у 3 (21,45 %) та 1 (20,0 %) відповідно, всі p > 0,05.

Динаміка випадків видалення катетера та їх кумулятивна частота наведена на рис. 10.

У хворих групи П найбільше катетерів було видалено протягом першого року спостереження — кумулятивна частота — 11,0 %, за другий і третій рік цей показник становив 6,8 %. Тобто із загального числа видалених катетерів за перший рік їх було 8 (61,5 %), за другий і третій рік — 5 (38,5 %). У хворих групи О протягом першого року ПД жодного катетера не було видалено, по два катетери видалено на другий і третій рік ПД.

За кумулятивною частотою видалення катетера групи статистично відрізнялись, p = 0,026 (Log Rank-тест). Також були суттєві відмінності у середньому терміні функціонування катетера протягом дослідження: в групі О — 1024,0 ± 13,1 доби, в групі П — 930,1 ± 32,2 доби, p = 0,031.

Остаточна категорія значимої ІМВ, через яку видалено катетер, наведена в табл. 11.

З числа первинних категорій ІМВ зовнішньої зони, які в подальшому спричинили видалення катетера і припинення ПД в обох групах, була гостра ІМВ. Так, у групі П з 17 хворих, у яких первинно виникла гостра ІМВ, катетер було видалено у 10 (58,8 %) випадках, у хворих групи О з 13 хворих із первинною гострою ІМВ катетер видалено у 3 (23,1 %), p = 0,046 (табл. 12).

Основною остаточною причиною видалення катетера у хворих групи П була гостра ІМВ у 7 (53,8 %) хворих, хронічна ІМВ та інфекція муфти спричинили видалення катетера у 3 (23,1 %) хворих кожна. У хворих групи О внаслідок гострої ІМВ катетер було видалено в одному випадку (25,0 %), хронічна ІМВ та інфекція муфти спричинили видалення катетера відповідно у двох (50,0 %) та одного (25,0 %) хворого. Співвідношення категорій видалення катетера в групах з урахуванням всієї значимої ІМВ (у тому числі сумнівної ІМВ) вірогідно відрізнялось (p = 0,011).

Висновки

1. Застосування профілактичних заходів, що полягають у дотриманні загальноприйнятих методик запобігання інфекційним ускладненням ПД, проведенні систематичних тренінгів з догляду за місцем виходу катетера, дотриманні правил асептики й антисептики під час проведення ПД та аплікації кремів з антибактеріальною дією (у хворих із задовільною категорією ІМВ) дозволило знизити трирічну частоту ІМВ з 56,2 до 38,2 % (p = 0,033) і збільшити середній термін ПД без ІМВ з 729,8 ± 41,2 доби до 854,9 ± 35,2 доби (p = 0,023). Водночас не було відмінностей у структурі категорій ІМВ та характері мікрофлори (домінував *St.aureus*).

2. Застосування діагностично-лікувального алгоритму ІМВ, який передбачає диференційоване лікування ІМВ залежно від її категорії, забезпечило зменшення кумулятивної частоти видалення катетера через ІМВ з 17,8 до 5,9 % (p = 0,026) та збільшення середнього терміну функціонування катетера до 1024,0 ± 13,1 доби проти 930,1 ± 32,2 доби (p = 0,031).

3. Наявність асоціації мікроорганізмів при ІМВ була пов'язана з більшою частотою видалення катетера — 50,0 %, ніж монокультура збудника — 16,3 % (p = 0,005).

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Рецензенти: Бурка А.О., д.м.н, професор кафедри хірургії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця.

Інформація щодо другого рецензента є закритою.

Список літератури

1. Luzar M.A. Exit-site infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a review // Perit. Dial. Int. — 1991. — Vol. 11. — P. 333-340.

2. Piraino B., Bernardini Ju. Catheter-related // Peritonitis Peritoneal Dialysis International. — 2013. — Vol. 33. — P. 592-595.

3. Twardowski Z.J., Prowant B.F. Current approach to exit-site infections in patients on peritoneal dialysis // Nephrol. Dial. Transplant. — 1997. — Vol. 12. — P. 1284-1295.

4. Мішалов В.Г., Гойда С.М., Заводовський Є.С., Маркулан Л.Ю., Кучма І.Л. Профілактика диспозиції катетера Tenckhoff в черевній порожнині // Хірургія України. — 2015. — № 1(53). — С. 73.

Отримано 22.09.15
Отримано у виправленому вигляді 10.10.15
Прийнято до друку 11.10.15

Мишалов В.Г.[1], Заводовский Е.С.[1], Гойда С.М.[1], Маркулан Л.Ю.[1], Кучма И.Л.[2]
[1]Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольця
[2]Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ МЕСТА ВЫХОДА/ТУННЕЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ КАТЕТЕРА TENCKHOFF ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Резюме. ***Введение.*** Инфекция места выхода катетера Tenckhoff (ИМВ) возникает в 0,05–1,05 случая на пациента в год и является фактором риска прекращения перитонеального диализа (ПД). ***Цель работы.*** Оценка эффективности дифференцированного лечения ИМВ в сравнительном трехлетнем проспективном исследовании. ***Материалы и методы.*** Обследован и пролечен 141 больной, которые получали заместительную терапию методом ПД. В группе П (73 больных) лечение и профилактика ИМВ осуществлялись без дифференцированного подхода; в группа О (68 больных) применен дифференцированный подход с учетом категории ИМВ. Группы были репрезентативными по гендерным, возрастным показателям, сопутствующей патологии. ***Результаты.*** В течение трех лет ИМВ возникла у 67 (47,5 %) больных. В группе О трехлетняя частота ИМВ была достоверно ниже — 26 (38,2 %) больных по сравнению с группой П — 41 (56,2 %), p = 0,033. В группе О кумулятивная частота ИМВ была ниже в течение всех трех лет исследования. В структуре категорий ИМВ, которые возникли впервые, не было достоверных различий между группами. Чаще всего встречалась сомнительная ИМВ — 46,3 %, острая ИМВ — 43,3 %, инфекция муфты — 10,4 %. Кумулятивная частота удаления катетера из-за ИМВ составила 17,8 % в группе П и 5,9 % в группе О (p = 0,026). Средний срок функционирования катетера в ходе исследования: в группе О — 1024,0 ± 13,1 суток, в группе П — 930,1 ± 32,2 суток (p = 0,031). ***Выводы.*** Применение профилактических мероприятий позволило снизить трехлетнюю частоту ИМВ с 56,2 до 38,2 % (p = 0,033) и увеличить средний срок ПД без ИМВ

с 729,8 ± 41,2 суток до 854,9 ± 3,5, 2 суток (p = 0,023). Применение дифференцированного лечебно-диагностического алгоритма в ИМВ обеспечивает уменьшение частоты удаления катетера из-за ИМВ с 17,8 до 5,9 % (p = 0,026) и увеличение среднего срока функционирования катетера до 1024,0 ± 13,1 суток против 930,1 ± 32,2 суток (p = 0,031).

Ключевые слова: инфекция места выхода катетера Tenckhoff, профилактика, лечение.

Mishalov V.H.[1], Zavodovskyi Ye.S.[1], Hoida S.M.[1], Markulan L.Yu.[1], Kuchma I.L.[2]
[1]National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv
[2]National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

RESULTS OF DIFFERENTIAL TREATMENT OF TENCKHOFF CATHETER EXIT SITE/TUNNEL INFECTION DURING PERITONEAL DIALYSIS IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary. ***Introduction.*** Tenckhoff catheter exit site infection (ESI) occurs in 0.05–1.05 cases per patient per year and is a risk factor of termination of peritoneal dialysis (PD). ***Objective of the work.*** To evaluate the efficacy of differentiated treatment for ESI in the three-year prospective comparative study. ***Materials and methods.*** We have examined and treated 141 patients receiving renal replacement therapy by PD. In comparison group (group C) (73 patients) treatment and prevention of ESI was carried out without a differentiated approach; in main group (group M) (68 patients) we have applied differentiated approach considering the category of ESI. Groups were representative by gender, age, concomitant pathology. ***Results.*** Within three years, ESI occurred in 67 (47.5 %) patients. In group M, three-year incidence of ESI was significantly lower — 26 (38.2 %) patients compared with that of in group C — 41 (56.2 %) patients (p = 0.033). In group M, cumulative incidence of ESI was lower during all three years of study. In the structure of ESI categories, which occurred for the first time, there were no significant differences between groups. The most common was equivocal ESI — 46.3 %, acute ESI — 43.3 %, cuff infection — 10.4 %. The cumulative incidence of catheter removal due to ESI was 17.8 % in group C and 5.9 % in group M (p = 0.026). The average time of catheter functioning during the study: in group M — 1,024.0 ± 13.1 days, in group C — 930.1 ± 32.2 days (p = 0.031). ***Conclusions.*** The use of preventive measures has reduced the three-year ESI incidence from 56.2 to 38.2 % (p = 0.033) and increased the average duration of PD without ESI from 729.8 ± 41.2 days to 854.9 ± 35.2 days (p = 0.023). The use of differential diagnostic and treatment approach to ESI reduces the rate of catheter removal due to ESI from 17.8 to 5.9 % (p = 0.026) and increases the average time of catheter functioning to 1,024.0 ± 13.1 days versus 930.1 ± 32.2 days (p = 0.031).

Key words: Tenckhoff catheter exit site infection, prevention, treatment.

ПОЧКИ НИРКИ

УДК 616.61-089.843

ЗОГРАБ´ЯН Р.О.
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ НИРКИ ВІД АВ0-НЕСУМІСНОГО ЖИВОГО РОДИННОГО ДОНОРА

Резюме. *Упровадження у клінічну практику трансплантації нирки від АВ0-несумісного живого донора може бути одним зі способів вирішення проблеми дефіциту трупних донорських органів. Метою даної роботи став аналіз перших 4 таких операцій, що були виконані в Національному інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України. Спеціальна передтрансплантаційна підготовка хворих включала введення ритуксимабу, внутрішньовенного імуноглобуліну, проведення сеансів специфічної імуноадсорбції для видалення анти-А/В-антитіл та призначення імуносупресантів за 2 тижні до операції. У подальшому реципієнтам проводилася традиційна 4-компонентна імуносупресивна терапія (+ базиліксимаб), що відрізнялася від звичайної лише трохи більшими дозами такролімусу. В усіх випадках спостерігали задовільне відновлення функції трансплантованої нирки. Кризів гострого відторгнення нирки не було. У двох пацієнтів мали місце епізоди гострого пієлонефриту, що були пролікові антибіотиками. Строки спостереження становили від 5 до 18 місяців. Виживання реципієнтів і трансплантатів на даний час становить 100 %. Висновок: АВ0-несумісна трансплантація нирки від живого родинного донора є перспективним напрямком трансплантології, розвиток якого в Україні може певною мірою вирішити проблему гострого дефіциту трупних донорських органів.*

Ключові слова: *трансплантація нирки, несумісність за групою крові.*

Вступ

Кількість пацієнтів, які потребують трансплантації нирки, щорічно збільшується. Це не дивно, бо саме цей метод визнано в усьому світі золотим стандартом лікування термінальної хронічної ниркової недостатності (ТХНН). У той же час в умовах дефіциту донорських органів збільшується й строк очікування цієї операції. Згідно зі звітом United States Renal Data System Annual Report 2013 року, у США середній термін очікування донорської нирки залежно від групи крові сягав 4 та більше років [9]. В Україні, де трупне органне донорство практично відсутнє, пересадка нирки від живого родинного донора є одним з найбільш реальних та ефективних методів лікування хворих із ТХНН [1]. Одною з об'єктивних причин, що не дозволяє збільшити кількість таких операцій, є відсутність у родині пацієнта сумісного за групою крові донора. Така ситуація не є рідкісною й зустрічається у 20–30 % випадків. Виходом з неї міг би стати парний обмін родинними донорами або обмін за принципом доміно, але вони не відповідають чинному в Україні законодавству. Крім того, програма парного обміну не надає суттєвих переваг реципієнтам з 0 (I) групою крові. Тому в таких випадках пацієнту залишається або продовження лікування діалізом як кінцевим методом терапії, або виконання АВ0-несумісної трансплантації нирки.

АВ0-несумісна трансплантація нирки раніше вважалася абсолютно протипоказаною для хворих із ТХНН, оскільки більшість перших таких операції, що були виконані в США у 50–60-х роках, супроводжувалися відторгненням та закінчилися невдало [3, 7]. Однак спроби подолання бар'єра групової несумісності не припинялися. Базуючись на першому позитивному досвіді, отриманому бельгійськими вченими в середині 80-х [2], у 1989 році в Японії стартувала найбільш масштабна на той час програма досліджень з подолання бар'єра групової несумісності при трансплантації нирки. Великий інтерес японських трансплантологів до цієї теми був викликаний украй малою кількістю трупних донорських органів у цій країні. Були виконані 494 АВ0-несумісні трансплантації нирки від живого родинного донора. Для проведення цих операцій використовувався ряд протоколів підготовки, що включали плазмаферез і різні комбінації імуносупресивних препаратів. У 98 % випадків для зниження рівня анти-А/В-антитіл та запобігання їх *de novo* утворенню виконувалась спленектомія. Після трансплантації призначалася трикомпонентна підтримуюча імуносупресивна терапія: інгібітори кальциневрину, азатіоприн, глюкокортикостероїди. Деякі центри як доповнення до базової імуносупресії вико-

Адреса для листування з автором:
Зограб'ян Рубен Овакимович
E-mail: rubenz@mail.ru

© Зограб'ян Р.О., 2015
© «Нирки», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

ристовували антитимоцитарний глобулін, циклофосфамід. У ранньому післяопераційному періоді планові сеанси плазмаферезу, як правило, не проводили. Із запровадженням у 2001 році в клінічну практику мікофенолатів і анти-CD25-моноклональних антитіл (базиліксимаб, даклізумаб) покращились результати операцій: одно- та дворічне виживання трансплантатів становило 96 та 94 % відповідно. Ґрунтуючись на цих позитивних результатах, ряд центрів трансплантації, у яких виконуються АВ0-несумісні трансплантації нирки, вважають спленектомію невід'ємною частиною протоколу десенсибілізації [10].

На відміну від японських дослідників в США поширена думка про те, що необхідність симультанного виконання спленектомії та трансплантації є серйозною перешкодою до значного поширення АВ0-несумісної трансплантацій як з боку пацієнтів, так і з боку медичної спільноти. Застосування моноклональних анти-CD20-антитіл (ритуксимаб) здатне викликати так званий стан транзиторної біологічної спленектомії, це дозволяє в ранньому післяопераційному періоді уникнути втрати трансплантата, знизити ризик розвитку гострого гуморального відторгнення і в той же час не має віддалених побічних ефектів, що виникають після спленектомії. Одна з провідних північноамериканських клінік — Johns Hopkins University Hospital — запропонувала власний протокол проведення АВ0-несумісних трансплантацій нирки від живого донора [6]. Для проведення передопераційної підготовки, індукційної та підтримувальної імуносупресивної терапії використовувалися плазмаферез, людський ЦМВ-гіперімунний імуноглобулін у низьких дозах (100 мг/кг), ритуксимаб (анти-CD20 моноклональне антитіло), анти-CD25 моноклональні антитіла (даклізумаб), такролімус, мікофенолат і глюкокортикостероїди. За 10 днів до запланованої дати трансплантації починали сеанси плазмаферезу, заміщення плазми крові проводили 5% альбуміном або свіжозамороженою плазмою від донорів з АВ (IV) групою крові. Прийнятним для проведення трансплантації вважали титр анти-А/В-антитіл 1 : 16 і менше. Якщо після п'яти сеансів плазмаферезу не вдавалося досягти цільового титру антитіл, трансплантацію відкладали й продовжували лікування плазмаферезом.

Особливістю європейського підходу до передопераційної десенсибілізації є широке застосування селективних методів видалення антигрупових антитіл за допомогою анти-А або анти-В імуноадсобційних колонок. Як і в США, перевага віддається введенню ритуксимабу, а не виконанню спленектомії. Сироватковий імуноглобулін вводиться одноразово у високій дозі — 0,5 г/кг. Стокгольмська група під керівництвом G. Tyden уперше в Європі повідомила про успішну серію АВ0-несумісних трансплантацій нирки з використанням антиген-специфічної імуноадсорбції й ритуксимабу, без виконання спленектомії [11, 12].

Більшість центрів трансплантації, у яких виконуються АВ0-несумісні трансплантації нирки, повідомляють про добрі результати цих операцій і відзначають практичну відсутність вірогідних відмінностей за такими параметрами, як виживання пацієнтів і виживання трансплантатів, порівняно із сумісними за групою крові трансплантаціями нирки від живого донора [5]. Незважаючи на це, частота імунологічних ускладнень (гостре клітинне й гостре гуморальне відторгнення) при АВ0-несумісних трансплантаціях дещо вища [8].

Відторгнення при АВ0-несумісної трансплантації нирки розвивається за типом надгострого або швидко прогресуючого кризу та запускається в той момент, коли присутні в крові реципієнта анти-А- або анти-В-антитіла зв'язуються відповідно з антигенами А або В, що експресовані на ендотеліальних клітинах трансплантата. Далі відбувається практично миттєва активація системи комплементу, руйнування ендотеліальних клітин, викид прозапальних цитокінів, залучення нейтрофілів і тромбоцитів у ділянку пошкодження, тромбоз капілярів і більших судин трансплантата. Отже, протягом кількох годин припиняється ефективне кровопостачання трансплантата, що призводить до необоротної втрати його функцій.

Однією з головних задач при проведенні АВ0-несумісної трансплантації є передопераційне видалення анти-А/В-антитіл до безпечного рівня та підтримання його протягом принаймні раннього післяопераційного періоду. Для вирішення цієї задачі застосовується цілий ряд методів, що можуть бути поділені за ступенем селективності на такі групи: неселективні — плазмаферез; напівселективні — каскадний плазмаферез, імуноадсорбція з протеїном А та Ig-імуноадсорбція; селективні — специфічна анти-А/В-імуноадсорбція.

У статті обговорюються результати перших АВ0-несумісних трансплантацій нирки, що були виконані в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України протягом 2014–2015 рр.

Матеріал та методи

З липня 2014 по листопад 2015 р. у відділенні трансплантації нирки нашого інституту виконано перші 4 операції трансплантації нирки від АВ0-несумісного живого родинного донора. Демографічна характеристика реципієнтів, причина розвитку ТХНН, тривалість замісної ниркової терапії до операції, групи крові донорів та їх реципієнтів, титри анти-А/В-антитіл та вміст В-лімфоцитів до початку підготовчої терапії подані в табл. 1. Слід звернути увагу, що усі реципієнти були молодого віку (від 32 до 44 років), мали різні початкові титри анти-АВ0-антитіл (але вони не перевищували 1 : 128), а результат крос-матчу в лімфоцитотоксичному тесті (ЛТТ) в усіх випадках був негативним. Донорами були батьки реципієнтів віком від 51 до 65 років. Усі реципієнти після трансплантації отримували однакову трикомпонентну імуносупресивну терапію: інгібітор кальциневрину такролімус (програф) +

препарати мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат (селсепт) або мікофенолат натрію (міфортик)) + метилпреднізолон. Також усім пацієнтам для індукції імуносупресії двічі (за 2 години до операції та на 4-ту добу після неї) вводили препарат моноклональних антитіл до рецептора інтерлейкіну-2 (базиліксимаб) у дозі 20 мг та метилпреднізолон у дозі 500 мг перед реперфузією трансплантата.

Контроль стану імунної системи реципієнта здійснювався за рівнем анти-А/В-антитіл, кількістю В-клітин та показниками ЛТТ. Титр анти-А/В-антитіл визначали за допомогою ізогемаглютинуючого тесту серійних розведень у сольовому середовищі. Тест проводили перед введенням ритуксимабу, перед початком та після кожного сеансу імуноадсорбції, вранці в день трансплантації, двічі на тиждень протягом наступних 3 тижнів та далі через 3, 6, 12 місяців.

Згідно зі Стокгольмським протоколом передтрансплантаційну підготовку розпочинали за місяць до запланованої трансплантації із введення ритуксимабу у дозі 375 мг/м^2. Після цього аналіз крові фіксував зменшення вмісту В-лімфоцитів ($CD3^-$, $CD20^+$, $HLA\text{-}DR^+$) із 8,3–15,6 % до 0–0,2 %. Імуносупресивну терапію розпочинали за два тижні до оперативного втручання, і вона включала: такролімус у стартовій дозі 0,2 мг/кг маси тіла на добу з подальшою її корекцією до отримання цільової концентрації препарату в крові на рівні 15–20 нг/мл, мікофенолат натрію 720 мг/добу або мофетилу мікофенолат 1000 мг/добу та низькі дози стероїдів (метилпреднізолон у дозі 16 мг/добу). За тиждень до передбачуваної операції починали проведення сеансів специфічної імуноадсорбції із застосуванням колонок «Адсопак А» або «Адсопак В», при цьому за одну процедуру обробляли від 2000 до 3000 мл плазми. Втрати білка під час імуноадсорбції компенсували введенням 100 мл 5% розчину альбуміну. Сеанси в кількості від 6 до 8 проводили через день до досягнення цільового титру анти-А/В-антитіл 1 : 4. Останній передопераційний сеанс завершували введенням внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 0,5 г/кг маси тіла. Двом реципієнтам у зв'язку із тенденцією до зростання титру анти-А/В-антитіл в післяопераційному періоді також було проведено 2 та 3 сеанси імуноадсорбції. Сроки спостереження за реципієнтами після трансплантації становили від 5 до 18 місяців.

Результати та їх обговорення

Десенсибілізуюча терапія (ритуксимаб + імуноадсорбція + велики дози імуноглобуліну), яка проводилась в передопераційному періоді, виявилася ефективною. В усіх хворих після введення ритуксимабу отримано заплановане зниження В-лімфоцитів до 0–0,2 %. Титр анти-А/В-антитіл за допомогою імуноадсорбції знижувався до рівня 1 : 4, для цього знадобилося від 6 до 8 сеансів (табл. 2).

Ініціальна функція трансплантованої нирки була задовільною й супроводжувалась достатньо високим діурезом та зниженням креатиніну крові до рівня менше ніж 150 мкмоль/л у двох реципієнтів до кінця першого післяопераційного тижня, в одного — до кінця II тижня та ще в одного — до кінця III тижня (табл. 2). В жодного пацієнта необхідності в проведенні сеансів гемодіалізу після трансплантації не було.

Протягом перших трьох тижнів після операції в реципієнтів 1 та 3 ми спостерігали тенденцію до зростання кількості аглютинінів до рівня 1 : 8. За даними літератури, сеанси імуноадсорбції можна не проводити, якщо титр анти-А/В-антитіл не перевищує 1 : 16 [1]. Однак враховуючи те, що операції такого роду проводилися вперше в Україні та в нашому лікувальному закладі, а також для щоб нівелювати можливі погрішності застосованої методики виявлення анти-А/В-антитіл, нами було проведено відповідно 2 та 4 сеанси імуноадсорбції для повернення титрів до рівня 1 : 4. Така підвищена настороженість, можливо, і стала причиною того, що в жодного хворого у післятрансплантаційному періоді ми не спостерігали кризів гострого відторгнення трансплантата. Серед неімунних ускладнень у реципієнтів 1 та 3 мали місце епізоди гострого пієлонефриту, що були успішно вилікувані курсом антибіотикотерапії.

На даний час виживання реципієнтів і ниркових трансплантатів становить 100 %, хоча термін спо-

Таблиця 1. Характеристика реципієнтів АВ0-несумісного ниркового трансплантата

	Реципієнт 1	**Реципієнт 2**	**Реципієнт 3**	**Реципієнт 4**
Вік, років	38	42	34	39
Стать	Ч	Ч	Ч	Ж
Основне захворювання нирок — причина ТХНН	ХГН	ХГН	ХГН	ХрПН
АВ0-несумісність	В (III) → А (II)	А (II) → 0 (I)	В (III) → 0 (I)	А (II) → 0 (I)
Кількість сеансів гемодіалізу до трансплантації	6 міс.	5	7	ПД з 2007 р.
Початковий титр анти-А/В-антитіл	1 : 32	1 : 64	1 : 128	1 : 128
Початковий рівень В-лімфоцитів (CD20), %	8,3	15,6	10,3	12,6
Результат крос-матчу в ЛТТ	Негативний	Негативний	Негативний	Негативний

Примітка: ХГН — хронічний гломерулонефрит; ХрПН — хронічний пієлонефрит; ПД — перитонеальний діаліз.

Таблиця 2. Результати проведених АВ0-несумісних трансплантацій нирки

	Реципієнт 1	Реципієнт 2	Реципієнт 3	Реципієнт 4
Кількість сеансів імуносорбції до АТН	6	7	8	7
Титр анти-А/В-антитіл перед АТН	1 : 4	1 : 4	1 : 4	1 : 4
В-лімфоцити CD20 перед АТН, %	0,2	0,0	0,2	0,1
Сроки спостереження	18 міс.	9 міс.	8 міс.	5 міс.
Титр анти-А/В-антитіл наприкінці І тижня після АТН	1 : 8	1 : 4	1 : 8	1 : 4
В-лімфоцити CD20 наприкінці І тижня після АТН, %	0,4	0,0	0,4	0,0
Кількість сеансів імуносорбції після АТН	2	–	4	–
Гостре відторгнення	–	–	–	–
Неімунні ускладнення	Епізод гострого пієлонефриту	–	Епізод гострого пієлонефриту	–

Примітка: АТН — алотрансплантація нирки.

Таблиця 3. Динаміка рівня креатиніну крові після АВ0-несумісної трансплантації нирки

	Реципієнт 1	Реципієнт 2	Реципієнт 3	Реципієнт 4
Перед АТН, мкмоль/л	449,3	753,3	836,3	1245,0
Кінець І тижня після АТН	133,6	148,1	190,6	231,3
Кінець ІІ тижня після АТН	118,9	138,8	160,3	109,5
Кінець ІІІ тижня після АТН	126,3	133,0	140,1	101,9
Через 1 міс. після АТН	117,3	125,7	120,7	99,8
Через 6 міс. після АТН	105,3	117,4	108,6	–
Через 1 рік після АТН	110,4	–	–	–

стереження поки що надто малий і не дозволяє робити якісь висновки відносно додаткових ризиків АВ0-несумісної трансплантації. На сьогодні функція всіх 4 трансплантованих нирок задовільна. Підтримуюча імуносупресивна терапія включає з програф, міфортик або селсепт та метилпреднізолон. Усі пацієнти соціально реабілітовані.

Подолання бар'єра АВ0-несумісності є перспективним напрямком розвитку трансплантології. Наведений опис перших клінічних випадків свідчить про те, що в Україні існують умови для успішного виконання АВ0-несумісної трансплантації нирки, яка може збільшити пул живих родинних донорів та певною мірою допомогти вирішити проблему гострого дефіциту трупних донорських органів.

Основним недоліком АВ0-несумісної трансплантації нирки від живого донора є вартість, що суттєво перевищує таку при АВ0-сумісній трансплантації у зв'язку з необхідністю додаткового придбання дорогих медикаментів та витратних матеріалів (ритуксимаб, внутрішньовенний імуноглобулін, колонка для специфічної анти-А/В-імуноадсорбції). Однак економічні переваги перед іншими методами замісної ниркової терапії, зокрема гемодіалізом, залишаються. Так, за даними закордонних авторів, у довготривалій перспективі витрати на лікування пацієнтів за допомогою такої операції були на 15 % меншими, ніж на лікування гемодіалізом [4].

Висновки

Подолання бар'єра АВ0-несумісності є перспективним напрямком розвитку трансплантології, що відкриває реальний шлях до збільшення пулу живих донорів. В Україні існують умови для успішного виконання АВ0-несумісної трансплантації нирки від живого родинного донора. Такі операції можуть допомогти вирішити проблему гострого дефіциту трупних донорських органів в країні.

Мала кількість власних спостережень поки не дозволяє робити висновки стосовно додаткових ризиків, пов'язаних з несумісністю донора та реципієнта за антигенами АВ0.

Основним недоліком АВ0-несумісної трансплантації нирки є її вартість, що суттєво перевищує таку при АВ0-сумісній трансплантації і пов'язана з необхідністю придбання дорогих медикаментів та витратних матеріалів. Незважаючи на це, така операція залишається привабливою з економічного погляду порівняно з іншими методами замісної ниркової терапії, зокрема гемодіалізом.

Конфлікт інтересів: автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів та відсутність спонсорського фінансування статті.

Рецензенти: І.О. Дудар, д.м.н., професор, завідувач відділом еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології»; В.Є. Дриянська, д.м.н., професор, заступник директора ДУ «Інститут неірології» з науки, завідуюча лабораторією імунології.

Список літератури

1. Сушков А.І., Шаршаткин А.В., Азаренкова О.В. Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от родственного донора // Нефрология и диализ. — 2013. — Т 15, № 4. — С. 286-292.

2. Alexandre G.P., Squifflet J.P., De Bruyère M. et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts // Transplant. Proc. — 1987. — Vol. 19, № 6. — P. 4538-4542.

3. Hume D.M., Merrill J.P., Miller B.F. et al. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases // J. Clin. Invest. — 1955. — Vol. 34, № 2. — P. 327-382.

4. Schnitzler M., Machnicki G. ABO-incompatible living donor transplantation: is it economically «compatible»? // Transplantation. — 2006. — Vol. 82, № 2. — P. 168-169.

5. Shin E., Kwon S.W., Yang W.S. et al. Long Term Outcomes of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation: A Comparative Analysis // Transpl. Proc. — 2015. — Vol. 47, № 6. — P. 1720-1726.

6. Sonnenday C.J., Warren D.S., Cooper M. et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy // Am. J. Transplant. — 2004. — Vol. 4, № 8. — P. 1315-1322.

7. Starzl T.E., Marchioro T.L., Holmes J.H. et al. Renal Homografts in Patients with Major Donor-Recipient Blood Group Incompatibilities // Surgery. — 1964. — Vol. 55, № 1. — P. 195-200.

8. Stel V.S., van de Luijtgaarden M.W., Wanner C. et al. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report // NDT Plus. — 2011. — Vol. 4, № 1. — P. 1-13.

9. SYSTEM U. S. R. D. 2013 Annual Data Report, 2013.

10. Takahashi K., Saito K., Takahara S. et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan // Am. J. Transplant. — 2004. — Vol. 4. — № 1. — P. 1089-1096.

11. Tyden G., Kumlien G., Genberg H. et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab // Am. J. Transplant. — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 145-148.

12. Tyden G., Kumlien G., Genberg H. et al. The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy // Xenotransplantation. — 2006. — Vol. 13, № 2. — P. 105-107.

Отримано 15.10.15

Зограбян Р.О.
ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ОТ АВ0-НЕСОВМЕСТИМОГО ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

Резюме. Одним из способов решения проблемы дефицита трупных донорских органов может быть внедрение в клиническую практику трансплантации почки от АВ0-несовместимого живого донора. Целью настоящей работы стал анализ результатов первых четырех таких операций, выполненных в стенах Национального института хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова НАМН Украины. Специальная предтрансплантационная подготовка больных включала введение ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина, проведение сеансов специфической иммуноадсорбции для удаления из кровотока анти-А/В-антител и назначение иммуносупрессантов (такролимуса, микофенолата натрия и метилпреднизолона) за 2 недели до операции. В дальнейшем реципиентам проводилась традиционная 4-компонентная иммуносупрессия (+ базиликсимаб), отличавшаяся от обычной лишь несколько большими дозами такролимуса. Во всех случаях наблюдали удовлетворительное восстановление функции трансплантата. Кризов острого отторжения не было. У двух пациентов имели место эпизоды острого пиелонефрита, которые были купированы курсом антибиотикотерапии. Сроки наблюдения составили от 5 до 18 месяцев. Выживаемость реципиентов и трансплантатов на данное время составляет 100 %. Заключение: АВ0-несовместимая трансплантация почки от живого донора является перспективным направлением трансплантологии, развитие которого в Украине может в какой-то мере помочь решить проблему острого дефицита трупных донорских органов.

Ключевые слова: трансплантация почки, несовместимость по группе крови.

Zohrabian R.O.
State Institution «National Institute of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

KIDNEY TRANSPLANTATION FROM AB0-INCOMPATIBLE LIVING FAMILY DONOR

Summary. The introduction into the clinical practice of kidney transplantation from AB0-incompatible living donor may be one of the ways to solve the problem of shortage of cadaveric donor organs. The objective of this study was to analyze the first 4 such surgeries performed at the National Institute of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov of National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Special pretransplantation preparation of patients included introduction of rituximab, intravenous immunoglobulin, sessions of specific immune adsorption to remove anti-A/B antibodies and administration of immunosuppressants 2 weeks prior to surgery. Subsequently, recipients received a traditional 4-component immunosuppressive therapy (+ basiliximab), which differed from the usual one only by slightly larger doses of tacrolimus. In all cases, we observed satisfactory restoration of the function of the kidney transplant. The crises of acute kidney rejection were not detected. Two patients had episodes of acute pyelonephritis treated with antibiotics. Follow-up period ranged from 5 to 18 months. The survival rate of recipients and transplants currently is 100 %. Conclusion: AB0-incompatible kidney transplantation from a living family donor is a promising direction of transplantology, whose development in Ukraine may to some extent solve the problem of acute shortage of cadaveric donor organs.

Key words: kidney transplantation, blood group incompatibility.

ПОЧКИ
НИРКИ

УДК 615.035.1-616.61

ИВАНОВ Д.Д., ДОМБРОВСКИЙ Я.А.
Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев
Клиническая больница № 18, г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ОКСАЗОЛИДИНОНОВ В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Резюме. *Рассмотрена клиническая эффективность применения оксазолидинонов с акцентом на линезолид при инфекциях мочевой системы. Отмечена высокая активность препарата при метициллин-резистентном золотистом стафилококке, Enterococcus faecium и Enterococcus faecalis, резистентных к ванкомицину. Определены преимущественные ситуации для эффективного использования линезолида: септические состояния и длительное носительство вышеуказанных патогенов.*

Ключевые слова: *инфекции мочевой системы, оксазолидиноны, линезолид, золотистый стафилококк, энтерококк.*

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — группа заболеваний мочеполового аппарата, основным морфологическим субстратом которых является прямое или опосредованное воспалительным процессом поражение различных оболочек стенок чашечно-лоханочной системы, мочеточника, мочевого пузыря или мочеиспускательного канала. Исходя из этого, можно выделить пиелонефрит, цистит, уретрит, хотя данное разделение весьма условно, так как инфекционно-воспалительный процесс редко ограничивается одним сегментом мочевыводящих путей, а также часто протекает в виде урогенитальной инфекции.

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологии (EAU, 2015), классификация ИМП должна учитывать следующие аспекты:

— анатомический уровень инфекции (уретрит, цистит, пиелонефрит, уросепсис);
— микробиологические аспекты;
— степень тяжести инфекции;
— риск-факторы.

Распределить ИМС по уровням тяжести можно от легких до наиболее тяжелых:

— цистит;
— пиелонефрит;
— тяжелый пиелонефрит;
— уросепсис (SIRS);
— уросепсис (нарушение функции);
— уросепсис (почечная недостаточность) [1].

Инфекции мочевой системы (ИМС) занимают лидирующее место среди нефрологической патологии и инфекционных заболеваний в целом, в частности, составляют значительную долю инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами, к примеру нозокомиальных [2].

В США ИМП являются причиной более 7 млн визитов к врачу в год [3].

Наиболее часто ИМС манифестируют в виде циститов, которые у женщин встречаются примерно в два раза чаще в связи с анатомическими особенностями[4]. На протяжении всей жизни у половины всех женщин наблюдается по меньшей мере один случай ИМП [5, 6]. В детском возрасте ИМП у лиц женского пола доминирует в сравнении с мальчиками в возрасте 1–18 лет [7].

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

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

Наиболее распространенными возбудителями ИМП являются: грамнегативная флора, в частности *Escherichia coli* (75–90 %), внутриклеточные возбудители (уреаплазма, микоплазма, хламидия), простейшие, такие как *Trichomonas vaginalis*, грамположительные бактерии (*Staphylococcus saprophyticus*), грибы, редко — вирусы.

Микроорганизмы могут достичь мочевого тракта гематогенным и лимфогенным путем, однако многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что наиболее распространен восходящий путь развития ИМП из уретры.

Важную роль играет наличие мочевого катетера. Даже однократная постановка мочевого катетера амбулаторным пациентам приводит к развитию ИМП в 1–2 % случаев.

При гематогенном пути распространения инфекции возбудителями ИМП в большинстве случаев являются *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Salmonella* spp.

На сегодняшний день огромное внимание уделяется проблеме повышения резистентности микроорганизмов, которая приобрела угрожающие масштабы [8]. Повсеместное использование антибиотиков в европейских странах отображает глобальное стремительное увеличение количества резистентных штаммов [9]. Особенно данная проблема касается наиболее широко применяемых групп антибиотиков, таких как цефалоспорины и фторхинолоны.

Обязательным и единственным эффективным компонентом в ведении пациентов с ИМП является назначение антимикробной терапии. Исключение может составлять уретральный синдром при отсутствии инфекций, передающихся половым путем. На сегодняшний день вопрос выбора адекватного препарата весьма актуален в связи с тем, что препараты, традиционно использовавшиеся для лечения ИМП, — уроантисептики, такие как триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол), нитрофурантоин, фурагин становятся все менее эффективными в связи с вышеописанной проблемой. EAU 2015 рекомендует также не использовать рутинно цефалоспорины, а назначение фторхинолонов осуществлять с учетом региональной к ним резистентности.

Это подтверждается многими исследованиями.

Одно из них показывает постепенный рост резистентности *Escherichia coli* к препаратам первой линии, а именно комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом, а также нитрофурантоину в США в период с 1995 по 2001 гг. [10].

Международное исследование ECO.SENS, в ходе которого были изучены данные 4734 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, собранные в 252 лечебных учреждениях 16 стран Европы и Канады, приводит данные о резистентности величиной 15 % для триметоприма и 14 % для комбинации триметоприм/сульфаметоксазол [11].

Применение препаратов из группы фторхинолонов также больше не рекомендуется для рутинной практики. К ним резистентность микроорганизмов развивается гораздо быстрее, и на сегодняшний день фторхинолоны нередко малоэффективны, особенно в случае осложненных поражений. Фактически по рекомендациям EAU 2015 года среди используемых остались офлоксацин, левофлоксацин и ципрофлоксацин, исключен из руководства норфлоксацин.

В связи с вышеописанными серьезными проблемами, с которыми столкнулось медицинское, в частности урологическое, сообщество, многие исследователи и практикующие врачи начинают отдавать предпочтение современным синтетическим препаратам группы оксазолидинонов, а именно линезолиду, на сегодняшний день единственному препарату этой группы, прошедшему огромное количество испытаний и клинических исследований и широко применяемому в клинической практике. **Выбор в пользу этой группы делают по крайней мере в двух ситуациях: тяжелое течение осложненных ИМС и длительное бессимптомное наличие энтерококковой бактериурии.**

Группа оксазолидинонов — полностью синтетические антимикробные препараты, что обусловливает крайне низкий потенциал развития резистентности микроорганизмов, разработанные в 90-х годах прошлого века. В 2000 году Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) линезолид был официально одобрен для лечения большого количества различных инфекционных патологий, основную часть которых составляли инфекции, вызванные мультирезистентной флорой, в частности метициллин-резистентным золотистым стафилококком (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA).

Появление данного препарата на рынке было спасением для огромного количества пациентов, так как уже тогда наблюдалось значительное повышение резистентности микроорганизмов к ванкомицину — на то время препарату первой линии для борьбы с резистентной флорой.

Прогрессирующий рост резистентности к ванкомицину угрожает поставить в безвыходное положение всю инфекционную отрасль медицинской науки, так как до недавнего времени это был единственный препарат, позволявший бороться с бактериями, резистентными ко всем другим группам антибиотиков. Последние исследования показали, что минимальная подавляющая концентрация (МПК)

ванкомицина постоянно возрастает в отношении практически всех чувствительных к нему микроорганизмов, кроме того, лечение может оказаться неэффективным даже в случае, когда МПК находятся в пределах диапазона чувствительности [12, 13].

Конечно, первое место среди всех мультирезистентных форм микроорганизмов занимает MRSA — постоянный «обитатель» большинства стационаров лечебно-профилактических учреждений по всему миру. Данный микроорганизм имеет несколько наиболее распространенных штаммов (различных в США и Европе), которые создают огромные проблемы для специалистов любой специализации, в частности урологии.

Одними из самых распространенных риск-факторов относительно инфекции, вызванной MRSA, являются гемодиализ и постановка постоянного мочевого катетера [14].

Первое напрямую и исключительно касается специалистов-урологов, второе является постоянной практикой во всех специализированных стационарах и создает постоянную угрозу развития ИМП.

В современном мире специалисты из области фармакологии стремятся к разработке и повсеместному внедрению в медицинскую практику полуили полностью синтетических препаратов в связи с их минимальной токсичностью, предсказуемой фармакодинамикой и — относительно антимикробных препаратов — очень медленным развитием резистентности к ним микроорганизмов.

Не является исключением и линезолид, полностью синтетический препарат, обладающий эффективным бактериостатическим и значительным постантибиотическим эффектами по отношению к чувствительной микрофлоре, что было продемонстрировано во множестве клинических исследований [15], но самое главное — неожиданно низкой токсичностью и благоприятным фармакокинетическим профилем. Последнее позволяет применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до тяжелой степени. У пациентов с почечной недостаточностью любой степени тяжести корректировка дозы не требуется. Эффективность и фармакокинетика препарата не изменяется даже у пациентов в септическом состоянии.

Низкотоксичность и особенности фармакокинетического профиля препарата позволяют применять его также у детей любого возраста, в том числе недоношенных новорожденных, необходима лишь коррекция дозировки и длительности приема.

Последнее заслуживает особого внимания, так как в детском возрасте ИМП также встречаются часто. Частота данной патологии у детей почти не уступает инфекционным заболеваниям дыхательной и пищеварительной систем в летнее время и стоит на втором месте в холодное время года. Частота заболеваний может варьировать в зависимости от пола и возраста. В первые 3 месяца жизни ИМП чаще встречается у мальчиков (3,7 %), чем у девочек (2 %), после чего это соотношение изменяется — 3 % у девочек и 1,1 % у мальчиков соответственно.

В педиатрии ИМП являются наиболее частой причиной возникновения лихорадки неясного генеза у мальчиков в возрасте до 3 лет. По данным U. Jodal, ИМП являются наиболее распространенными бактериальными инфекциями у детей младше двух лет [16]. В большинстве случаев исходы ИМП у детей при адекватной терапии благополучные, однако возникновение их в раннем возрасте может привести к развитию нефросклероза, особенно если они сочетаются с врожденными аномалиями развития мочевыводящих путей.

В связи с вышеописанным наличие низкотоксичного и эффективного по отношению к широкому спектру микроорганизмов, даже мультирезистентных, препарата с возможностью его применения во всех возрастных группах, не имеющего практически никаких противопоказаний, чрезвычайно актуально на сегодняшний день.

Данные многих клинических наблюдений, одно из которых было опубликовано чешскими специалистами в декабре 2004 года [17], подтверждает исключительную ценность линезолида как эффективного и безопасного антимикробного препарата. В трех клинических случаях нозокомиального септического состояния у недоношенных новорожденных, возбудитель которого оказался резистентным к ванкомицину, линезолид показал впечатляющую эффективность — во всех трех случаях. Существенных побочных неблагоприятных эффектов отмечено не было.

Касательно благоприятных профилей фармакокинетики и фармакодинамики линезолида стоит отметить, что препарат доступен в форме для внутривенных инъекций и перорального приема, при котором биодоступность препарата составляет 100 %, пол и возраст не влияют на фармакодинамику.

Бактериостатический эффект препарата основан на ингибировании синтеза бактериальных протеинов [18]. Множеством исследований отмечается его способность создавать высокие концентрации как в здоровых, так и в инфицированных тканях [19].

Возвращаясь к инфекциям, вызванным MRSA, исследования выявили особый фактор его вирулентности — PVL, экзотоксин, повреждающий лейкоциты хозяина и значительно ослабляющий иммунный ответ организма на инфекцию. В то время как β-лактамные антибиотики повышают продукцию PVL посредством активации транскрипции, под действием линезолида как антибиотика, снижающего синтез протеина, образование PVL снижается, тем самым уменьшается вирулентность MRSA [20].

Также одними из наиболее распространенных возбудителей ИМП являются энтерококки *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, проблема возрастания резистентности к ванкомицину которых в последние время приобретает все большую актуальность.

Согласно данным исследования, проведенного в период с февраля 2012 по 2013 г. в одной из клиник Ирана, резистентность к ванкомицину и гентамицину обеих самых распространенных форм энтерококков катастрофически возросла. Общая резистентность к ванкомицину составила 23,65 %. Резистентность *Enterococcus faecium* возросла с 9 до 43 %.

Однако все исследованные штаммы оставались чувствительными к линезолиду [21].

Касательно применения линезолида в терапии пациентов детского возраста особый интерес представляют данные еще одной работы, в рамках которой исследовались этиологические факторы и частота возникновения ИМП у детей с нефротическим синдромом [22]. Результаты исследования показали, что пациенты детского возраста с нефротическим синдромом чрезвычайно восприимчивы к развитию ИМП, частота которых составляла 36,5 %. Возбудителями ИМП в большинстве случаев являлись *Enterococcus faecium* (29,4 %) и *Enterococcus faecalis* (21,1 %). Также большая часть штаммов были мультирезистентными, однако чувствительными к линезолиду.

Другую чрезвычайно восприимчивую к развитию ИМП группу пациентов составляют больные с почечными аллотрансплантатами.

Согласно одному из опубликованных клинических докладов, ИМП, вызванные ванкомицин-резистентными энтерококками (резистентность к ванкомицину которых достигает 25 %) у пациентки после трансплантации почки, успешно поддавались лечению линезолидом и даптомицином. Вскоре после начала лечения признаки инфекции регрессировали и функции трансплантата пришли в норму [22].

В целом, согласно результатам большинства компетентных масштабных исследований, резистентность микроорганизмов, в особенности из семейства энтерококков, с каждым годом возрастает с геометрической прогрессией. По мнению большинства задействованных в этой сфере исследователей, основную роль в решении данной проблемы должны сыграть препараты нового поколения, такие как линезолид и даптомицин [23, 24].

На сегодняшний день практикующие специалисты и все медицинское сообщество в целом ежедневно сталкивается с проблемой постоянно возрастающей резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам, следовательно, со стремительным снижением их эффективности. Эффективность препаратов, традиционно использовавшихся в терапии инфекций, вызванных резистентными бактериями, перестает быть практически значимой. Однако данный факт открывает новую эру лекарственных средств, главное отличие которых состоит в их полной синтетичности, целенаправленности и избирательности действия.

Свойства таких препаратов обеспечивают не только их эффективность, но и низкую токсичность, контролируемую фармакокинетику, соответственно, возможность применения у всех групп пациентов независимо от возраста, пола и сопутствующей патологии.

Линезолид, пока единственный представитель своего класса антимикробных препаратов, часто оказывается единственным препаратом, способным оказать адекватный терапевтический эффект в случае инфекции, вызванной мультирезистентной микрофлорой.

В Украине препарат представлен продуктом фармакологической компании «Юрия-фарм» с коммерческим названием Линелид в форме для внутривенных инъекций, прошедшим все необходимые клинические испытания и уже имеющим большой опыт применения в различных областях, в частности в урологической практике, у отечественных специалистов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on Urological Infections. — European Association of Urology, 2013.

2. Stamm W.E. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections // Am. J. Med. — 113 (1A). — 1S-4S.

3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am. J. Med. — 2002. — 113 (Suppl. 1A). — P. 5s-13s.

4. Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997 // Vital Health Stat. 13. — 1999. — 143. — 1-39.

5. Foxman B., Barlow R., d'Arcy H. et al. Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs // Ann. Epidemiol. — 2000. — 10. — 509-515.

6. Kunin C.M. Urinary tract infections in females // Clin. Infect. Dis. — 1994. — 18. — 1-12.

7. Winberg J., Bergstron T., Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution: recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood // Kidney Int. Suppl. — 1975. — 3 (suppl.). — S101–S106.

8. Carlet J. et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics // Lancet. — 2011. — 378(9788). — P. 369-71.

9. Gyssens I.C. Antibiotic policy // Int. J. Antimicrob Agents. — 2011. — 38 Suppl. — P. 11-20.

10. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C., Jones M.E., Sahm D.F. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of Escherichia coli from female outpatients in the United States // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002 Aug. — 46(8). —2540-5.

11. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe // The ECO.SENS study. — 2003 Oct. — 22 (Suppl. 2). — 49-52.

12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI Approved Standard M100-S16. — Wayne, PA: The Institute, 2006.

13. Lodise T.P., Graves J., Evans A. et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureusbacteremia treated with vancomycin // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — 52(9). — 3315-3320.

14. Morrison M.A., Hageman J.C., Klevens R.M. Case definition for community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus // J. Hosp. Infect. — 2006. — 62(2). — 241.

15. MacGowan A.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections // J. Antimicrob. Chemother. — 2003. — 51 (Suppl. 2). — 17-25.

16. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood // Infect Dis Clin North Am. — 1987. — 1(4). — P. 713-29

17. Miletнn J., Melichar J., Janota J., Mikoláqová B., Jedlicková A., Kucera J., Cunát V., Stranák Z. The first experience with linezolide in treatment of nosocomial septic condition in premature neonates // Ceska Gynekol. — 2004 Dec. — 69 (Suppl. 1). — 102-4.

18. Leach K.L., Brickner S.J., Noe M.C., Miller P.F. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent // Ann. NY Acad. Sci. — 2011. — 1222. — 49-54.

19. Wiskirchen D.E., Shepard A., Kuti J.L., Nicolau D.P. Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using in vivo microdialysis // Antimicrob. Agents Chemother. — 2011. — 55(7). — 3220-3225.

20. Bernardo K., Pakulat N., Fleer S. et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduceStaphylococcus aureus virulence factor expression // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — 48(2). — 546-555.

21. Kafil H.S., Asgharzadeh M. Vancomycin-resistant enterococcus faecium and Enterococcus faecalis isolated from education hospital of Iran // Maedica (Buchar). —2014 Dec. — 9(4). — 323-7.

22. Eden G., Burkhardt O., Clajus C., Kielstein J.T. Daptomycin for a complicated urinary tract infection with vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a renal transplant recipient // Clin. Kidney J. — 2012 Aug. — 5(4). — 350-1.

23. Swaminathan S., Alangaden G.J. Treatment of resistant enterococcal urinary tract infections // Curr. Infect. Dis. Rep. — 2010 Nov. — 12(6). — 455-64.

24. Wagenlehner F.M., Naber K.G. New drugs for Gram-positive uropathogens // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2004 Sep. — 24 (Suppl. 1). — S39-43.

Получено 15.10.15

Іванов Д.Д., Домбровський Я.А.
Кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НАМПО імені П.Л. Шупика, м. Київ
Клінічна лікарня № 18, м. Київ

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ОКСАЗОЛІДИНОНІВ У ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Резюме. Розглянута клінічна ефективність застосування оксазолідинонів з акцентом на лінезолід при інфекції сечової системи. Відзначена висока активність препарату при метицилін-резистентному золотистому стафілококу, *Enterococcus faecium* та *Enterococcus faecalis*, резистентних до ванкоміцину. Визначено переважні ситуації для ефективного використання лінезоліду: септичні стани й тривале носійство вищезазначених патогенів.

Ключові слова: інфекції сечової системи, оксазолідинони, лінезолід, золотистий стафілокок, ентерокок.

Ivanov D.D., Dombrovskyi Ya.O.
Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of the National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv
Clinical Hospital № 18, Kyiv, Ukraine

THE USE OF OXAZOLIDINONE PRODUCTS IN THE TREATMENT OF URINARY INFECTIONS

Summary. The clinical efficacy of oxazolidinones with a focus on linezolid application in urinary infections is presented. High activity of the drug in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* resistant to vancomycin is discussed. Most common situations for effective use of linezolid are defined: septic conditions and the long carriage of the mentioned pathogens.

Key words: urinary infections, oxazolidinones, linezolid, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus.*

ЛІНЕЛІД

Linelid®

Лінезолід
Розчин для інфузій (2 мг/мл)

Вирішення проблеми Грам «+» резистентних госпітальних інфекцій

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

Інформація про медичний препарат Лінелід

Діюча речовина: лінезолід. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01X X08.

Показання. Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: позалікарняна (госпітальна) пневмонія; негоспітальна пневмонія; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами Ent.faecium та faecalis. Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічно показане призначення комбінованої терапії. Побічні реакції: Інфекції та інвазії: часті — кандидоз (зокрема оральний та вагінальний кандидоз) або грибкові інфекції; нечасті — вагініт. З боку крові та лімфатичної системи: нечасті (частоти відповідно до клінічних повідомлень) — еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія. Психічні розлади: нечасті — безсоння. З боку нервової системи: часті — головний біль, перверсії смаку (металічний присмак); нечасті — запаморочення, гіпостезія, парестезія. З боку органів зору: нечасті — погіршення зору. З боку органів слуху: нечасті — дзвін у вухах. З боку серцево-судинної системи: нечасті — артеріальна гіпертензія, флебіт/тромбофлебіт. З боку травного тракту: часті — діарея, нудота, блювання; нечасті — локальний або загальний біль у животі, запор, сухість у роті, диспепсія, гастрит, глосит, послаблення випорожнень, панкреатит, стоматит, розлади або зміна кольору язика. З боку гепатобіліарної системи: часті — аномальні функціональні печінкові проби. З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасті: дерматит, надмірне потовиділення, свербіж, висипання, кропив'янка. З боку сечовидільної системи: нечасті — полакіурія. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасті — вульвовагінальні порушення. Загальні порушення та розлади в місці введення: нечасті — гарячка, втома, біль у місці ін'єкції, посилення спраги, локальний біль. Лабораторні показники. Біохімія: часті — підвищення АСТ, АЛТ, ГДГ, лужної фосфатази, азоту сечовини крові, креатинінклірансу, ліпази, амілази або глюкози поза голодуванням; зниження загального білка, альбуміну, натрію та кальцію; підвищення або зниження калію або бікарбонату; нечасті — підвищення загального білірубіну, креатиніну, натрію або кальцію; зниження глюкози поза голодуванням; підвищення або зниження хлоридів. Гематологія: часті — підвищення вмісту нейтрофілів та еозинофілів; зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів; підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів; нечасті — підвищення кількості ретикулоцитів, зниження кількості нейтрофілів. Наступні побічні реакції розцінювалися як тяжкі в ізольованих випадках: локалізований біль у животі, транзиторні ішемічні атаки, артеріальна гіпертензія, панкреатит та ниркова недостатність. Протягом клінічних досліджень повідомлялося про один випадок аритмії (тахікардія), що був обумовлений препаратом. У контрольованих клінічних дослідженнях, у яких лінезолід призначався терміном до 28 днів, менш ніж у 0,1 % пацієнтів відмічалася анемія. У програмі лікування хворих з інфекціями, що загрожують життю, та супутніми захворюваннями процент хворих, у яких розвинулася анемія при прийомі лінезоліду протягом < 28 днів, складав 2,5 % порівняно з 12,3 %, коли лікування продовжувалося протягом > 28 днів. Постмаркетинговий досвід. З боку крові та лімфатичної системи: анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія та мієлосупресія. У випадку розвитку анемії прийом лінезоліду більше 28 днів підвищує необхідність проведення гемотрансфузій. З боку імунної системи: анафілаксія; порушення трофіки та метаболізму: лактатацидоз. З боку нервової системи: периферичний невропатія, судоми, серотоніновий синдром. Серед пацієнтів, які лікувалися лінезолідом, повідомлялося про периферичну нейропатію. Такі повідомлення були переважно від пацієнтів, які лікувалися препаратом довше рекомендованого періоду 28 днів. Серед пацієнтів, які лікувалися лінезолідом, повідомлялося про випадки судом. У більшості випадків у пацієнта в анамнезі були судоми або фактори ризику виникнення судом. Повідомлялося про випадки серотонінового синдрому. З боку органів зору: невропатія зорового нерва, що іноді прогресувала до втрати зору (випадки переважно спостерігались у пацієнтів, які отримували препарат довше максимального рекомендованого терміну його застосування, що становить 28 днів). З боку шкіри та підшкірної клітковини: ангіоневротичний набряк, бульозні ураження шкіри, такі як синдром Стівенса — Джонсона. Упаковка. По 300 мл у пляшці скляній № 1 у пачці з картону; по 300 мл у контейнері полімерному № 1 у пачці з картону. Категорія відпуску. За рецептом.

Венофер®

Заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс

Без декстрану

Коли безпека має значення

ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ

- **Не містить декстрану**[1]
- **Високий профіль безпеки**[2–8]
- **Швидке поповнення дефіциту заліза**[1, 4, 9–11]

1. Інструкція для медичного застосування препарату. 2. Geisser P., Baer M. and Schaub E. (1992) Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations // Drug research, Vol. 42: 1439- 1452. 3. Crichton R.B., Danielson B.G., Geisser P. Iron therapy with a special emphasis on intravenous administration. 4th Ed. UNI-MED Verlag AG. Bremen, 2008. 4. Locatelli F., Aljama P., Barany P., Canaud B., Carrera F., Eckardt K.U. et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure // Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19 Suppl 2: 61–47. 5. Macdougall I.C. // Nephrol Dial Transplant (2000) 15: 1743–1745. 6. Macdougall I.C., Bailie G., Richardson D. et al. Worldwide safety profile of iron sucrose injection (Venofer): Analysis of 1,004,477 patients from 1992 to 2001. Presented at: ASN World Congress Nephrology, October 13–17, 2001, San Francisco, CA. 7. Van Wyck D.B. // Am J Kid Dis (2000) 36: 88–97. 8. Richardson D. et al. // Nephrol Dial Transplant (2001) 16: 115–119. 9. Breymann C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy — Modern aspects of diagnosis and therapy // Blood Cells Mol Dis 2002; 29(3): 506–16. 10. Charytan C., Levin N., Al-Saloum M., Hafeez T., Gagnon S., Van Wyck D.B. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia — North American Clinical Trial // Am J Kidney Dis 2001; 37(2): 300–7. 11. Bodemar G., Kechagias S., Almer S., Danielson B.G. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose // Scand J Gastroenterol 2004; 39: 454–8.

Діюча речовина. 1 мл розчину містить 20 мг заліза (у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу – 540 мг). **Лікарська форма.** Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби. Препарати заліза. Код АТС B03A C02. **Показання.** Залізодефіцитні стани: при необхідності швидкого поповнення заліза; пацієнтам, які не переносять або не дотримуються регулярного прийому пероральних препаратів заліза; при наявності активних запальних захворювань травного тракту, коли пероральні препарати заліза неефективні. **Фармакологічні властивості.** Активний компонент сахарози заліза складається з багатоядерних центрів заліза (III) гідроксиду, оточених зовні великою кількістю нековалентно зв'язаних молекул сахарози. Комплекс був розроблений для забезпечення контрольованим чином засвоюваного заліза для транспортування заліза та збереження протеїна в організмі (трансферин та феритин відповідно). **Побічні реакції.** До найбільш поширених небажаних реакцій на препарат, про які повідомлялося, увійшли диспепсія, гіпотонія, пресинкопе й озноб, реакції в місці введення препарату та нудота, що спостерігалися у 0,5–1,5 % пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.п. МОЗ України:** № UA/8015/01/01 від 05.07.2013. **Виробник.** Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія/Vifor (International) Inc., Switzerland. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

VENO-FPA-080213-009

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г,
тел.: (044) 390 0909, факс (044) 390 2929; www.takeda.ua

Takeda

ПОЧКИ
НИРКИ

УДК 615.015.33-16.61-004

ДОМБРОВСКИЙ Я.А., ИВАНОВ Д.Д.
КБ № 18, г. Киев
НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ПРИ АНЕМИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как нарушения структуры и функции почек, которые наблюдаются на протяжении более 3 месяцев и негативно сказываются на здоровье и качестве жизни человека (KDIGO, 2012). Впервые данный термин был предложен для использования в нефрологической практике NKF-KDIGO (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) в 2002 году. В Украине термин «ХБП» был утвержден в 2005 году.

Распространенность ХБП, по разным данным, колеблется от 10 до 30 % в различных возрастных группах [1]. В США ХБП наблюдается у 25 миллионов взрослых [2].

ХБП ассоциируется с множеством патологических процессов и состояний, возникающих в результате утраты функций почек. Одним из наиболее частых и серьезных ввиду своего системного характера осложнений, которые встречаются у нефрологических больных, является анемия. Этиология анемии при ХБП — дефицитная (железо-, эритропоэтин- и витаминдефицитная), патогенез — многогранен. Однако ведущим фактором является недостаток эритропоэтина [3], который может наблюдаться у пациентов даже на стадии, когда клинически манифестная хроническая почечная недостаточность еще не развилась (ХБП 1–2-й стадий).

Эритропоэтин (ЭПО) является гликопротеиновым гормоном. Он синтезируется главным образом расположенными на границе коркового и мозгового вещества почек интерстициальными фибробластами, примыкающими к эпителию проксимальных почечных канальцев. Ими продуцируется 85–95 % гормона. Остальные 5–15 % эритропоэтина вырабатываются гепатоцитами и фибробластоподобными клетками печени (Ito-клетки) [4, 5].

Физиологический эффект ЭПО осуществляется путем его воздействия на бурстобразующую единицу эритроцитов в процессе эритропоэза и дальнейшего стимулирующего влияния на пролиферацию и дифференцирование клеток-предшественниц эритроцитов.

Позднее, при прогрессировании поражения почек, к эритропоэтиндефицитному механизму присоединяется недостаток протеинов, витаминов и железодефицитный компонент. При этом дефицит железа имеет ведущее значение. По этой причине в комплексную терапию пациентов с ХБП для коррекции анемии вместе с эритропоэзстимулирующими агентами (ЭСА) в обязательном порядке включаются препараты железа.

Адрес для переписки с авторами:
Домбровский Я.А.
E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Домбровский Я.А., Иванов Д.Д., 2015
© «Почки», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

Анемия у пациентов с ХБП обусловливает недостаточную оксигенацию тканей и приводит к хронической усталости, слабости, увеличению заболеваемости, смертности и показателей госпитализации [6, 7]. В целом анемия у пациентов с ХБП вызывает ухудшение качества жизни, снижение физической активности [8], развитие застойной сердечной недостаточности, снижение когнитивно-мнестических способностей, т.е. снижение качества жизни, а также значительно увеличивает смертность пациентов [9].

Согласно последним рекомендациям KDIGO, 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) относительно коррекции анемий у пациентов с ХБП:

— анемию диагностируют у пациентов с ХБП старше 15 лет в случае, если уровень гемоглобина < 130 г/л у мужчин (< 135 г/л до 70 лет и < 133 г/л у лиц старше 70 лет — ERBP, 2013 [11]) и < 120 г/л у женщин;

— у детей с ХБП, если концентрация гемоглобина < 110 г/л у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, < 115 г/л — от 5 до 12 лет и < 120 г/л — 12–15 лет.

Для клинической оценки анемии рекомендованы следующие тесты:

1) общеклинический анализ крови, включающий определение концентрации гемоглобина, содержания эритроцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой и количества тромбоцитов;

2) абсолютное количество эритроцитов;

3) сывороточный уровень ферритина;

4) сывороточное насыщение трансферрина (TSAT);

5) сывороточное содержание витамина B_{12} и уровень фолиевой кислоты [10].

В рекомендациях KDIGO (2012), ERBP (2013) [11] и NICE (2015) [12] в качестве первого этапа коррекции анемии при ХБП рассматривается устранение дефицита железа. Это признается рациональным и экономически оправданным шагом.

Согласно рекомендациям ERBP (2013) терапия препаратами железа для внутривенного (в/в) введения или, при хорошей переносимости, пероральными препаратами железа является первым шагом у недиализных пациентов с ХБП, особенно ХБП 2-й и 3-й стадии, а также у находящихся на перитонеальном диализе, если:

— имеет место абсолютный дефицит железа (сывороточное насыщение трансферрином < 20 % и уровень сывороточного ферритина < 100 нг/мл (в рекомендациях KDIGO (2012) TSAT ≤ 30 % и содержание ферритина ≤ 500 нг/мл);

или

— желательно увеличение концентрации гемоглобина без назначения ЭСА и

— TSAT < 25 % и уровень ферритина < 200 нг/мл у недиализных пациентов и TSAT < 25 % и содержание ферритина < 300 нг/мл у диализных пациентов. В процессе лечения уровень TSAT не должен превышать 30 %, а ферритина — 500 нг/мл как у диализных, так и у недиализных пациентов.

Обратите внимание, что в рекомендациях NICE (2015) [12] предлагают не руководствоваться одной лишь комбинацией TSAT < 20 % и значений ферритина < 100 нг/мл при диагностике анемии у пациентов с ХБП, настаивая на использовании оценки количества гипохромных эритроцитов (% HRC, более 6 %), или содержания гемоглобина в ретикулоцитах (CHR; менее 29 пг), или эквивалентных тестов.

В рекомендациях ERBP (2013) [11] предлагаются следующие шаги у европейского населения:

— у взрослых пациентов, получающих терапию ЭСА и не принимающих железо, мы считаем возможным использовать внутривенные препараты железа (недиализные пациенты с ХБП могут получать пероральную терапию, если она хорошо переносится, в качестве первого шага), чтобы повысить уровень гемоглобина крови или снизить дозу ЭСА при TSAT < 30 % и содержании ферритина < 300 нг/мл;

— у пациентов, получающих гемодиализ, внутривенное введение препаратов железа может быть начато при более высоких значениях сывороточного ферритина и низком ответе на терапию ЭСА;

— следует проявлять осторожность, если уровень ферритина превышает 500 нг/мл в период комбинированного лечения с использованием ЭСА, особенно у пациентов с TSAT > 30 %. Длительность стартовой терапии пероральными препаратами железа в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) составляет 1–3 месяца.

В руководстве NICE (2015) [12] утверждается, что терапия ЭСА не должна быть начата при абсолютном дефиците железа, во время лечения уровень ферритина в сыворотке крови не должен превышать 800 мкг/л, а терапия железом требует индивидуального подхода.

Таким образом, в современных рекомендациях предлагается:

1) начинать терапию анемии при ХБП с назначения препаратов железа (в/в или перорально);

2) контролировать показатели насыщения железом, предполагая, что терапия ЭСА увеличивает потребность в их использовании;

3) не отдавать предпочтения каким-либо конкретным препаратам.

Выбор железосодержащих препаратов определяется преимуществами трехвалентного железа и тех его солей, что имеют хорошую переносимость и эффективность.

При легких формах анемии и отсутствии у пациента нарушений усваивания железа органами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) можно применять пероральные формы препаратов железа.

Одна из них известна благодаря своей эффективности — это полимальтозный комплекс гидроксида железа (III) мальтофер. Данный макромолекулярный комплекс стабилен и не высвобождает железо в виде свободных ионов. Препарат схож с естественным соединением железа — ферритином. Благодаря этому сходству железо (III) поступает в кровь путем активного транспорта. Железо связывается с ферритином и накапливается преимущественно в печени. После в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не имеет прооксидантных свойств, присущих другим аналогам солей железа.

Однако пероральные формы часто бывают малоэффективными, например, при нарушении усваиваемости в органах ЖКТ. Также трудности с их применением возникают при попытке достичь необходимой концентрации в сочетании с использованием препаратов ЭСА или при выраженной анемии (2–3-й степени). Поэтому наша практика диктует необходимость применения пероральных препаратов железа при уровне гемоглобина свыше 100 г/л, при более низких значениях целесообразно использование препаратов железа для в/в введения.

Рекомендации NICE (2015) свидетельствуют, что большинство пациентов нуждаются в 500–1000 мг железа для взрослых. Режим дозирования зависит от модальности, например, гемодиализным пациентам необходим эквивалент 50–60 мг внутривенного железа в неделю (аналогичная доза у детей — 1 мг/кг/нед). При этом маркеры содержания железа следует контролировать каждые 1–3 месяца у людей, получающих лечение гемодиализом.

Согласно рекомендациям KDIGO в большинстве случаев с целью коррекции анемии у пациентов с ХБП следует применять внутривенные формы препаратов железа. Наиболее приемлемым выбором, с точки зрения количества проведенных исследований и в целом доказательной базы, является трехвалентный гидроксид железа в виде сахаразного комплекса, сахарат железа. Он имеет высокую молекулярную массу и в связи с этим эффективно восполняет дефицит железа. Именно сахарат железа, в частности препарат Венофер®, на сегодняшний день является единственным представителем парентеральных препаратов железа, имеющим обширную доказательную базу и опытные данные об эффективном и безопасном применении, в том числе у беременных.

Наряду с ним существуют различные генерики на основе наночастиц железа, однако их использование в практике обусловлено скорее относительно меньшей стоимостью, чем эффективностью и безопасностью. Такого рода лекарственные средства называют симилярами.

В качестве заменителя оригинального препарата на фармацевтический рынок выходят все новые симиляры сахарата железа (ССЖ), не проходящие, однако, должных доклинических и/или клинических испытаний. Это происходит из-за того, что они заявлены как генерики, и, соответственно, их фармацевтическая и биоэквивалентность должна обеспечивать их терапевтическую эквивалентность. Однако данные правила применимы только к простым химическим генерикам, но не к симилярам [13].

Ранее неоднократно публиковались факты различия фармакокинетики и фармакодинамики, а также терапевтического эффекта симиляров по сравнению с оригинальными препаратами. Хоть они и признаны «схожими с оригиналом препаратами», клинически они могут вести себя непредсказуемо, так как действующее вещество — нестабильная макромолекула.

С применением симиляров связан высокий риск развития воспалительных реакций, окислительного (оксидативного) стресса и аллергических реакций немедленного типа (анафилактоидных) в связи с образованием свободных ионов железа.

По причине вышеперечисленного симиляры выделяются в отдельный класс лекарственных средств, нормативная база для которых только начинает разрабатываться [14].

На сегодняшний день этой проблемой занимаются специалисты Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency), по мнению которых ССЖ выводятся на рынок без необходимой доказательной клинической базы [15].

По итогам одного из исследований, опубликованного J.E. Toblli et al., в котором сравнивались прооксидантные эффекты и степень оксидативного стресса при применении оригинального препарата сахарата железа и его симиляров, было отмечено, что хотя препараты и имели схожие физико-химические свойства, однако при использовании симиляров наблюдалась более выраженная прооксидантная активность и более высокая степень вызванного оксидативного стресса [16].

Также, по данным исследования The European ISS study [17], в котором проводилось сравнение оригинального сахарата железа с четырьмя ССЖ, было выявлено слишком быстрое увеличение концентрации сывороточного железа и степени насыщения трансферрина при применении препаратов ССЖ, что перегружает механизмы метаболизма железа в организме. Кроме того, отмечена высокая прооксидантная активность и снижение антиоксидантных процессов в различных органах в группе ССЖ по сравнению с оригинальным препаратом.

Также авторами были выявлены более высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6, в тканях.

Эти данные указывают на возможные неблагоприятные побочные эффекты при применении симиляров, что, скорее всего, связано с различиями производственного процесса, который невероятно сложен у оригинального препарата и требует высокой точности, которую пока не может повторить ни один генерик.

Что касается эффективности и безопасности внутривенного приема оригинальных препаратов сахарата железа, то одной из самых скрупулезных и репрезентативных является работа, опубликованная Kait Reid в декабре 2010 года [18], в рамках которой анализировались три различных рандомизированных контролируемых испытания по сравнению эффективности и безопасности сахарата железа (исследуемым препаратом являлся Венофер®), декстрана и глюконата железа.

Анализировались все виды рандомизированных исследований:

1) прямое сравнительное рандомизированное контролируемое;

2) открытое проспективное рандомизированное контролируемое;

3) двойное слепое рандомизированное контролируемое.

В исследуемые группы входили пациенты с ХБП и анемией, обусловленной ХБП, часть которых также находилась на гемодиализной терапии.

Все средства оказывали сравнительно одинаковый терапевтический эффект, с небольшим перевесом в сторону сахарата железа — препарата Венофер®. Частота возникновения неблагоприятных побочных эффектов, от легких (тошнота, головная боль и сыпь) до тяжелых (анафилактоидные реакции), при применении препарата Венофер® была минимальной сравнительно с другими исследуемыми препаратами.

Препараты железа — обязательный элемент комплексной терапии анемий у пациентов с ХБП согласно международным рекомендациям. При выборе пероральных и парентеральных форм в большинстве случаев на практике предпочтение отдается препаратам для внутривенного применения, сахаратам железа [19–21].

Сегодня в распоряжении практикующих специалистов есть только один оригинальный препарат, прошедший сотни клинических испытаний и используемый в практике десятилетиями, — Венофер®. Это оригинальный препарат сахарата железа, доказавший свою эффективность более чем в 100 клинических исследованиях и зарегистрированный более чем в 85 странах мира. Ввиду вышеперечисленных объективных научно доказанных причин симиляры сахарата железа требуют продуманного осторожного использования в клинической практике.

Список литературы

1. Пыриг Л.А., Иванов Д.Д. Нефрология: Национальный учебник. — Донецк, 2014. — С. 251-268.

2. Drawz P., Rahman M. In the clinic Chronic kidney disease // Ann. Intern. Med. — 2009. — 150. — ITC2-1-15: quiz ITC12-16.

3. Astor B.C., Muntner P., Levin A., Eustace J.A., Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) // Arch. Intern. Med. — 2002. — 162. — 1401-1408.

4. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // Тер. арх. — 1990. — 62(11). — 141-145.

5. Bauer C. Erythropoietin — from gene structure to therapeutic applications // J. Perinat. Med. — 1995. — 23. — 77-81.

6. Holland D.C., Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: A retrospective cohort study // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — 15. — 650-658.

7. Levin A., Djurdjev O., Duncan J., Rosenbaum D., Werb R. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: An association of haemoglobin with long-term outcomes // Nephrol. Dial. Transplant. — 2006. — 21. — 370-377.

8. Klang B., Bjorvell H., Clyne N. Quality of life in predialytic uremic patients // Qual. Life Res. — 1996. — 5. — 109-116.

9. Teehan B.P., Benz R.L., Sigler M.H., Brown J.M. Early intervention with recombinant human erythropoietin therapy // Semin. Nephrol. — 1990. — 10. — 28-34.

10. KDIGO (2012) // Kidney International Supplements. — 2012. — 2. — 281; doi:10.1038/kisup.2012.39.

11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemiz management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practoce position statement // Nephrol. Dial. Transplant. — 2013. — Vol. 28, № 6. — 1346-1359.

12. Anaemia management in people with chronic kidney disease // National Clinical Guideline Centre. Anaemia management in people with chronic kidney disease. — London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). — 2015, Jun 3. — 43 p. (NICE guideline; no. 8).

13. European Parliament. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use // Official Journal L. — 2004. — 136 (47). — 3457.

14. Schellekens H., Klinger E., Mhlebach S. et al. The therapeutic equivalence of complex drugs // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2011. — 59. — 176-83.

15. Committee for Medicinal Products for Human Use, 2011. Reflection paper on nonclinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications. EMA/CHMP/SWP/100094/2011.

16. Toblli J.E., Cao G., Oliveri L. et al. Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations // Drug Research. — 2009. — 59(4). — 176-90.

17. Toblli J.E., Cao G., Giani J. et al. Different effects of European iron sucrose similar preparations and originator iron sucrose on nitrosative stress, apoptosis, oxidative stress, biochemical and inflammatory markers in rats // XLVIII ERA EDTA Congress. — 2011. — SuO028.

18. Reid Kait. Is Iron Sucrose (Venofer) a Safe Treatment for People with Chronic Kidney Disease? // PCOM Physician Assistant Studies Student Scholarship. — 2011. — P. 17.

19. Rottembourg J., Kadri A., Leonard E. et al. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? // Nephrol. Dial. Transplant. — 2011. doi: 10.1093/ndt/gfr024.

20. McClellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K., Hood S., Lorber D.L., Tang K.L., Tse T.F., Wasserman B., Leiserowitz M. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease // Curr. Med. Res. Opin. — 2004. — 20. — 1501-1510.

21. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря: Навчально-методичний посібник. — 2-ге вид., перероб. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012. — С. 121-128.

Получено 12.10.15
UA/XMP/1115/0017

ПОЧКИ
НИРКИ

УДК 616.61-005.4

КРАВЧЕНКО М.І., ГОРЗОВ А.А., МАЙДАН С.Б.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра урології, м. Київ

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА НИРОК: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Резюме. *На сьогодні доведена значна поширеність ішемічної хвороби нирок, хоча часто за життя вона залишається недіагностованою. З огляду на це зростає важливість більш детального вивчення цієї патології шляхом своєчасної діагностики та лікування.*

Ключові слова: *ішемічна нефропатія, атеросклероз, фібромускулярна дисплазія, ниркова недостатність.*

Ішемічна хвороба нирок (ІХН), або ішемічна нефропатія, — це група захворювань, в основі яких лежить ішемія нирки, що розвивається внаслідок ураження ниркових судин із порушенням їх прохідності та зниженням ниркового кровотоку, що призводить до зниження фільтраційної функції.

Вже понад 70 років ішемія тканини нирки, викликана звуженням просвіту ниркових артерій, розглядається як одна з набільш значущих. Уперше затискачі на ниркову артерію при вивченні експериментального нефриту наклав Я.Я. Стольников (1879). І лише набагато пізніше (1934) Goldblatt зі співавт. шляхом накладення на ниркові артерії затискачів, що дозволяють викликати дозоване довготривале звуження ниркових артерій, отримали у собак стійке підвищення артеріального тиску (АТ) [1].

У клінічній практиці серед основних причин, що призводять до зменшення діаметра просвіту ниркових артерій, можна вважати фібромускулярну дисплазію, неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу). Проте причиною довготривалої ішемії нирок, що має найбільшу популяційну значимість, сміливо можна вважати атеросклеротичне ураження ниркових артерій. За аналогією до ішемічної хвороби серця (ІХС) симптомокомплекс, пов'язаний із формуванням атеросклеротичних бляшок у ниркових судинах, запропоновано іменувати ІХН, або ішемічною нефропатією [1, 5].

ІХН як самостійне захворювання почали виділяти недавно, однак ще у 1951 р. Є.М. Тарєєв вказував, що «при казуистически редком расположении в почечной артерии атеросклеротической бляшки, нарушающей почечный кровоток, может развиться стойкая гипертония» [1].

Патогенез ІХН

Найчастіше ІХН розвивається при стенозі обох ниркових артерій більше ніж на 50 % [5]. Постійна гіпоперфузія ниркових клубочків призводить до активації локальної вазоконстрикції, передусім за рахунок ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). На перших порах функція нирок підтримується через підвищення внутрішньклубочкового тиску, що супроводжується зростанням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), але у міру прогресування стенозу кровотік у мікроциркуляторному руслі знижується, що призводить також до значного зниження вищенаведених адаптаційних механізмів і, як наслідок, до генералізованої гіпоперфузії ниркових клубочків. Лабораторно внаслідок падіння ШКФ це проявляється підвищенням концентрації креатиніну крові [3, 4].

Адреса для листування з авторами:
Горзов А.А.
E-mail: dr.gorzov@mail.ru

© Кравченко М.І., Горзов А.А., Майдан С.Б. , 2015
© «Нирки», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

Через активацію РААС відбуваються не лише локальні, а й генералізовані зміни, що прямо впливають на перебіг і темпи прогресування хронічної ниркової недостатності (ХНН) і прогноз ІХН. Окрім погіршення перебігу системної АГ, що, у свою чергу, збільшує ризик розвитку кардіоваскулярних подій, ангіотензин II та довготривало персистуюча гіпоксія чинять профіброгенну дію на тканину нирок, що супроводжується зменшенням маси функціонуючих нефронів і наростанням ХНН [2–4].

Своєрідним патогенетичним механізмом розвитку ІХН є емболія малих гілок ниркової артерії кристалами холестерину, вперше описана P.L. Panum (1862). Дрібні частинки холестерину найчастіше походять з ліпідної серцевини бляшок, які локалізуються в аорті. Внаслідок хірургічних заходів (ангіографічних процедур), а також антикоагулянтної та фібринолітичної терапії цілісність оболонки цих бляшок порушується. Емболію гілок ниркової артерії кристалами холестерину розміром 100–200 мкм найчастіше виявляють при автопсії, ніж діагностують клінічно [12]. Навколо судин, заповнених холестериновими бляшками, досить швидко формується запальний інфільтрат зі значною кількістю еозинофілів, що є особливістю цього типу запалення [12].

Особливості клінічного перебігу ІХН

Можна виділити дві найважливіші форми ІХН:

— швидкопрогресуюча ниркова недостатність (що часто закінчується гострою нирковою недостатністю (ГНН));

— торпідна (що має млявий перебіг) ХНН.

ГНН викликають раптове порушення прохідності судин нирки та збіднення ниркового кровотоку, про що свідчать такі ознаки: гострий підйом АТ, лейкоцитоз, інтенсивний біль у ділянці нирок, нерідко — підвищення температури, рівня сироваткового креатиніну. АГ є одним із найтиповіших симптомів ІХН. Її відрізняє швидке досягнення високих рівнів систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ, тяжкість корекції при різних видах антигіпертензивної терапії, а також раннє ураження органів-мішеней. Важливе значення має вік хворих, тому що схожі симптоми характерні для класичної вазоренальної гіпертензії, яка на відміну від ІХН найчастіше зустрічається у молодому віці. Більше того, ІХН ніколи не буває єдиним проявом атеросклерозу, поряд із нею найчастіше розвиваються ІХС, хронічна цереброваскулярна недостатність, атеросклероз периферичних артерій [3, 4]. Частота супутніх захворювань серцево-судинної системи при ІХН пояснюється не лише тим, що ІХН рідко є першим проявом системного атеросклерозу, але і тим, що ХНН як наслідок ІХН сама по собі стає проатерогенним станом, при якому більшість серцево-судинних ризиків можуть формуватися *de novo* [4–6].

Хронічна форма холестеринової емболії — найпоширеніший клінічний варіант ішемічної нефропатії. Як правило, ця клінічна форма діагностується лише при проведенні спеціальних функціональних досліджень судин (ангіографія) або при автопсії. Віддалений прогноз хронічної форми ІХН несприятливий, що проявляється досить швидким розвитком нефросклерозу та ХНН.

Незалежно від форми перебігу ішемічної нефропатії, локалізація емболів у судинах інших органів породжує ряд позаниркових проявів.

Ураження артерій головного мозку веде до розвитку транзиторних ішемічних атак, інсультів, внаслідок емболії артерій сітківки на ній утворюються яскраво-жовті блискучі плями — бляшки Холенхорста (Hollenhorst plaques). Емболія брижових артерій проявляється абдоміналгіями або ішемічними кишковими болями, нудотою, блювотою і, як наслідок, гострою кишковою непрохідністю. Можливий розвиток гострої наднирникової недостатності, інфаркту селезінки [10, 11].

Діагностика ІХН

Цілеспрямований пошук ІХН у першу чергу слід проводити серед хворих із множинними факторами ризику атеросклерозу. У цих хворих, окрім АГ, що зустрічається у 97,4 %, за даними J.M. Alcasar зі спів-авт. (2001), часто зустрічаються цукровий діабет, підвищення рівня холестерину [11, 12].

З анамнезу цих хворих відомо, що деякі з них хворіють на ІХС, колись перенесли гостре порушення мозкового кровообігу. Дуже часто ці люди є курцями віком понад 50 років.

Серед інструментальних обстежень виявлення ІХН основним динамічним методом можна вважати ультразвукове дуплексне сканування ниркових артерій. Цінність його полягає в тому, що його використання може бути багаторазовим і не потребує введення контрастних речовин, що є додатковим ризиком при атеросклерозі ниркових артерій. Метод має 95% чутливість і 90% специфічність. Для скринінгу хворих на ІХН також використовують радіоізотопну сцинтиграфію з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) (наприклад, каптоприлом). У відповідь на введення препарату при ІХН спостерігається зниження ШКФ.

Негативні результати скринінгових тестів повністю не виключають звуження ниркової артерії, особливо її дистальних гілок. Ангіографія ниркових артерій є золотим стандартом, найбільш інформативним дослідженням оцінки прохідності ниркових артерій на всьому протязі. Якщо вірогідність звуження ниркової артерії велика, це дозволяє оминути всі скринінгові дослідження, однак завжди треба враховувати ризик, пов'язаний із нефротоксичністю контрастної речовини, можливість емболізації атероматозними масами, пошкодження стінки судини.

Як альтернативу звичайному ангіографічному дослідженню ниркових артерій застосовують внутрішньоартеріальну дигітальну субтракційну ангіографію (ДСА). Використовують також внутрішньовенну ДСА, що порівняно з внутрішньоартеріальною менш інвазивна і не пов'язана з ризиком емболізації холестерином, але кількість необхідного контрасту при ній становить 150–200 мл. У наш час внутрішньовенна ДСА застосовується при тяжкому атеросклеротичному ураженні черевної аорти чи стегнових артерій, що є протипоказанням до проведення ниркової артеріографії з внутрішньоартеріальним уведенням контрастної речовини через високий ризик емболії.

Лікування ІХН

На відміну від атеросклеротичного ураження інших локалізацій консервативна терапія ІХН є малоефективною. Лише хірургічна реваскуляризація сприяє відновленню функції нирок у 71–92 % хворих на ІХН [10].

Показання до того чи іншого виду реконструктивної операції на судинах нирки, а також до паліативних втручань визначаються з огляду на загальний стан хворого і передусім ступінь порушення функції нирок, а також анатомічну локалізацію та форму ураження. Останнє нерідко визначає операційний доступ і тип реконструктивної операції, найбільш оптимальний для даного випадку.

Частіше за все проводять шунтування ниркової артерії з одночасною реконструкцією черевного відділу аорти. E.L. Chaikoff зі співавт. (1994) спостерігали покращення ниркової функції в ранні строки після комбінованої реваскуляризації аорти та ниркових артерій.

Ендоваскулярні втручання (черезшкірна транслюмінальна ангіопластика) мають більшу практичну цінність при фібромускулярній дисплазії ниркової артерії, тому що морфологічні особливості атеросклеротичного стенозу ниркових артерій часто утруднюють проведення міні-інвазивних втручань, у тому числі стентування.

У цілому медикаментозне лікування проводять тоді, коли хірургічне втручання протипоказане. Сучасні гіпотензивні препарати знижують АТ, але не запобігають прогресуючому погіршенню функції нирок, особливо при атеросклеротичному ураженні ниркових артерій. Найефективніші з гіпотензивних препаратів — інгібітори АПФ, однак через усунення судинозвужуючої дії ангіотензину II на приносні клубочкові артеріоли може знижуватися ШКФ, а у хворих із двостороннім ураженням ниркових артерій — навіть виникати ГНН. У таких хворих, а також при стенозі ниркової артерії єдиної нирки інгібітори АПФ можуть підвищувати рівень креатиніну та сечовини плазми крові. Застосовують також блокатори ангіотензинових рецепторів, хоча доказів їх ефективності дуже мало [11, 12].

Поряд із гіпотензивною терапією використовують ненасичені жирні кислоти, вітаміни групи В, гормональні препарати та антикоагулянти. Останніми роками при артеріальних тромбозах та емболіях різної локалізації, крім антикоагулянтів, широко використовують препарати, що підвищують фібринолітичну активність, за допомогою яких можна досягти розчинення тромбу, особливо в перші години після настання тромбозу. При панаортиті та панартеріїтах ниркових артерій, коли має місце хронічне тромбоутворення при періодичному загостренні процесу, своєчасно проведеною фібринолітичною терапією можна запобігти утворенню нових тромбів. Це лікування сприяє також розвитку колатералей. Лікування фібринолітиками (стрептокіназа, урокіназа) проводиться в комплексі з гепарином або фраксипарином [6, 7, 9].

При консервативному лікуванні необхідне щорічне обстеження хворих щодо порушення функції нирок. Зменшення розмірів нирки порівняно з попереднім дослідженням вказує на прогресування атрофії. Це змушує знову розглянути питання про показання до хірургічного лікування, що вважається значно ефективнішим [4, 6, 8].

Отже, успіх лікування ІХН залежить від ранньої діагностики цього захворювання. Важливо наголосити, що ішемічна нефропатія може бути наслідком не тільки атеросклерозу ниркових артерій, але і фібромускулярної дисплазії, неспецифічного аортоартеріїту, антифосфоліпідного синдрому. Проте, маючи на увазі популяційну значимість атеросклерозу, важливо розглядати цей етіологічний фактор ІХН як окрему нозологічну одиницю, що становить особливий інтерес і наукове значення в контексті багатьох інтеркурентних захворювань атеросклеротичного генезу.

Оптимізація методів діагностики та лікування ІХН дозволить не тільки максимально віддалити розвиток ХНН, а і зменшити розвиток кардіо- та цереброваскулярних ускладнень.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Список літератури

1. Дональд Е., Храйчик Дж.Е., Седор М., Ганц Б. Секреты нефрологии. — СПб., 2001. — С. 248.

2. Мукашева С.Б., Мовчан Е.А. Прогноз и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при хроническом гломерулонефрите // Клин. мед. — 2007. — № 2. — С. 36-39.

3. Мухин Н.А., Тареева И.Е. Хроническая почечная недостаточность // Диагностика и лечение внутренних болезней: рук-во для врачей в 3 т. / Под общ. ред. Ф.И. Комарова;— М.: Медицина, 1991. — Т. 2. Болезни органов дыхания, почек, эндокринной системы / Под ред. Е.В. Гембицкого. — С. 321-339.

4. Нанчикеева М.Л., Конечная Е.Я., Буланов М.Н. и др. Возможности ранней диагностики поражения почек у больных гипертонической болезнью // Тер. арх. — 2004. — № 6. — С. 29-34.

5. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. — М.: Медицина, 1979. — С. 324–327.

6. Полякова В.В., Команденко М.С. Особенности структурной перестройки миокарда на ранних стадиях развития по-

чечной недостаточности // Нефрол. и диализ. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 281-282.

7. Ребров П.А., Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности // Нефрол. и диализ. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 427-431.

8. Carey RM. Cardivascular and renal regylation by the angiotenzin type 2 receptor: the AT2 receptor comes of age // Hypertension. — 2005. — Vol. 45. — P. 840-44.

9. Hegarty J., Foley R.N. Anaemia, renal insufficiency andcardiovascular outcome // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16. — Suppl. l. — P. 102-105.

10. Kaufman J.J., Lupu A.N., Mexvel A.H. Further experiences in the diagnosis and treatment of renovascular hypertension. 2. Surgical treatment of hypertension secondary to renal artery stenosis. // Urol. Int. — 1969. — Vol. 24. — P. 12-29.

11. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascu-lar disease in dialysis patients // Am. J. Kidney Dis. — 2005. — Vol. 45. — Suppl. 3. — P. SI 47-SI 54.

12. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardial interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system // Circulation. — 1991. — Vol. 83. — P. 1849-1865.

Отримано 12.10.15

Кравченко М.И., Горзов А.А., Майдан С.Б.
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра урологии, г. Киев

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Резюме. На сегодня доказана широкая распространенность ишемической болезни почек, хотя часто при жизни она остается недиагностированной. В связи с этим увеличивается важность более детального изучения данной патологии путем своевременной диагностики и лечения.

Ключевые слова: ишемическая нефропатия, атеросклероз, фибромускулярная дисплазия, почечная недостаточность.

Kravchenko M.I., Horzov A.A., Maidan S.B.
National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

ISCHEMIC KIDNEY DISEASE: A MODERN APPROACH TO THE PROBLEM

Summary. Today, a significant prevalence of ischemic kidney disease is proved, although it often remains undiagnosed during life. Because of this, the importance of a more detailed study of this disease by means of early diagnosis and treatment is growing.

Key words: ischemic nephropathy, atherosclerosis, fibromuscular dysplasia, renal failure.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Термином «инфекция мочевых путей» (ИМП) обозначают воспалительный процесс, локализующийся в различных отделах мочевыделительной системы. ИМП широко распространены во всем мире. В структуре инфекционной заболеваемости они занимают второе место, уступая лишь респираторным инфекциям.

В недавно проведенных исследованиях выявили значительные различия в тактике лечения ИМП. Имеются разные, подчас противоречивые мнения относительно диагностических критериев, техники обследования, средств первого выбора и назначения препаратов при возникновении рецидивов, а также длительности лечения.

Несмотря на то что исследования в этой области довольно многочисленны, сложно дать однозначные и непротиворечивые рекомендации, одинаково применимые во всех случаях. Однако имеющиеся знания позволяют в известной степени стандартизировать ведение пациентов с ИМП.

На конференции, посвященной проблемам семейной медицины, которая проходила в Киеве 22–23 октября 2015 года, был **представлен доклад заведующего кафедрой нефрологии и ПЗТ НМАПО им. П.Л. Шупика профессора Д.Д. Иванова «Лечение инфекций мочевой системы: руководство 2015 года»**.

Лечение ИМП в первую очередь должно иметь этиологическую направленность. По данным Европейской ассоциации урологов (EAU), наиболее часто, в 75–80 % случаев ИМП, этиологическим агентом, вызывающим заболевание, является *E.coli*. Значительно реже, в 10–15 % случаев, возбудителем выступают *Proteus mirabilis, Klebsiella, Enterococcus, Pseudomonas*. В 6–8 % случаев при гематогенном пути инфицирования процесс вызывают *Staphylococcus aureus, Candida* spp., *Salmonella* spp. и *Mycobacterium tuberculosis* и в 2–4 % — другие возбудители. Соответственно, назначаемые антимикробные препараты должны быть активны в отношении грамотрицательной флоры.

Этиология ИМП (взрослые/дети) (EAU, 2011–2015)

— *E.coli* — 75–80 %;

— *Proteus mirabilis, Klebsiella, Enterococcus, Pseudomonas* — 10–15 %;

— гематогенно: *Staphylococcus aureus, Candida* spp., *Salmonella* spp. и *Mycobacterium tuberculosis* — 6–8 %;

— другие — 2–4 %.

Классификация ИМП по типу течения, которая используется в Украине, предполагает наличие острых инфекций, длящихся до трех месяцев, и хронических, протекающих более трех месяцев. По локализации патологического процесса EAU делит ИМП на уретрит, цистит, пиелонефрит и уросепсис. Врачам семейной медицины в клинической практике приходится сталкиваться с лечением цистита, пиелонефрита и инфекции мочевыводящих путей без определения топики. Критерии диагностики острого цистита, неосложненного пиелонефрита, осложненной ИМП, бессимптомной бактериурии и рецидивирующей ИМП согласно данным EAU за 2013–2015 гг. год представлены в табл. 1.

В 2013 году секция EUA по инфекциям в урологии предложила определенный алгоритм обследования и терапии ИМП в зависимости от степени тяжести патологического процесса. В случае легкого течения заболевания при наличии только локальных симптомов в виде дизурии и боли при мочеиспускании пациенту необходим общий анализ мочи. Удобным и эффективным является анализ с использованием тест-полоски (рис. 1). Этот метод позволяет определить наличие в моче нитритов (рис. 2), что говорит о бактериурии, определить количество лейкоцитов (рис. 3), pH мочи (при пиелонефрите моча становится щелочной), провести экспресс-диагностику и сделать предварительный вывод о заболевании пациента.

В норме нитриты в моче отсутствуют.

Под действием ферментов бактерий нитраты, входящие в состав нормальной мочи, преобразуются в нитриты.

Появление нитритов в моче свидетельствует о наличии инфекционного процесса в мочевых путях.

Посев на определение чувствительности к антибиотикам необходимо осуществлять только при пиелонефрите или осложненных ИМП.

При более тяжелом течении, сопровождающемся лихорадкой, болью в пояснице, нарушением функции почек, применяются инструментальные методы обследования — ультразвуковое исследование, компьютерная томография.

Говоря об общих принципах терапии данной патологии, докладчик отметил, что для лечения легкой формы ИМП, особенно впервые возникшей, в последнее время специалисты все чаще считают нецелесообразным назначение антимикробной терапии, средствами выбора являются фитопрепараты. Тяжелое, осложненное течение требует обязательного назначения эмпирической или антибактериальной терапии в течение 7–14 дней одним или двумя анти-

Таблица 1. Критерии установления диагноза ИМП в соответствии с рекомендациями EUA (2015)

Нозология	Клинические симптомы	Лабораторные данные
Острый цистит	Дизурия, частое болезненное мочеиспускание, боль над лобком, отсутствие таких симптомов за последние 4 недели	Лейкоцитурия ≥ 10/мм^3. Колониеобразующих единиц ≥ 10^3/мл
Острый неосложненный пиелонефрит	Лихорадка, озноб, боль в животе или пояснице при отсутствии других диагнозов и урологических пороков развития	Лейкоцитурия ≥ 10/мм^3. Колониеобразующих единиц ≥ 10^4/мл
Осложненные ИМП	Любые сочетания вышеуказанных симптомов при наличии факторов риска	Лейкоцитурия ≥ 10/мм^3. Колониеобразующих единиц ≥ 10^{4-5}/мл
Бессимптомная бактериурия	Не имеет клинических симптомов	Лейкоцитурия ≥ 10/мм^3. Колониеобразующих единиц ≥ 10^5/мл в 2 образцах культур, взятых с интервалом 24 часа
Рецидивирующая ИМП (антибиотикопрофилактика)	Как минимум 3 эпизода неосложненной ИМП, которые подтверждены посевами на протяжении последних 12 месяцев. Только у лиц женского пола. Отсутствие структурных или функциональных нарушений	Лейкоцитурия ≥ 10/мм^3. Колониеобразующих единиц ≥ 10^4/мл

Примечание: у детей количество колониеобразующих единиц ≥ 10^4/мл (5 • 10^4/мл, AAP (2011)).

бактериальными препаратами с учетом результата посева мочи.

Лечение ИМП у беременных

Бессимптомная бактериурия во время беременности может осложниться преждевременными родами (ранее 37-й недели), значительным увеличением числа новорожденных с низкой массой тела, а также неонатальной смертью. В связи с этим при выявлении бессимптомной бактериурии у беременных показана антибактериальная терапия, которая существенно снижает риск развития указанных осложнений. Тактика лечения данной патологии у беременных в последние годы не претерпела серьезных изменений в связи с отсутствием исследовательской деятельности в отношении данного контингента больных. Препаратами выбора считаются фосфомицина трометамол (внутрь 3 г однократно) или нитрофурантоин (100 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней). В качестве альтернативной терапии рекомендован к использованию цефтибутен — 400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 5–7 дней. Амоксициллин не является средством выбора и рекомендован только при известной чувствительности возбудителя к этому антибиотику.

Для лечения пиелонефрита беременных также в 90 % случаев эффективен цефалоспорин в виде инъекционной терапии с последующим переходом на пероральные формы препарата.

Рисунок 1. Тест-полоски

Лечение цистита

Отечественные и зарубежные специалисты долгое время имели разную точку зрения относительно тактики лечения цистита. В нашей стране в этом случае используются препараты из группы уроан-

Рисунок 2. Определение нитритов в моче

Рисунок 3. Уровень эстеразы лейкоцитов в моче

Рисунок 4. Спектр активности препарата Макмирор

тисептиков. Зарубежные коллеги долгие годы применяли при этой патологии антибиотикотерапию, но в последнее время и европейские специалисты придерживаются мнения, что нет необходимости назначать антибактериальные средства для лечения цистита. По рекомендациям EUA 2015 года, в терапии данной патологии рекомендованы уроантисептики. Из этой группы эффективны два средства: фурамаг и препарат **Макмирор**, активно используемый при гинекологической патологии. Фурамаг стоит применять при цистите в отсутствие сопутствующей патологии. Макмирор — это оригинальный европейский нитрофурановый препарат последнего поколения с широким антимикробным спектром действия (рис. 4). Он активен в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий, простейших и грибков.

Это делает его незаменимым для лечения цистита при сопутствующих вульвитах и вульвовагинитах, а также у маленьких девочек, которые не имеют эстрогенной насыщенности, и у женщин в период менопаузы. Рекомендованная доза препарата зависит от степени тяжести заболевания и составляет 3–6 таблеток 2 раза в сутки после еды. Курс лечения — в среднем 1–2 недели. Детям от 6 лет и старше назначают 10–20 мг на 1 кг массы тела в сутки, разделяя на 2 приема. При необходимости Макмирор можно использовать для продолжения курса лечения или повторного цикла терапии ИМП.

Докладчик представил данные исследования, согласно которым использование препарата **Макмирор** в дозировке 800 мг в течение 5 дней при лечении острого цистита приводило к исчезновению или значительному уменьшению интенсивности клинических симптомов уже на вторые сутки терапии, а к пятому дню жалобы на дизурические явления прекратились более чем у 95 % пациентов (рис. 5).

Как представлено на рис. 6, эрадикация возбудителя после окончания лечения препаратом Макмирор отмечена в 96,8 % случаев, а через три месяца — в 98,9 %.

Таким образом, при лечении цистита следует назначать терапию по следующей схеме: Макмирор в дозировке 200 мг или фурамаг 100 мг 3 раза в сутки, а также при необходимости цефуроксим 20–30 мг/кг или фторхинолон в течение 5 дней.

Возникновение рецидива заболевания требует обязательной консультации гинеколога и исключения инфекций, передающихся половым путем.

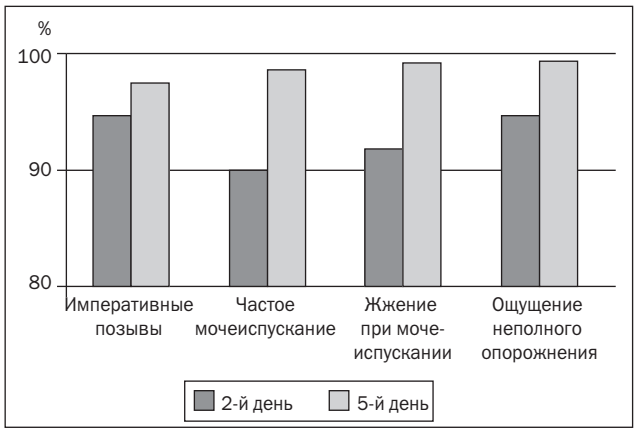


Рисунок 5. Быстрое устранение клинических симптомов цистита при использовании препарата Макмирор

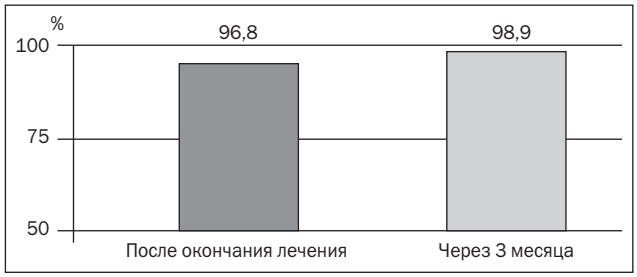


Рисунок 6. Эрадикация уропатогенов после применения препарата Макмирор

У ребенка в этом случае необходима цистограмма. Лечение рецидива цистита проводится с учетом терапии первого эпизода заболевания, рекомендуется заменить препарат, использованный ранее, и добавлять антибиотик из группы цефалоспоринов 3-го поколения в течение 7 дней. В случае, когда для лечения первого эпизода цистита был назначен фурамаг, при рецидиве целесообразно применение препарата Макмирор. И наоборот, если терапия впервые возникшего цистита проводилась препаратом Макмирор, при рецидиве заболевания следует назначить фурамаг. Докладчик обратил внимание на то, что у мужчин лечение цистита осуществляется только фторхинолоновыми препаратами (ципрофлоксацин и левофлоксацин) не менее 7–14 дней.

Профилактика цистита показана в случае возникновения 3 эпизодов ИМП в год или 2 эпизодов в течение полугода и проводится на протяжении 3–6 месяцев. Она включает в себя Макмирор в дозировке 200 мг в сутки, а также препараты растительного происхождения. Для профилактических мероприятий выбор следует делать в пользу того уроантисептика, который ранее не использовался.

Говоря о препаратах растительного происхождения, докладчик упомянул о канефроне Н, который также применим в данном случае. Механизм его нефропротекторного действия до конца не изучен, однако в исследованиях, являющихся доказательной базой для его использования, подтверждается антиоксидантный, мембраностабилизирующий, сосудорасширяющий эффект препарата.

Лечение острого пиелонефрита

Терапия острого пиелонефрита должна включать в себя три компонента. Дезинтоксикация и цитопротекция, для проведения которых используют реосорбилакт внутривенно в дозировке 6–8 мг/кг в течение 3–4 дней. Противовоспалительная терапия парацетамолом и/или нимесулидом длится 3–4 дня.

Антибактериальная терапия выполняется ступенчато в течение 10 дней. В первые три дня назначается инъекционная форма антибиотиков, после чего используют таблетированную форму препарата. В течение 3 дней на фоне применения антибактериальной терапии температура тела пациента должна нормализоваться. Если гипертермия сохраняется, выбор антибиотика считается неэффективным и требуется замена препарата, после которой проводится 10-дневный курс лечения другим антибиотиком.

Для терапии пиелонефрита используют цефалоспорины 2-го и 3-го поколения или фторхинолоны. Возможна также инфузионная схема лечения пиелонефрита, которая имеет доказательную базу и включает в себя левофлоксацин 750 мг в течение 7 дней, реосорбилакт 200 мл и инъекционную форму парацетамола (инфулган) 1 г дважды в сутки 3 дня.

Профилактика острого пиелонефрита проводится в течение 3–12 месяцев. Как и при остром цистите, рекомендованы Макмирор в дозировке 200 мг или фурамаг в дозировке 50–100 мг на ночь и средства растительного происхождения. Профилактические мероприятия при остром пиелонефрите показаны при наличии более 2 рецидивов на протяжении года или осложненного течения заболевания и проводятся только у женщин.

Таким образом, знание современных отечественных и зарубежных рекомендаций важно для успешного эффективного лечения ИМП и имеет большое значение не только в практике нефрологов, но и в работе семейных врачей.

Подготовила Лариса ОНЧУЛ

Іванов Д.Д., Корж О.М.

НЕФРОЛОГІЯ в практиці СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Навчально-методичний посібник

Навчально-методичний посібник розроблений для лікарів загальної практики — сімейної медицини, терапевтів, педіатрів та лікарів-інтернів.

У посібнику подані методи обстеження нирок, синдроми, основні нозологічні форми і стани, що характеризують захворювання нирок та міждисциплінарні аспекти. Зроблено акцент на діагностично-лікувальних підходах, що ґрунтуються на рекомендаціях доказової медицини.

ЗАСЛАВСКИЙ®
Издательский дом

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

Книгу можно приобрести в фирменном магазине медицинской литературы «БУКВАМЕД»:

Киев, 04112, ул. Дорогожицкая, 9,
НМАПО им. П.Л. Шупика.
Телефоны: +380 (44) 353-72-45,
+380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10

БУКВАМЕД
медицинская литература

www.bookvamed.com.ua

Швидкорозчинні шипучі таблетки

Блемарен®

Для лікування, профілактики та метафілактики сечокам'яної хвороби

- **Оптимізує рівень pH сечі,**
  що сприяє розчиненню конкрементів
- **Підвищує ефективність ДЛТ,**
  полегшує відходження уламків
- **Знижує ризик рецидивів** каменеутворення у 7,5 раза

Р. п. № UA/9419/01/01
Інформація для професійної діяльності медичних працівників. Склад: кислота лимонна безводна 1197 мг, тринатрію цитрат безводний 835,5 мг, калію гідрокарбонат 967,5 мг. Лікарська форма. Таблетки шипучі. Замовник: Есларма ГмбХ. Виробник: Альфамед Фарбол Арцнеимиттель ГмбХ, Хільдерсранд 12, 37081 Геттінген, Німеччина. Фармакологічна група. Засоби, що сприяють розчиненню сечових конкрементів. Показання. Літоліз уратних конкрементів у сечових шляхах і профілактика їх первинного та повторного утворення; літоліз змішаних уратно-оксалатних конкрементів; профілактика кальцій-оксалатних; опущення сечі при проведенні цитостатичної терапії під час застосування уремозуричних препаратів, при лікуванні пацієнтів із цистиновими конкрементами, а також при ниркових канальцевому ацидозі із фосфатним літіазом; як допоміжний засіб при лікуванні гіперурикемії інгібіторами ксантиноксидази (наприклад, при подагрі); як адʼювант у складі комбінованої симптоматичної терапії пізньої порфірії шкіри. Протипоказання. Порушення екскреторної функції нирок, ГНН, ХНН у фазі декомпенсації; гострі порушення КОР (метаболічний алкалоз); інфекції сечових шляхів, спричинені бактеріями, які розщеплюють сечовину (небезпека утворення струвітних конкрементів); сувора безсольова дієта; вроджений гіперкальціємічний параліч. Побічні ефекти. У деяких випадках можлива поява шлунково-кишкових розладів у схильних до них пацієнтів (відрижка, печія, біль у животі, метеоризм, діарея). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: вул. Раїси Окіпної, 117, м. Київ, 02002, www.esparma.com.ua

ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ

esparma®

www.esparma.com.ua

ЦИТРАТНАЯ ТЕРАПИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ: ФОКУС НА БЛЕМАРЕН®

Проблема профилактики и лечения мочекаменной болезни (МКБ) остается одной из самых актуальных и сложных в современной урологии. МКБ в структуре урологической патологии занимает второе место по частоте встречаемости после неспецифических воспалительных заболеваний, составляя 30–45 % от общего числа урологических больных [2].

Согласно современным данным о патогенезе мочекаменной болезни, ее можно определить как **метаболический дефект**, в результате которого происходят кристаллообразование в моче, агрегация отдельных кристаллов с образованием частиц критического размера и ростом конкремента. Поэтому не удивительно, что в 41,4–60,9 % случаев у пациентов с МКБ диагностируются сопутствующие заболевания, связанные с метаболическими нарушениями: сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, подагра [7].

От редакции

Согласно обновленным Рекомендациям по диагностике и лечению уролитиаза Европейской ассоциации урологов (2015) ***самый высокий риск формирования конкрементов наблюдается у пациентов:***

— с гастроэнтерологическими заболеваниями;
— метаболическим синдромом;
— гипертиреозом;
— нефрокальцинозом;
— саркоидозом.

Guidelines on Urolithiasis. C. Türk et al. European Association of Urology, 2015

Современная задача лечения мочекаменной болезни заключается не только в элиминации конкремента. Важными становятся предупреждение и устранение причин, приведших к его формированию (в т.ч. метаболических нарушений). Такой подход обеспечивает правильный подбор медикаментозной терапии с учетом типа формирующегося камня и вида нарушений обмена веществ. Отсутствие же комплексного решения по коррекции метаболических нарушений приводит к тому, что у 7–10 % больных после удаления конкремента возникает рецидив в течение года, у 35 % — в течение 5 лет и у 50 % пациентов — в течение 10 лет [6, 7], в то время как назначение медикаментозного лечения с учетом этих нарушений позволяет снизить на **85 %** уровень рецидивирования [8].

Виды камней и механизмы их образования

В зависимости от состава солей различают уратные (соли мочевой кислоты), оксалатные (соли щавелевой кислоты), смешанные (уратно-оксалатные), фосфатные (соли фосфорной кислоты), цистиновые камни (метаболиты аминокислоты цистеина). Чаще встречаются оксалатные, уратные и смешанные камни, в сумме составляющие до 90 % от всех видов [4].

От редакции

Анализ состава камней должен проводиться всем пациентам, имеющим впервые сформировавшийся конкремент *(уровень рекомендаций А).*

Guidelines on Urolithiasis. C. Türk et al. European Association of Urology, 2015

Согласно последним данным, уролитиаз обусловлен 3 вариантами нарушений:

— повышением концентрации кристаллообразующих соединений (мочевой и щавелевой кислот, кальция, фосфатов и цистина);

— наличием гидрофобных или незащищенных коллоидов в моче;

— изменением уровня pH мочи до соответствующего точке кристаллизации камнеобразующих солей [3, 5].

Так, необходимым условием образования уратного камня является резкокислая реакция мочи. Мочевая кислота в кетоформе обладает слабокислотными свойствами и растворима только в слабокислой и щелочной средах. При pH выше 6,5 мочевая кислота хорошо диссоциирует и выделяется в растворимой форме. При pH мочи менее 5,5 растворимость мочевой кислоты резко уменьшается и происходит кристаллизация. Кристаллы мочевой кислоты выпадают в осадок и служат остовом для образования камня. Таким образом, стойкий ацидоз мочи способствует образованию уратных конкрементов. Постоянное подкисление мочи объясняется повышенной секрецией ионов аммония почечными канальцами. Установлено, что у больных уратным уролитиазом отмечаются высокий уровень мочевой кислоты, уменьшение содержания лимонной кислоты, снижение концентрации глутамина, а

также выделяемых натрия и калия. Содержание аммиака по отношению к натрию и калию увеличено.

Таким образом, важными процессами, влияющими на pH окончательной мочи, являются ацидогенез и аммониогенез. Нарушение регуляции этих процессов может привести к изменению pH мочи в резко кислую сторону. Накопление мочевой кислоты возможно, если:

— аммиак быстрее, чем обычно, включается в метаболиты для построения пуринового ядра;

— происходит уменьшение выделения уратов вследствие их усиленной реабсорбции;

— понижается выделение мочевой кислоты вследствие нарушения функции печени и аккумулирования уратов [9].

Цитратная терапия БЛЕМАРЕНом: патогенетические аспекты

Цитратная терапия представляет собой неинвазивный метод лечения, при котором осуществляется как длительное воздействие на камень с целью его растворения, так и влияние на камнеобразование (литогенез). Таким известным патогенетическим средством, более 40 лет используемым для профилактики и лечения мочекаменной болезни, является БЛЕМАРЕН® («Эспарма ГмбХ», Германия), выпускаемый в виде водорастворимых таблеток.

Он представляет собой комбинацию безводной лимонной кислоты, безводного тринатрия цитрата и калия гидрокарбоната, при растворении которых в воде или фруктовом соке образуются калия-натрия гидроцитрат и углекислый газ. То есть по своей сути БЛЕМАРЕН® — это буферная смесь на основе цитратов, подобная другим буферным системам в организме человека. **БЛЕМАРЕН® восстанавливает и стимулирует естественную буферную систему почек, помогая им функционировать в режиме, максимально приближенном к нормальному.**

От редакции

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов по тактике ведения пациентов с мочекаменной болезнью приведены следующие рекомендации:

— цитратные препараты (БЛЕМАРЕН®) — единственный патогенетический способ лечения мочекаменной болезни;

— при установлении диагноза мочекислого (уратного) нефролитиаза возможно растворение камня с помощью только цитратных смесей (БЛЕМАРЕН®) без проведения литотрипсии или оперативного лечения;

— цитратные смеси (БЛЕМАРЕН®) должны быть обязательной составной частью ведения больных после освобождения от камня оперативным путем, после литотрипсии или самостоятельного отхождения конкремента (метафилактика).

Guidelines on Urolithiasis. C. Türk et al. European Association of Urology, 2015

Россихин В.В. Мочекаменная болезнь. Как справиться с недугом? // Провизор. — 2003. — № 9

Как же БЛЕМАРЕН® предупреждает развитие мочекаменной болезни (4)?

1. У 60–70 % пациентов задолго до возникновения и роста камня наблюдается снижение выделения цитрата (естественного метаболита цикла Кребса) — гипоцитратурия. Цитрат мочи, являясь естественным мощным ингибитором кристаллизации, поддерживает соли в растворенном состоянии. **Прием БЛЕМАРЕНа обеспечивает восстановление нормального содержания цитрата в моче, тем самым предотвращая камнеобразование.**

2. У большинства пациентов, страдающих от уратного или смешанного типа камней, наблюдается изменение pH мочи в кислую сторону, при этом цифры pH составляют в среднем от 4,8 до 5,5 — ацидоз. Именно такая кислая среда способствует созданию условий для кристаллизации солей мочевой и щавелевой кислот. **БЛЕМАРЕН® обеспечивает дозозависимое смещение pH мочи от кислых до нейтральных или слабощелочных значений, создавая идеальные условия для растворения или прекращения роста уже имеющихся конкрементов.**

3. Одним из наиболее мощных активаторов кристаллизации является кальций. Он же становится основной составной частью камней мочевыводящей системы. У пациентов с мочекаменной болезнью наблюдается увеличение выделения кальция с мочой — гиперкальциурия. **Прием БЛЕМАРЕНа уменьшает активную секрецию кальция в мочу** почечными канальцами, снижая таким образом его концентрацию и предотвращая кристаллизацию.

4. Прием БЛЕМАРЕНа до проведения сеансов дистанционной литотрипсии (ДЛТ) улучшает общий результат процедуры:

— позволяет в более щадящем режиме воздействовать на почку (уменьшение мощности ударной волны);

— уменьшает количество сеансов дробления;

— снижает количество осложнений в отдаленном периоде.

Продолжительность цитратной терапии перед ДЛТ должна составлять не менее 3 недель. За этот период под действием БЛЕМАРЕНа изменяется кристаллическая структура камня, происходят его разрыхление, уменьшение плотности, веса, размера и объема. Кроме того, камень разрушается на более мелкие и сглаженные фрагменты, предотвращая возможную травматизацию мочеточника отходящими осколками.

Опыт клинического применения препарата БЛЕМАРЕН® в амбулаторном лечении МКБ

Для оценки результатов проведенной цитратной терапии препаратом БЛЕМАРЕН® 1355 человек с диагнозом «мочекаменная болезнь», обратившихся в поликлиническое отделение института урологии, были разделены на две группы. Больным первой группы (n = 923, или 68,1 %) требовалась госпитали-

зация, больные второй (n = 432, или 31,9 %) нуждались в амбулаторном лечении (Константинова О.В., Шадеркин В.А., 2015).

Амбулаторное ведение второй группы заключалось в комплексном обследовании и назначении медикаментозной терапии. Обследование пациентов включало ультразвуковое исследование почек, общий клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови и мочи для изучения обмена камнеобразующих веществ (кальций и мочевая кислота), липидного и углеводного обмена. В случае самостоятельного отхождения камня или при хирургическом лечении выполнялась инфракрасная спектрофотометрия мочевых камней или фрагментов конкрементов для определения их химического состава. При необходимости осуществляли рентгенологическое исследование мочевой системы, компьютерную томографию и микробиологический анализ мочи.

По химическому составу конкрементов больные распределились следующим образом: у 72,5 % пациентов был диагностирован кальциевый уролитиаз (в том числе кальций-оксалатный), 15,6 % пациентов имели магниево-аммониево-фосфатные камни или смешанные с карбонатапатитом, у 11,9 % человек выявлена уратная форма мочекаменной болезни. У подавляющего большинства больных (75,2 %) были обнаружены сопутствующие нарушения и заболевания: дислипидемия, метаболический синдром, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Анализ данных биохимического обследования пациентов выявил нарушения пуринового обмена, проявляющиеся гиперурикемией и/или гиперурикурией, не только у пациентов с уратной формой, но и у 53,2 % больных с кальциевым уролитиазом и в 58,8 % случаев у больных с магниево-аммониево-фосфатными конкрементами. Гиперкальциурия была выявлена у 79,7 % пациентов с кальциевым уролитиазом, у 38,5 % больных — с мочекислой формой заболевания и у 29,4 % – с магниево-аммониево-фосфатными камнями.

Для лечения пациентов с нарушением пуринового обмена, с уратным и кальций-оксалатным уролитиазом применяли **стандарт цитратной терапии — препарат БЛЕМАРЕН®**.

Дозировку БЛЕМАРЕНа каждому пациенту подбирали индивидуально, и она соответствовала диапазону 6–18 г в сутки в 2–3 приема для достижения и поддержания pH мочи в интервале 6,2–6,8. PH мочи определяли с помощью индикаторных полосок и цветовой шкалы, прилагаемых к препарату. Длительность лечения варьировала от 1 до 6 месяцев.

Таблица 1. Эффективность лечения БЛЕМАРЕНом больных уратным и кальций-оксалатным уролитиазом

Цель назначения БЛЕМАРЕНА	Эффективность, %
Литолиз	100
Лечение кристаллурии мочевой кислоты	100
Предупреждение кристаллурии оксалатов	99,5
Профилактика рецидива мочекислых камней	100

Все пациенты с уратными камнями почек без инфекционно-воспалительного процесса получали БЛЕМАРЕН® в течение 2–3,5 месяца в качестве литолитического средства. Размер конкрементов до лечения варьировал от 0,8 до 2,1 см. **Растворение камней было подтверждено ультразвуковым методом у всех указанных пациентов.**

Для лечения кристаллурии мочевой кислоты и профилактики камнеобразования препарат назначался пациентам с мочекислым уролитиазом и больным кальций-оксалатным уролитиазом в течение 1 месяца. По данным общего клинического анализа мочи, у 99,5 % пациентов по окончании приема препарата кристаллы в моче не выявлены.

От редакции

Применение цитратной терапии в качестве метафилактики позволяет снизить частоту рецидивов камнеобразоования в 7,5 раза.

Дзюрак В.С., Савчук В.И., Желтовская Н.И., Черненко В.В., Козарин Е.И. Использование цитратной смеси Блемарен в лечении и профилактике кальций-оксалатного нефролитиаза // Урологія. — 2001. — 3. — 65-70

Для метафилактики камнеобразования больные уратной формой принимали БЛЕМАРЕН® в течение 6 месяцев. При обследовании по окончании лечения показатели общего клинического анализа мочи были в норме. **При ультразвуковом исследовании почек конкрементов не выявлено в 100 % случаев.**

Таким образом, исследование продемонстрировало, что патогенетически обоснованным методом лечения является назначение цитратной смеси БЛЕМАРЕН®. **Общая эффективность БЛЕМАРЕНа в растворении конкрементов и профилактике их повторного образования составила 96,9 %.** Важно, что данная терапия может осуществляться не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях, поскольку эффективна, удобна и безопасна в применении.

От редакции

Дозировка цитратных смесей должна корректироваться самими пациентами в соответствии с pH мочи.

Мониторинг pH мочи с помощью индикаторных полосок необходимо проводить три раза в день через равные интервалы (уровень рекомендаций А).

Guidelines on Urolithiasis. C. Türk et al. European Association of Urology, 2015

Шипучие таблетки перед приемом растворяют в 150–200 мл жидкости (воде или разведенном фруктовом соке). Препарат принимается после еды три раза в день через равные промежутки времени, на-

чиная с 1 таблетки на один прием. Важным аспектом контроля эффективности и безопасности приема БЛЕМАРЕНа является наличие индикаторных тест-полосок и цветовой шкалы в каждой упаковке препарата. Это помогает каждому пациенту самостоятельно определять pH мочи перед каждым приемом и при необходимости иметь возможность сразу же корректировать дозу БЛЕМАРЕНа.

Итоги

1. **Цитратная терапия является единственным методом, который обладает доказанным патогенетическим действием в лечении мочекаменной болезни или ее метафилактике,** что отмечено в Рекомендациях по диагностике и лечению уролитиаза Европейской ассоциации урологов. Причем при установлении диагноза уратного нефролитиаза возможно полное растворение камня с помощью только лишь цитратных смесей (БЛЕМАРЕН®) без проведения литотрипсии или оперативного лечения.

2. В комплексном лечении мочекаменной болезни назначение цитратного препарата (БЛЕМАРЕН®) показано всем пациентам с нарушением обмена мочевой кислоты, гипероксалурией и гиперкальциурией. **Применение БЛЕМАРЕНа в этой группе пациентов позволяет достичь 99,6% эффективности как в растворении конкрементов, так и в предупреждении их повторного образования.**

3. Неинвазивность цитратной терапии, ее патогенетическая направленность и прекрасные результаты лечения позволяют этому методу стать первоочередным в лечении и метафилактике мочекаменной болезни. Более того, высокая эффективность и безопасность применения позволяют проводить действенную терапию не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях.

Список литературы

1. Константинова О.В., Шадеркина В.А. Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике // Экспериментальная и клиническая урология. — 2015. — № 1. — С. 11-15.

2. Возіанов О.Ф., Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Дзюрак В.С. Епідеміологія сечокам'яної хвороби як базис до її профілактики та організації медичної допомоги // Праці VIII Пленуму Асоціації урологів України. — Київ, 1998. — С. 3-8.

3. Радучич О. Камень преткновения. Как предотвратить рецидив мочекаменной болезни? // Нефрология. Конспект лекаря. — 05.11.2014.

4. Блемарен в профилактике и лечении мочекаменной болезни. Информация для специалиста // Рецепт. — 2008. — № 4(60).

5. Вплив Блемарена на результати дистанційної літотрипсії у хворих на уратний та оксалатний уролітіаз / О.В. Люлько, В.П. Стусь, О.А. Дніпрова, Р.Н. Молчанов // Науково-практичний журнал урологів, нефрологів та андрологів України. — 1999. — № 4.

6. Вплив метафілактичного лікування цитратними препаратами на фактори ризику рецидивного нефролітіазу / Ф.З. Гайсенюк, В.В. Когут, А.Ю. Гурженко // Сімейна медицина. — 2008. — № 3.

7. Дзеранов Н.К. Цитратная метафилактика в лечении уратного нефролитиаза // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. — 2011. — № 2.

8. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Применение цитратной смеси Блемарен у больных подагрой и нефролитиазом // Современная ревматология. — 2008. — № 3.

9. Ниткин Д.М. Современная коррекция метаболических нарушений при мочекаменной болезни // Медицина. — 2005. — № 2.

10. Рыбина И.Л., Вощула В.И., Гресь А.А. Когда и как обследовать больного с мочекаменной болезнью // Медицина. — 2005. — № 2.

11. Дзеранов Н.К., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Фролова Е.А. Литолитическая терапия при уратных камнях мочеточника // Фарматека для практикующих врачей. — 2011. — № 20.

12. Медикаментозное лечение мочекаменной болезни // Научный медицинский портал Scientificmedicine.ru.

Подготовила Татьяна ЧИСТИК

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ERBP ПО ОБСЛЕДОВАНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ДОНОРОМ И РЕЦИПИЕНТОМ ПРИ ПЕРЕСАДКЕ ПОЧКИ

Disclaimer: *this guideline was translated with approval of ERBP, the official guideline body of ERA-EDTA. However, ERBP only takes full responsibility for the original full guideline in English as published in Nephrol. Dial. Transplant. (2013), 28 (suppl 2): ii1-ii71. doi: 10.1093/ndt/gft218*
http://ndt.oxfordiournals.ore/content/28/suppl 2/ii1.full.pdf+html
Translated by Dr Dimitri Mikhalski Hopital Erasme, Universite Libre de Bruxelles, Belgium dimitri.mikhalski@erasme.ulb.ac.be
Уведомление: *перевод настоящих рекомендаций был одобрен ERBP, являющейся официальным рекомендационным отделом ERA-EDTA. Однако ERBP берет на себя полную ответственность только за все рекомендации, опубликованные на английском языке в журнале Nephrol. Dial. Transplant. (2013), 28 (suppl 2): ii1-ii71. doi:10.1093/ndt/gft218.*

Введение

Уход за пациентами после пересадки почки требует особых знаний в таких областях, как нефрология, иммунология, фармакология, эндокринология, инфекционные болезни и кардиология. В контексте увеличивающихся сложностей, связанных с растущим объемом медицинской литературы, клинических методических руководств, целью данной работы является содействие клиническим и другого рода специалистам в предоставлении научно обоснованных медицинской помощи и лечения для повышения выживаемости пациентов. Более того, руководство помогает вскрыть недостатки знаний и в связи с этим указывает на направления, где необходимы дополнительные исследования.

Это руководство было разработано с учетом строгого методологического подхода: 1) выявления и выбора представителей рабочей группы, включающей экспертов в области трансплантации (нефрологи, хирурги, иммунологи) и разработчиков методологического пособия, 2) выявления клинических вопросов, 3) позиционирования вопросов по их значимости, 4) систематизирования литературного обзора и клинических наблюдений в соответствии с научной обоснованностью, 5) формирования рекомендаций и написания руководств в соответствии с системой доказательности данных (GRADE), 6) сравнения имеющихся методических руководств, если такие доступны, 7) указания на необходимые дополнительные исследования.

Система доказательности данных (GRADE) позволяет прогнозировать или давать рекомендации даже при слабом их научном обосновании и демонстрирует их как транспарантные и убедительные. Если сила рекомендаций обозначается как 1 или 2 : 1, то это означает «мы рекомендуем», что декларирует высокое качество данных, влияющих на обоснованность рекомендации и приемлемых для большинства пациентов; если как 2 — «мы предлагаем», что предполагает наличие различных вариантов, приемлемых для различных пациентов, имеет слабую обоснованность и более высокую неопределенность. Кроме того, каждая рекомендация имеет обобщенную вероятность качества данных: A (высокое), B (среднее), C (низкое), D (очень низкое). Кроме того, существуют причины, отличные от качества данных, приводящие к выбору 1 или 2 обоснованности данных — в общем, имеется зависимость между факторами, влияющими на обоснованность рекомендаций, и силой рекомендаций. Даже если доказательство слабое, клиницисты должны принять клиническое решение в своей практике, и при этом они часто задают себе вопрос: что делают эксперты в подобной ситуации? Поэтому уровни доказательности данных и обоснованности рекомендаций (GRADE) позволяют давать рекомендации даже при недостаточных доказательствах и при их отсутствии, что, к сожалению, часто встречается в нефрологии.

Черновики руководства были отправлены отобранным европейским экспертам, все члены ERA-EDTA и научные отзывы были отобраны Европейским обществом трансплантации органов и Обществом трансплантологов. На основе вышесказанного финальный документ включил в себя необходимые комментарии. Авторы этого руководства считают, что это был важный этап в разработке руководства, что усилило влияние экспертизы и улучшило общее качество руководства. Мы благодарим всех тех, кто выделил время и обсудил с нами комментарии. Последние были использованы для улучшения финальной версии руководства.

Мы надеемся, что этот документ поможет специалистам улучшить ведение пациентов.

Даниель Абрамович, сопредседатель рабочей группы по трансплантации; Вим Ван Виезен, советник группы ERBP; Пиерре Лщхат, сопредседатель рабочей группы по трансплантации; Раймонд Ванхолдер, президент ERA-EDTA

Composition of the Guideline Development Group

Co-Chairs Guideline Development Group

DANIEL ABRAMOWICZ, nephrologist, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles, Belgium
PIERRE COCHAT, paediatric Nephrologist, Hospices Civiles de Lyon, Claude Bernard University, France

Guideline Development Group

FRANS CLAAS, coordinator workgroup Immunology, transplant Immunologist, Leiden University Medical Centre, The Netherlands and Director at Eurotransplant Reference Laboratory
CHRIS DUDLEY, nephrologist, Southmead Hospital, Bristol, UK
PAUL HARDEN, nephrologist, Churchill Hospital, Oxford University, UK
UWE HEEMAN, coordinator workgroup donor evaluation, nephrologist, Technical University Munich, Klinikum rechts der Isar, Germany
MARYVONNE HOURMANT, nephrologist, Nantes University Hospital, France
UMBERTO MAGGIORE, nephrologist, Parma University Hospital, Italy
JULIO PASCUAL coordinator workgroup recipient evaluation, nephrologist, Hospital Del Mar, University of Barcelona, Spain
MAURIZIO SALVADORI, nephrologist, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, University of Florence, Italy
GOCE SPASOVSKI, nephrologist, Skopje University Hospital, Macedonia
JEAN-PAUL SQUIFFLET, consultant Abdominal and Transplantation Surgery, University Hospital of Liege, Belgium
JUERG STEIGER, nephrologist, University Hospital Basel, Switzerland
ARMANDO TORRES, nephrologist, University Hospital de Canarias, University of La Laguna, Canary Islands, Spain
RAYMOND VANHOLDER, nephrologist, Ghent University Hospital, Belgium
WIM VAN BIESEN, nephrologist, Ghent University Hospital, Belgium
ONDREJ VIKLICKY, nephrologist, Institute of Clinical and Experimental Medicine Prague, Czech Republic
MARTIN ZEIER, nephrologist, University Hospital Heidelberg, Germany

ERBP Methods Support Team

EVI NAGLER, specialist Registrar Nephrology, Ghent University, Belgium

РЕКОМЕНДАЦИИ

Глава 1. Обследование кандидатов на трансплантацию почки

1.1. Есть ли необходимость в активном поиске наличия онкологии у кандидатов на пересадку почки? Является ли наличие в анамнезе онкологии противопоказанием к пересадке почки?

Мы рекомендуем проводить мероприятия, направленные на выявление онкологии у кандидатов на пересадку почки в соответствии с рекомендациями, относящимися к выявлению онкологии у населения (неклассифицированное заявление).

Мы предлагаем проводить мероприятия, направленные на выявление у кандидатов на пересадку почки наличия почечной онкологии с помощью ультразвукового исследования (неклассифицированное заявление).

Мы предлагаем выявлять наличие уротелиальной онкологии на основе цитологического и цитоскопического исследования мочи кандидатов на пересадку почки с болезнями почек, связанными с повышенным риском такого рода рака (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем выявлять у кандидатов на пересадку почки с гепатитом С и гепатитом В наличие гепатоцеллюлярной карциномы в соответствии с рекомендациями EASL EORTC — клиническим руководством по выявлению и лечению гепатоцеллюлярной карциномы (неклассифицированное заявление).

Мы предлагаем обсуждать с онкологом каждый конкретный случай пациента с раком или ранее выявленным раком. Следующие факторы должны быть учтены при оценке правильного момента отсроченного внесения пациента в лист ожидания: а) потенциальная возможность прогрессии или возобновления рака в соответствии с типом, стадией или формой, б) возраст пациента, в) степень факторов коморбидности для определения соответствующего периода задержки по времени при внесении в лист ожидания (неклассифицированное заявление).

1.2. При каких условиях пациенты с ВИЧ могут быть включены в лист ожидания?

Мы указываем, что СПИД как таковой не является противопоказанием для пересадки почки (1С).

Мы рекомендуем включать пациентов со СПИДом в лист ожидания только в случае:

1) если их лечение эффективно. Особенно HAART (очень активная антиретровиральная терапия);

2) количество CD4+-Т клеток > 200/микрол и оставалось стабильным в течение последних 3 месяцев;

3) РНК ВИЧ не определялась в течение 3 последних месяцев;

4) не было сопутствующей инфекции в течение последних 6 месяцев;

5) не было прогрессирующих клинических проявлений мультифокальной лейкоэнцефалопатии, хронического кишечного криптоспоридиозиса или лимфомы (1C).

Мы советуем, чтобы наиболее подходящая антивиральная терапия была обсуждена с группой врачей-инфекционистов до пересадки почки в целях уменьшения возможности медикаментозных перекрестных реакций после пересадки (неклассифицированное заявление).

1.3. Какова роль иммунизации против герпеса варицелла зостер до пересадки почки?

Мы рекомендуем иммунизацию против герпеса варицелла зостер всем педиатрическим и взрослым пациентам с отрицательными ГВ-антителами желательно во время их регистрации в листе ожидания (1D).

1.4. Является ли гемолитический уремический синдром как возможная причина терминальной почечной болезни противопоказанием для включения пациентов в лист ожидания для трансплантации и влияет ли он на выживаемость трансплантата и пациента?

Мы рекомендуем учитывать, что типичный, проверенный шига-токсин *E.coli*, связанный с гемолитическим уремическим синдромом (ГУС), не является противопоказанием для пересадки от трупного или живого донора (1B).

Мы советуем рассматривать пересадку почки как приемлемый вариант: при наличии у кандидата на пересадку почки атипичного (ГУС) и подтвержденной MCP-мутации и при дисплазии анти-CFH аутоантител (неклассифицированное заявление).

Мы советуем трансплантировать почку пациентам с аГУС в центрах, имеющих опыт ведения таких пациентов и где имеется возможность соответствующего терапевтического лечения (неклассифицированное заявление).

Мы не рекомендуем пересадку от живого донора, генетически связанных доноров пациентам, у которых предполагается наличие аГУС как причина почечной недостаточности, кроме случаев, при которых вызванная мутация была в конечном итоге исключена у донора (1D).

Мы рекомендуем рассматривать каждый конкретный случай потенциальной возможности пересадки от живого донора, генетически независимого донора реципиентам с аГУС. Положительное решение может быть принято только в случае исключения риска заболевания у донора и возобновления заболевания в пересаженном органе со стороны реципиента (неклассифицированное заявление).

1.5. Является ли фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), приведший к терминальной стадии почечной недостаточности, причиной исключения из листа ожидания для пересадки почки и влияет ли он на выживаемость трансплантата и пациента после пересадки?

Мы рекомендуем учитывать, что фокальный сегментарный гломерулосклероз как таковой не является противопоказанием для пересадки почки как от живого, так и от трупного донора (1D).

Мы рекомендуем информировать реципиента при пересадке от живого донора, потенциального донора о риске возобновления фокального сегментарного гломерулосклероза в трансплантате (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем в случае потери первого трансплантата из-за возобновления фокального сегментарного гломерулосклероза планировать вторую пересадку как от трупного, так и от живого донора только после индивидуальной оценки риска/преимущества и тщательного обследования реципиента и потенциального донора в случае пересадки от живого донора (неклассифицированное заявление).

Мы предлагаем использовать обновленный протокол по ведению пациентов в случае возврата фокального сегментарного гломерулосклероза (неклассифицированное заявление).

Мы советуем проводить соответствующее генное типирование детям со стероидрезистентным нефротическим синдромом до внесения их в лист ожидания на пересадку почки (неклассифицированное заявление).

1.6. Влияют ли чрезмерное употребление алкоголя и пристрастие к лекарствам перед трансплантацией на выживание пациента или трансплантата?

Мы рекомендуем женщинам, употребляющим > 40 г, и мужчинам, употребляющим > 60 г алкоголя в день, прекратить или уменьшить употребление алкоголя ниже вышеуказанного объема (1D).

Пациент может быть включен в лист ожидания, если находится под тщательным наблюдением, или употребление алкоголя должно быть прекращено (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем не включать пациентов с алкогольной зависимостью в лист ожидания (неклассифицированное заявление).

Усилия, направленные на прекращение употребления алкоголя, должны быть представлены в соответствии с практическими рекомендациями ВОЗ (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем не включать пациентов с имевшейся зависимостью к наркотическим препаратам, приводящей к пристрастию, в лист ожидания на трансплантацию (1D).

1.7. Влияет ли курение и табак на выживаемость пациентов и пересаженного органа?

Мы рекомендуем, чтобы пациент бросил курить до пересадки (1B).

Должна быть предложена программа по борьбе с курением (неклассифицированное заявление).

1.8. Является ли ожирение противопоказанием для включения кандидата в лист ожидания для пересадки почки и влияет ли оно на результаты после трансплантации в сравнении с кандидатами без ожирения?

Мы рекомендуем пациентам с ИМТ > 30 кг/м^2 уменьшить вес до трансплантации (неклассифицированное заявление).

1.9. Должна ли трансплантация почки быть отсрочена у пациентов с неконтролируемым вторичным гиперпаратироидизмом? Влияет ли неконтролируемый вторичный гиперпаратиреоидизм в близком дотрансплантационном периоде на результаты трансплантации?

Мы рекомендуем не отказываться от трупной трансплантации из-за неконтролированного гиперпаратироидизма (1D).

Для пациентов, включенных в лист ожидания, необходимо принимать меры в соответствии с существующим описанием CKD-MBD руководства, включая, если есть показания, паратироидэктомию (неклассифицированное заявление).

1.10. Как экономически выгодно провести обследование потенциальных кандидатов на пересадку органов на предмет выявления возможных сердечно-сосудистых заболеваний?

Мы рекомендуем учитывать, что базовые клинические данные, клиническое обследование, ЭКГ в покое и рентген грудной клетки являются достаточными стандартными методами диагностики у симптоматических кандидатов низкого риска на пересадку почки (1D).

Мы рекомендуем проводить стандартный нагрузочный тест и эхографию сердца у симптоматических пациентов высокого риска (пожилой возраст, диабет, эпикриз сердечно-сосудистых заболеваний).

Пациенты с подтвержденным отрицательным тестом не нуждаются в дополнительном кардиологическом обследовании (1C).

Мы рекомендуем дополнительное кардиологическое обследование с использованием инвазивных стресс-исследований (перфузия миокарда или стресс-эхокардиография с добутамином) при острой коронарной недостаточности у кандидатов на пересадку почки с высоким риском или при положительных или сомнительных нагрузочных тестах (1C).

Мы рекомендуем проводить коронарную ангио-графию у кандидатов на пересадку почки с позитивными результатами в отношении ишемии сердца. Дополнительные наблюдения должны быть проведены в соответствии с современным руководством по сердечно-сосудистым заболеваниям (1D).

1.11. Когда и при каких показаниях должна быть проведена нефрэктомия нативных почек у кандидатов на трансплантацию почки?

Мы рекомендуем нефрэктомию до трансплантации (одностороннюю или двустороннюю) у пациентов с аутосомальной поликистозной болезнью почек (АПБП) при наличии серьезных симптоматических осложнений (кровотечение, инфекция, камни) (1C).

Мы предлагаем одностороннюю нефрэктомию при асимптоматической АПБП почек, когда недостаточно места для трансплантата почки (2C).

Мы не рекомендуем шаблонную нативную -нефрэктомию, кроме случаев повторной инфекции верхних мочевых путей или в случае, когда имеющееся заболевание повышает риск рака урогенитального тракта (неклассифицированное заявление).

Глава 2. Иммунологическое обследование донора и реципиента почки

2.1. Как должно проводиться типирование у кандидатов на пересадку почки и доноров?

Мы советуем провести хотя бы одно молекулярное типирование HLA (лейкоцитарный антиген человека) пациента и донора для исключения ошибок в классификации HLA-антигенов (2D).

Мы советуем дублировать HLA-типирование, желательно забор проб производить отдельно в разное время, чтобы исключить логистические ошибки (неклассифицированное заявление).

В случае сенсибилизированных пациентов мы рекомендуем провести дополнительное серологическое типирование донорских клеток, используемых для перекрестной гистосовместимости, для проверки правильной экспрессии HLA-антигенов с клетками-мишенями (1D).

Для высокосенсибилизированных пациентов с аллельными специфическими антителами мы советуем проводить молекулярное типирование высокой резолюции как у реципиента, так и у донора (2D).

2.2. Как улучшить результаты при пересадке почки, используя HLA-совместимость у реципиентов почечного танспланатата?

Мы советуем всегда проводить типирование на HLA-A, -B и -DR (2C).

Мы рекомендуем учитывать эффект HLA-типирования при оценке других параметров, влияющих на выживаемость пациента и трансплантата, когда принимается решение использовать потенциальный трансплантат (1D).

Мы рекомендуем отдавать предпочтение HLA-идентичной комбинации донорам и реципиентам (1B).

Мы предлагаем оценивать HLA-DR-совместимость как более значимую по сравнению с HLA-A- и -B-совместимостью (2C).

Мы рекомендуем отдавать предпочтение HLA-совместимости у более молодых пациен-

тов для того, чтобы избежать обширной HLA-сенсибилизации, что может ухудшать результаты повторной трансплантации (неклассифицированное заявление).

2.3. Какие еще HLA-антигены и не-HLA-антигены могут быть учтены в дополнение к HLA-A-A, -B и -DR при трансплантации почки?

Мы рекомендуем проводить HLA-DQ-, -HLA-DP- и HLA-C-типирование донора только в случае, если у планируемого реципиента выявлены HLA-антитела к этим антигенам (1D).

Мы не рекомендуем рутинное типирование для главного комплекса гистосовместимости класса I, связанного с цепью A (ГКГС), и других не-HLA-антигенов как у реципиента, так и у донора (1D).

2.4. Какие меры должны быть приняты для повышения вероятности успешной трансплантации у HLA-сенсибилизированных кандидатов на трансплантацию почки?

Мы рекомендуем создать программы для селекции доноров, против которых реципиенты не вырабатывают антитела (1C).

При пересадке от трупного донора эта цель может быть достигнута, используя приемлемую программу по несовместимости (C).

При пересадке от живого донора цель может быть достигнута путем обмена между парами (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем проводить трансплантацию у пациентов со специфическими к донору антителами, только если вышеуказанные меры не могут быть приняты, и после успешной процедуры (1D).

2.5. Есть ли необходимость у кандидатов на пересадку почки удалить нефункционирующий трансплантат или оставлять его на месте?

Доказательства при сравнении пациентов с нефункционирующим трансплантатом и после нефрэктомии пересаженной почки недостаточны и противоречивы, что затрудняет возможность давать рациональные общие рекомендации, касающиеся того, рекомендована или нет нефрэктомия или удаление нефункционирующего трансплантата (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем удалять нефункционирующий трансплантат почки при следующих ситуациях: клиническое проявление отторжения, системный хронический воспалительный синдром без выявленных других причин или рецидивирующие (системные) инфекции (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем продолжать в невысоких дозах иммуносупрессивную терапию и не прибегать к нефрэктомии нефункционального трансплантата, если мочевыделение сохраняется в объеме > 500 мл/день и нет проявлений воспаления (неклассифицированное заявление).

2.6. Какая оптимальная техника прямой перекрестной пробы должна быть использована у кандидатов на трансплантацию почки?

Мы рекомендуем проводить комплементзависимую цитотоксическую (КЗЦТ) перекрестную пробу у HLA-сенсибилизированных пациентов для предотвращения острого отторжения (1B).

Мы советуем отменить регулярный ежеквартальный скрининг плазмы на результаты перекрестной пробы у пациентов с HLA-негативными антителами, кроме случая проявления HLA-сенсибилизации во время последнего скрининга (2B).

Мы не рекомендуем проводить Luminex-перекрестную пробу или перекрестную пробу эндотелиальных клеток, так как дополнительные данные нуждаются в дальнейшей оценке (1D).

Мы рекомендуем оценивать положительную КЗЦТ перекрестную пробу как действительно положительную при условии наличия донорских специфических антител (1B).

2.7. Какие меры должны быть приняты для улучшения результатов после трансплантации у кандидатов на трансплантацию почки от живого донора, для которых доступный донор является AB0-несовместимым?

Мы рекомендуем включить в единый одобренный протокол как блокирование продукции антител, так и удаление AB0-антител до трансплантации (1C).

Мы рекомендуем проводить трансплантацию AB0-несовместимой почки, только если титр AB0-антител после процедуры остается ниже чем 1 : 8 (1C).

Мы советуем прибегать к перекрестной парной трансплантации, если это возможно (неклассифицированное заявление).

2.8. Какой эффект имеет повторная HLA-несовместимость антигенов по сравнению с отсутствием повторной HLA-несовместимости на результаты уже трансплантированных пациентов?

Мы рекомендуем учитывать, что наличие повторяющейся HLA-несовместимости не является противопоказанием к трансплантации при отсутствии антител против этих повторных несовместимостей (неклассифицированное заявление).

Мы советуем учитывать, что наличие антител против повторных несовместимостей, выявляемых не КЗЦТ, а с помощью других методов, может быть рассмотрено не как противопоказание, а как риск-фактор (неклассифицированное заявление).

Глава 3. Оценка, выбор и подготовка трупных и живых доноров

3.1. Когда отдается предпочтение двойной, а не одинарной трансплантации почки?

Мы рекомендуем, прежде чем отказаться от использования почек от трупного донора, если

они не подходят для пересадки в виде одного трансплантата, пересадку обеих почек одному реципиенту (двойная пересадка почек) рассматривать как возможную опцию (1C).

Мы предлагаем, при сомнении в качестве почки у трупного донора, принимать решение об отказе или использовании обеих почек для трансплантации, учитывая комбинацию клинической ситуации и обследования реципиента и донора и, если доступно, результатов стандартной биопсии почек донора до трансплантации (2D).

Мы рекомендуем до того, как отказаться от пересадки одной педиатрической почки взрослому реципиенту, так как считается, что эта процедура неадекватна, рассматривать возможность двойной пересадки в виде блока почек взрослому реципиенту в связи с юным возрастом донора (1B).

Мы предлагаем всегда рассматривать возможность пересадки двух почек в виде блока от доноров, вес которого меньше 10 кг (1D).

3.2. Какой раствор для презервации почки наиболее подходит при пересадке от живого донора? Какой раствор для презервации почки наиболее подходит при пересадки от трупного донора?

Нет достаточных оснований в пользу выбора конкретного раствора для почек, который имеет меньшее влияние на феномен отсроченной функции трансплантата (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем не использовать для презервации почки раствор Eurocollins при наличии повышенного риска феномена отсроченной функции почки (длительная холодовая ишемия, доноры с расширенными критериями) (1B).

3.3. Дает ли машинная перфузия лучший эффект по сравнению с классической перфузией?

Результаты, касающиеся положительного влияния машинной перфузии по сравнению с классическим хранением в холоде, являются противоречивыми. До тех пор пока не будут найдены дополнительные доказательства, нет четких рекомендаций по поводу рассмотрения использования машинной перфузии как более эффективной по сравнению с хранением в холоде (неклассифицированное заявление).

3.4. Существует ли критический срок при холодовой ишемии, после которого донорский орган не может быть использован?

Мы советуем, чтобы холодовая ишемия была как можно короче (2D).

Мы рекомендуем, чтобы холодовая ишемия была менее 24 часов после забора почек от доноров со смертью мозга (1B).

Мы рекомендуем, чтобы холодовая ишемия была менее 12 часов при заборе почек от доноров после остановки сердца (1D).

Мы рекомендуем, чтобы решение об использовании донорской почки при холодовой ишемии более 36 часов принималось в каждом конкретном случае (1D).

3.5. На основе каких критериев мы должны выбирать живых доноров для оптимизации отношения риск/преимущества такого рода донации?

Общие заметки

Мы рекомендуем агитировать живых доноров почек регулярно заниматься спортом и, если необходимо, сбросить вес и бросить курить (1C).

Мы рекомендуем, чтобы индивидуальный риск донации был четко обсужден с донором, принимая во внимание ситуацию, в которой находится как донор, так и реципиент. В идеале это должно быть выполнено на основе контрольного листа, чтобы быть уверенным в том, что все пункты были обсуждены (неклассифицированное заявление).

Мы предлагаем, чтобы оценка донора производилась также независимым доктором, который не входит в группу специалистов по трансплантации и не вовлечен в рутинное лечение реципиента, а также, если возможно, психологом (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем, чтобы процесс донации был остановлен, если имеют место какие-либо сомнения по поводу безопасности донора, особенно молодого, или если выгода реципиента лимитирована (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем при одновременном присутствии более одного риск-фактора (гипертония, ожирение, протеинурия, нарушенная толерантность к глюкозе, гематурия) не проводить донацию (неклассифицированное заявление).

Гипертония

Мы рекомендуем у потенциального донора минимум три раза измерять давление без приема антигипертензивных препаратов и при < 140/90 мм рт.ст. считать его нормотензивным (C).

Мы советуем измерить давление потенциальным донорам амбулаторно, если у них регистрируется гипертензия (давление крови > 140/90 мм рт.ст.) во время работы или после приема фармакологических препаратов для лечения гипертензии (2C).

Мы советуем не рассматривать как противопоказание к донации почки от живого донора хорошо контролируемую гипертензию при амбулаторном контроле кровяного давления < 130/85 мм рт.ст. и контролируемую — максимально двумя антигипертоническими препаратами, включая мочегонные (2C).

Мы рекомендуем отговаривать доноров соглашаться на донацию с гипертонией и проявлениями нарушений органов-мишеней, таких как вентрикулярная гипертрофия, гипертензивная ретинопатия и микроальбуминурия (1C).

Ожирение

Мы предлагаем рассматривать ИМТ более 35 кг/м^2 как противопоказание к донации (2C).

Мы рекомендуем советовать донорам с ожирением и избыточным весом похудеть до или после донации (неклассифицированное заявление).

Ухудшенная толерантность к глюкозе

Мы рекомендуем учитывать, что сахарный диабет является противопоказанием к донации, кроме исключительных обстоятельств (1D).

Мы советуем не расценивать ухудшенную толерантность к глюкозе как абсолютное противопоказание к донации (2C).

Протеинурия

Мы рекомендуем определять уровень выводимого протеина с мочой у всех потенциальных живых доноров (C).

Мы рекомендуем учитывать, что явная протеинурия является противопоказанием к донации от живого донора (24 ч общий протеин > 300 мг или соотношение мочевого протеина к креатинину (мг/г) в отношении > 300 (> 30 мг/ммоль)) (1C).

Мы рекомендуем учитывать, что потенциальный живой донор с постоянной (более 3 регистраций в течение 3-месячного интервала) протеинурией < 300 мг/24 ч должен быть дополнительно обследован на количество микроальбумина для определения риска донации (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем рассматривать сохраняющийся (более 3 регистраций в течение 3-месячного интервала) микроальбумин (30–300 мг/24 ч) как фактор высокого риска для донации (неклассифицированное заявление).

Гематурия

Мы рекомендуем рассматривать сохраняющуюся гематурию гломерулярной этиологии как противопоказание к донации от живого донора, так как заболевания почек могут провоцировать гематурию (1B).

Несмотря на это, мы отмечаем, что болезнь тонких базовых мембран может быть исключением (неклассифицированное заявление).

Пожилой возраст

Мы рекомендуем учитывать, что пожилой возраст как таковой не является противопоказанием для донации (1B).

3.6. Какой низкий уровень функции почки препятствует забору органов от живого донора?

Мы рекомендуем, чтобы скорость гломерулярной фильтрации (СГФ) измерялась у всех потенциальных живых доноров почки (C).

Мы рекомендуем, чтобы в случае, когда необходимо узнать больше точной информации о СГФ или если есть сомнения в правильном определении СГФ с помощью методов, использующих расчеты, прямое измерение СГФ должно быть предпринято с использованием определения экзогенного клиренса (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем, чтобы все потенциальные доноры имели прогнозируемую СГФ, остающуюся выше удовлетворительного уровня после донации в течение жизни донора, как указано в номограмме ниже (неклассифицированное заявление).

3.7. Какой риск для беременности у женщин с одной почкой возможен после забора почки как от живого донора?

Мы рекомендуем информировать женщин в детородном возрасте, что, так как они выбраны из исключительно здоровой субпопуляции, донация меньше увеличивает индивидуальный риск, чем в популяции в целом, по сравнению с индивидуумами в общей популяции (B).

3.8. Какой хирургический доступ для нефрэктомии является лучшим при заборе от живого донора? Какой хирургический доступ при заборе от живого донора является лучшим для реципиента?

При нефрэктомии у живого донора мы отдаем предпочтение технике минимального разреза или лапароскопическому доступу по сравнению с боковой подреберной забрюшинной техникой. Выбор между минимальным разрезом или лапароскопическим доступом зависит от локальной экспертизы (2C).

Глава 4. Ведение реципиентов во время пересадки почки

4.1. Какие показания существуют для дополнительного сеанса гемодиализа у реципиента непосредственно перед процедурой трансплантации?

Мы не рекомендуем всем без исключения проводить сессию гемодиализа непосредственно перед предстоящей трансплантацией, кроме как по особым показаниям (1C).

Когда дополнительный гемодиализ планируется провести непосредственно перед процедурой трансплантации, мы рекомендуем, чтобы ультрафильтрация не использовалась, кроме случаев с перенасыщением жидкостью (1C).

4.2. Может ли измерение центрального венозного давления являться способом регулирования жидкости у реципиентов почечного трансплантата и улучшает ли это результаты после трансплантации?

Мы рекомендуем измерять и корректировать центральное венозное давление в раннем послеоперационном периоде для профилактики гиповолемии и феномена отсроченной функции трансплантата (2D).

4.3. Влияет ли использование внутривенных растворов, кроме как 0,9% хлорида натрия, у реципиентов почечного трансплантата на улучшение выживаемости пациента и трансплантата?

Не существует четких показаний по использованию типа раствора (кристалловидного взамен коллоидного, физиологического — раствора Рингера) для регулирования внутривенного объема жидкости у реципиентов во время операции трансплантации почки (неклассифицированное заявление).

Учитывая доступные результаты опубликованной литературы и в соответствии с позицией ERBP по профилактике AKI, мы советуем быть осторожными в использовании полисахаридов во время операции трансплантации почки, кроме того, необходимо отметить нехватку специфической информации по использованию полисахаридов во время процедуры трансплантации почки (неклассифицированное заявление).

Мы рекомендуем проводить мониторинг метаболического ацидоза при использовании нормального физиологического раствора как единственного интравенозного раствора в до- и послеоперационном периоде трансплантации (1B).

4.4. Улучшает ли раннюю послеоперационную функцию трансплантата использование допаминергических агентов (допамин и его заменяющие препараты)?

Мы не рекомендуем использовать «почечные дозы» допаминергических агентов в раннем послеоперационном периоде, так как это не влияет на функцию и выживаемость трансплантата (1B).

4.5. Необходимо ли использовать профилактику антитромбическими агентами во время операционного периода?

Мы не рекомендуем всем без исключения вводить низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин или аспирин до трансплантации для профилактики тромбоза (1B).

4.6. Какой эффект имеет использование во время операции JJ-стента на результаты почечного трансплантата?

Мы рекомендуем систематически имплантировать профилактический JJ-стент как рутинную хирургическую процедуру во время трансплантации почки у взрослых (1B).

Мы советуем проводить профилактику антибиотиком котримоксазолом после имплантации JJ-стента.

Мы советуем удалять JJ-стент через 4–6 недель (неклассифицированное заявление).

4.7. Какой срок является оптимальным для удаления катетера мочевого пузыря у реципиентов трансплантата почки?

Мы рекомендуем удалять катетер мочевого пузыря как можно раньше, балансируя между риском мочевых свищей и инфекцией мочеполовых путей (2D).

Мы рекомендуем регистрировать осложнения (инфекцию мочеполовых путей, мочевые свищи) в каждом центре для информации о принятии решения о сроках удаления мочевого катетера (1D). ■

КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ З ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТОМ ТА ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК СТАДІЇ 3Б І ВИЩЕ (рШКФ < 45 МЛ/ХВ). ПОЛОЖЕННЯ

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 3B OR HIGHER (eGFR 45 ML/MIN). STATEMENTS (NDT V30, NS2, MAY 2015)

http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full

Guideline development group
Henk Bilo, Luis Coentrão, Cécile Couchoud, Adrian Covic, Johan De Sutter, Christiane Drechsler
Member of the ERBP Methods Support Team
Luigi Gnudi, David Goldsmith, James Heaf, Olof Heimburger, Kitty J. Jager, Hakan Nacak, Maria José Soler, Liesbeth Van Huffel, Charlie Tomson, Steven Van Laecke, Laurent Weekers, Andrzej Wieçek
ERBP methods support team
Davide Bolignano, Maria Haller, Evi Nagler, Ionut Nistor, Sabine van der Veer, Wim Van Biesen

Розділ 1.1. Пацієнти з цукровим діабетом і ХХН 5-ї стадії повинні починати з перитонеального діалізу чи гемодіалізу як перший вибір?

1.1.1. Ми рекомендуємо надавати пріоритет відповідно до загального стану пацієнта і його побажань у виборі замісної ниркової терапії, оскільки докази щодо переваг однієї тактики лікування над іншою в пацієнтів з діабетом і 5-ю стадією ХХН відсутні (1С).

1.1.2. Ми рекомендуємо надати пацієнтам об'єктивну інформацію про різні доступні варіанти лікування (1А).

1.1.3. У пацієнтів, які бажають починати з гемодіалізу (ГД), ми надаємо перевагу високопотоковому ГД замість низькопотокового, коли це доступно (2С).

1.1.4. Ми вважаємо, що діабет не має жодного впливу на вибір між ГД або гемодіафільтрацією (ГДФ) (2В).

Розділ 1.2. Чи повинні пацієнти з цукровим діабетом і ХХН 5-ї стадії починати діаліз раніше, тобто до розвитку симптоматики, ніж пацієнти без діабету?

1.2.1. Ми рекомендуємо починати діаліз у пацієнтів з цукровим діабетом за тими ж критеріями, що й у хворих без діабету (1А).

Настанова 1.3. Пацієнти високого ризику, наприклад з діабетом, і ті, чия ниркова функція погіршується більш швидкими темпами, ніж рШКФ 4 мл/хв/рік, потребують особливо пильного спостереження. У місцях, де пильний нагляд не є можливим, і в пацієнтів, у яких уремічні симптоми в подальшому буде складно виявити, кращим може бути плановий початок діалізу ще за відсутності симптомів.

Chapter 1.1. Should patients with diabetes and CKD stage 5 start with peritoneal dialysis or haemodialysis as a first modality?

1.1.1. We recommend giving priority to the patient's general status and preference in selecting renal replacement therapy as there is an absence of evidence of superiority of one modality over another in patients with diabetes and CKD stage 5 (1C).

1.1.2. We recommend providing patients with unbiased information about the different available treatment options (1A).

1.1.3. In patients opting to start haemodialysis (HD), we suggest prefering high flux over low flux when this is available (2C).

1.1.4. We suggest diabetes has no influence on the choice between HD or haemodiafiltration (HDF) (2B).

Chapter 1.2. Should patients with diabetes and CKD stage 5 start dialysis earlier, i.e. before becoming symptomatic, than patients without diabetes?

1.2.1. We recommend initiating dialysis in patients with diabetes on the same criteria as in patients without diabetes (1A).

Guideline 1.3. High-risk patients e.g. with diabetes and those whose renal function is deteriorating more rapidly than eGFR 4 mL/min/year require particularly close supervision. Where close supervision is not feasible and in patients whose uraemic symptoms may be difficult to detect, a planned start to dialysis while still asymptomatic may be preferred.

Розділ 1.3. Що є кращим як початковий доступ у пацієнтів з діабетом і ХХН 5-ї стадії: фістула, протез чи тунельний катетер?

1.3.1. Ми рекомендуємо докладати розумних зусиль для уникнення тунельних катетерів з метою первинного доступу в пацієнтів із цукровим діабетом, які нирково-замісну терапію починають з ГД (1С).

1.3.2. Ми рекомендуємо обговорювати з пацієнтом переваги, недоліки і ризики кожного з типів доступу.

Розділ 1.4. Чи є корисним проведення трансплантації нирки в пацієнтів з діабетом та ХХН 5-ї стадії?

1.4.1. Ми рекомендуємо забезпечення інформацією про різні варіанти трансплантації та їх очікувані результати пацієнтів з діабетом і 4–5-ю стадіями ХХН, які вважаються придатними для трансплантації (1D).

Тільки обсерваційні дослідження доступні як підґрунтя для формування рекомендацій у цьому розділі.

Положення тільки для пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу і 5-ю стадією ХХН

1.4.2. Ми рекомендуємо трансплантацію нирки від живих донорів або одночасну трансплантацію нирки й підшлункової залози для покращення виживання пацієнтів (2С).

1.4.3. Ми виступаємо проти трансплантації острівцевих клітин після трансплантації нирки з метою поліпшення виживання (2С).

1.4.4. Ми пропонуємо пересадку підшлункової залози для поліпшення виживання після трансплантації нирки (2С).

Рекомендації тільки для пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та 5-ю стадією ХХН

1.4.5. Ми рекомендуємо не проводити трансплантацію підшлункової залози або одночасну трансплантацію нирки й підшлункової залози (1D).

1.4.6. Ми рекомендуємо не розглядати діабет сам по собі як протипоказання до трансплантації нирки в пацієнтів, які відповідають критеріям включення й виключення для трансплантації (1С).

Частина 2. Питання, що стосуються глікемічного контролю у пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (ШКФ < 45 мл/хв)

Розділ 2.1

А. Чи повинні ми прагнути зниження рівня HbA1C шляхом більш жорсткого глікемічного контролю в пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (ШКФ < 45 мл/хв)?

Б. Чи перевершує агресивна стратегія лікування (за кількістю ін'єкцій та засобів контролю) більш спокійну стратегію лікування у пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв) і з використанням інсуліну?

2.1.1. Ми рекомендуємо не посилювати глікемічний контроль, якщо наявні епізоди тяжких гіпоглікемій (1В).

2.1.2. Ми рекомендуємо доповнити зусилля для більш жорсткого глікемічного контролю з метою зниження рівня HbA1c, коли його рівень > 8,5 % (69 ммоль/моль) (1С).

Chapter 1.3. In patients with diabetes and CKD stage 5, should a native fistula, graft or tunnelled catheter be preferred as initial access?

1.3.1. We recommend that reasonable effort be made to avoid tunnelled catheters as primary access in patients with diabetes starting HD as renal replacement therapy (1C).

1.3.2. We recommend that the advantages, disadvantages and risks of each type of access be discussed with the patient.

Chapter 1.4. Is there a benefit to undergoing renal transplantation for patients with diabetes and CKD stage 5?

1.4.1. We recommend providing education on the different options of transplantation and their expected outcomes for patients with diabetes and CKD stage 4 or 5 who are deemed suitable for transplantation (1D).

Only observational data are available to support guidance in this area.

Statements only for patients with type 1 diabetes and CKD stage 5

1.4.2. We suggest living donation kidney transplantation or simultaneous pancreas kidney transplantation to improve survival of suitable patients (2C).

1.4.3. We suggest against islet transplantation after kidney transplantation with the aim to improve survival (2C).

1.4.4. We suggest pancreas grafting to improve survival after kidney transplantation (2C).

Statements only for patients with type 2 diabetes

1.4.5. We recommend against pancreas or simultaneous kidney-pancreas transplantation (1D).

1.4.6. We recommend diabetes in itself should not be considered a contraindication to kidney transplantation in patients who otherwise comply with inclusion and exclusion criteria for transplantation (1C).

Chapter 2. Issues related to glycaemic control in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min)

Chapter 2.1

A. Should we aim to lower HbA1C by tighter glycaemic control in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min)?

B. Is an aggressive treatment strategy (in number of injections and controls and follow-up) superior to a more relaxed treatment strategy in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) and using insulin?

2.1.1. We recommend against tighter glycaemic control if this results in severe hypoglycaemic episodes (1B).

2.1.2. We recommend vigilant attempts to tighten glycaemic control with the intention to lower HbA1c when values are > 8.5 % (69 mmol/mol) (1C).

2.1.3. We suggest vigilant attempts to tighten glycaemic control with the intention to lower HbA1c

2.1.3. Ми пропонуємо вживання додаткових зусиль для більш жорсткого глікемічного контролю з метою зниження рівня HbA1c за схемою, зображеною на рис. 4, у всіх інших випадках (2D).

2.1.4. Ми рекомендуємо інтенсивний самоконтроль з метою уникнення гіпоглікемії у пацієнтів з високим ризиком гіпоглікемії (2D).

Розділ 2.2. Чи існують ефективніші альтернативи, ніж рівень HbA1c, для оцінки глікемічного контролю у пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²)?

2.2.1. Ми рекомендуємо використовувати HbA1c як типовий показник для оцінки довгострокового глікемічного контролю у пацієнтів з ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) (1C).

Розділ 2.3

А. Чи має перевагу будь-який інший пероральний препарат в контексті смертності/ускладнень/глікемічного контролю у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²)?

Б. У пацієнтів з діабетом 2-го типу і ХХН стадії 3Б або вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) чи є максимальна пероральна терапія кращою, ніж першопочаткове додавання інсуліну на більш ранній стадії?

according to the flow chart in Figure 4 in all other conditions (2D).

2.1.4. We recommend intense self-monitoring only to avoid hypoglycaemia in patients at high risk for hypoglycaemia (2D).

Chapter 2.2. Are there better alternatives than HbA1c to estimate glycaemic control in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²)?

2.2.1. We recommend the use of HbA1c as a routine reference to assess longer term glycaemic control in patients with CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²) (1C).

Chapter 2.3

A. Is any oral drug superior to another in terms of mortality/complications/glycaemic control in patients with diabetes type 2 and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²)?

B. In patients with diabetes type 2 and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²), is maximal oral therapy better than starting/adding insulin at an earlier stage?

2.3.1. We recommend metformin in a dose adapted to renal function as a first line agent when lifestyle measures alone are insufficient to

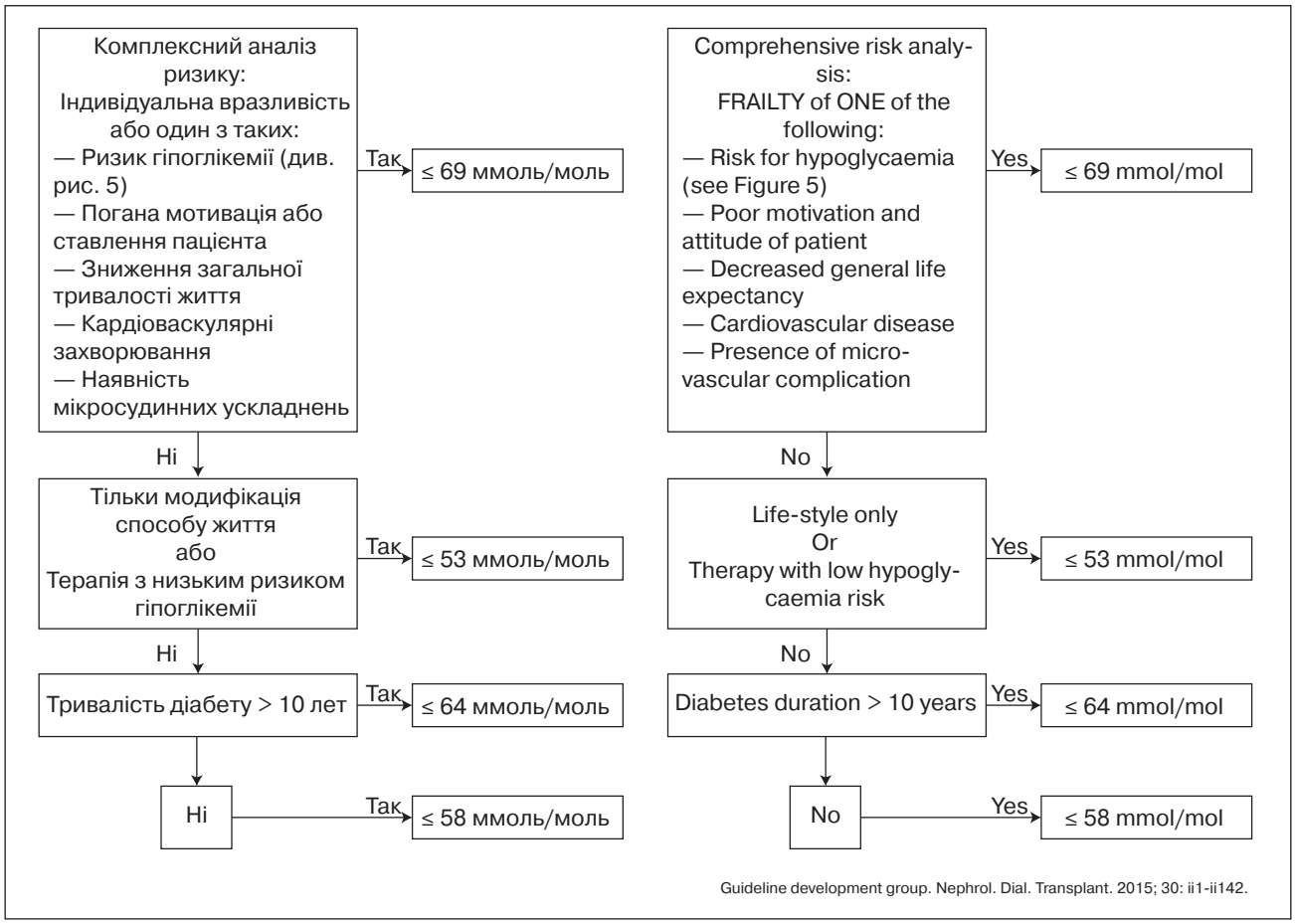


Рисунок 4. Алгоритм підтримання цільових рівнів HbA1c у пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв)

Figure 4. Flowchart of management targets of HbA1c in patients with diabetes and SCD stage 3b or higer (eGFR < 45 mL/min)

2.3.1. Ми рекомендуємо метформін у дозі, адаптованій до функції нирок, як агент першої лінії, коли зміна способу життя сама по собі є недостатньою для отримання рівня HbA1C у необхідному діапазоні згідно з рис. 4 (1B).

2.3.2. Ми рекомендуємо додати препарат з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії (рис. 5) як додатковий агент, якщо поліпшення глікемічного контролю вважається доцільним, відповідно до рис. 4 (1B).

2.3.3. Ми рекомендуємо інструктувати пацієнтів щодо тимчасової відміни метформіну у випадках виникнення зневоднення, під час проведення досліджень з контрастною речовиною або в ситуаціях з підвищеним ризиком розвитку ГУН (1C).

Частина 3. Питання, пов'язані з контролем серцево-судинного ризику в пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище

get HbA1C in the desired range according to Figure 4 (1B).

2.3.2. We recommend adding on a drug with a low risk for hypoglycaemia (fig. 5) as additional agent when improvement of glycaemic control is deemed appropriate according to Figure 4 (1B).

2.3.3. We recommend instructing patients to temporarily withdraw metformin in conditions of pending dehydration, when undergoing contrast media investigations, or in situations with an increased risk for AKI (1C).

Chapter 3. Issues related to management of cardiovascular risk in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher

Chapter 3.1. In patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²) or on dialysis and with CAD, is percutaneous coronary

Рисунок 5. Оцінка ризику гіпоглікемії
Figure 5. Assessment of risk for hypoglycaemia

Розділ 3.1. У пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) або тих, які перебувають на діалізі з ІХС, чи мають переваги черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), коронарне шунтування (АКШ) або консервативне лікування в порівнянні?

3.1.1. Ми рекомендуємо не відмовлятися від коронарної ангіографії з єдиним наміром уникнути потенційного погіршення функції нирок, пов'язаного з застосуванням контрасту, у пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (ШКФ < 45 мл/хв) у осіб, яким коронарна ангіографія показана (1 D).

3.1.2. Ми рекомендуємо оптимальне лікування вважати кращим методом вибору в пацієнтів з діабетом і 3Б–5-ю стадіями ХХН, які мають стабільну ІХС, за винятком великої ділянки ішемії або значного ураження головної лівої або проксимальної лівої передньої низхідної артерії (1С).

3.1.3. Ми рекомендуємо у разі можливої реваскуляризації надавати перевагу АКШ над ЧКВ у пацієнтів з ураженням багатьох судин або (SYNTAX score > 22) ІХС (1С).

3.1.4. Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв) з гострою коронарною симптоматикою лікувались так само, як пацієнти з ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв) без діабету або з діабетом без ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв) (1D).

Розділ 3.2. Чи повинні ми призначати інгібітори РААС з метою кардіоваскулярної профілактики пацієнтам з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) і на діалізі з визначеною кардіальною патологією (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба)?

3.2.1. Ми рекомендуємо дорослим з ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² або тим, що на діалізі) і діабетом, які мають серцево-судинні показання (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця) лікуватися ІАПФ у максимально переносимій дозі (1В).

3.2.2. Ми стверджуємо, що поки недостатньо доказів, щоб виправдати призначення блокаторів рецепторів до ангіоіотензину (БРА) у дорослих пацієнтів із ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² або на діалізі) і діабетом, які мають серцево-судинні показання (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця), але не переносять ІАПФ (2В).

3.2.3. Ми не рекомендуємо поєднувати різні класи блокаторів ренін-ангіотензинової системи (ІАПФ, БРА або прямі інгібітори реніну) (1А).

Розділ 3.3. Чи призначаємо ми бета-блокатори з метою профілактики раптової серцевої смерті у пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²), включаючи тих, хто знаходиться на діалізі?

3.3.1. Ми пропонуємо почати застосування селективного бета-блокуючого агенту як первинної профілактики у пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище з продовженням, якщо він добре переноситься (2С).

3.3.2. Ми пропонуємо призначення ліпофільного бета-блокатора замість гідрофільного у пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв) (2С).

intervention (PCI), coronary artery bypass grafting (CABG) or conservative treatment to be preferred?

3.1.1. We recommend not omitting coronary angiography with the sole intention of avoiding potential contrast-related deterioration of kidney function in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) in whom a coronary angiography is indicated (1D).

3.1.2. We recommend that optimal medical treatment should be considered as preferred treatment in patients with diabetes and CKD stage 3b–5 who have stable CAD, unless there are large areas of ischaemia or significant left main or proximal LAD lesions (1C).

3.1.3. We recommend that when a decision is taken to consider revascularization, CABG is preferred over PCI in patients with multivessel or complex (SYNTAX score > 22) CAD (1C).

3.1.4. We recommend that patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) who present with an acute coronary event should be treated no differently than patients with CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) without diabetes or patients with diabetes without CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) (1D).

Chapter 3.2. In patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²) or on dialysis and with a cardiac indication (heart failure, ischaemic heart disease, hypertension) should we prescribe inhibitors of the RAAS system as cardiovascular prevention?

3.2.1. We recommend that adults with CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m² or on dialysis) and diabetes who have a cardiovascular indication (heart failure, ischaemic heart disease) be treated with an ACE-I at maximally tolerated dose (1B).

3.2.2. We suggest there is insufficient evidence to justify the start of an angiotensin-receptor blocker (ARB) in adults with CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m² or on dialysis) and diabetes who have a cardiovascular indication (heart failure, ischaemic heart disease) but intolerance for ACE-I (2B).

3.2.3. We recommend not combining different classes of renin angiotensin-blocking agents (ACE-I, ARBs or direct renin inhibitors) (1A).

Chapter 3.3. In patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²) or on dialysis, should we prescribe beta blockers to prevent sudden cardiac death?

3.3.1. We suggest starting a selective beta-blocking agent as primary prevention in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher and then continuing it when tolerated (2C).

3.3.2. We suggest prescribing lipophilic rather than hydrophylic beta-blocking agents in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) (2C).

Розділ 3.4. У пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) чи слід нам прагнути знизити артеріальний тиск менше від цільового, ніж серед населення в цілому?

3.4.1. Ми не рекомендуємо зниження цільового артеріального тиску у пацієнтів, хворих на цукровий діабет і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²), більше, ніж у загальній популяції (2С).

3.4.2. Ми припускаємо, що в пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²), але без протеїнурії всі ліки для зниження кров'яного тиску можуть бути використані в дозі, необхідній для зниження артеріального тиску (2С).

Розділ 3.5. Чи повинні ми призначати гіполіпідемічну терапію при первинній профілактиці пацієнтам з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) або тим, які на діалізі?

3.5.1. Ми рекомендуємо починати призначення статинів пацієнтам з діабетом і ХХН 3Б і 4-ї стадії (1В).

3.5.2. Ми пропонуємо розглянути призначення статинів у пацієнтів з діабетом і ХХН 5-ї стадії (2С).

3.5.3. Ми рекомендуємо не призначати статини пацієнтам з діабетом і ХХН 5Д стадії (1А).

3.5.4. Немає консенсусу в групі з розробки рекомендацій щодо доцільності припинення призначення статинів у пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН 5Д стадії.

3.5.5. Ми рекомендуємо можливу заміну статину фібратом у пацієнтів з ХХН 3Б стадії, які не переносять статини (2В).

Розділ 3.6

А. У пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) чи повинні ми рекомендувати заходи, спрямовані на підвищення енергетичних витрат і фізичної активності?

Б. У пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) чи повинні ми рекомендувати заходи, спрямовані на скорочення споживання енергії?

3.6.1. Ми припускаємо, що пацієнтам з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв) слід виконувати додаткові фізичні вправи не менше трьох разів на тиждень тривалістю від 1/2 до 1 години для зменшення жирової маси й поліпшення ЯЖ (2D).

3.6.2. Ми припускаємо, що немає жодних доказів шкоди від застосування індивідуалізованої схеми лікування із підвищеним фізичним навантаженням (2С).

3.6.3. Стимулювання зменшення ваги в пацієнтів з діабетом і надмірною вагою тіла ми рекомендуємо проводити під контролем лікаря-дієтолога, щоб гарантувати втрату лише жирової маси; слід уникати недоїдання (1С).

Розділ 3.7. У пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) чи повинна бути рекомендована антитромбоцитарна терапія незалежно від ризику серцево-судинних захворювань?

3.7.1. Ми рекомендуємо не додавати інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa до стандартного лікування з метою скорочення числа випадків смерті, інфаркту міокарда, або необхідності коронарної реваскуляризації у пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв) та гострими коронарними син-

Chapter 3.4. In patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²), should we aim at lower blood pressure targets than in the general population?

3.4.1. We suggest against applying lower blood pressure targets in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²) than in the general population (2C).

3.4.2. We suggest that in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²) but without proteinuria, all blood pressure-lowering drugs can be used equally to lower blood pressure (2C).

Chapter 3.5. In patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²) or on dialysis, should we prescribe lipid-lowering therapy in primary prevention?

3.5.1. We recommend starting a statin in patients with diabetes and CKD stage 3b and 4 (1B).

3.5.2. We suggest a statin be considered in patients with diabetes and CKD stage 5 (2C).

3.5.3. We recommend against starting a statin in patients with diabetes and CKD stage 5D (1A).

3.5.4. There was no consensus in the guideline development group on whether or not statins should be stopped in patients with diabetes with CKD stage 5D.

3.5.5. We suggest fibrates can replace statins in patients with CKD stage 3b who do not tolerate statins (2B).

Chapter 3.6

A. In patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m2), should we recommend interventions aimed at increasing energy expenditure and physical activity?

B. In patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²), should we recommend interventions aimed at reducing energy intake?

3.6.1. We suggest that patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) perform additional physical exercise at least three times 1/2 to 1 hour/week to reduce fat mass and improve QoL (2D).

3.6.2. We suggest that there is no evidence of harm when promoting an individualized regimen of increased physical exercise (2C).

3.6.3. When promoting weight loss in patients with diabetes and with overweight, we recommend supervision of this process by a dietician and to ensure that only fat mass is lost and malnutrition is avoided (1C).

Chapter 3.7. In patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²), should antiplatelet therapy be recommended, regardless of the cardiovascular risk?

3.7.1. We recommend against adding glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to standard care to reduce death, myocardial infarction, or need for coronary revascularization in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) and acute

дромами (ГКС) або високим ризиком втручання на коронарній артерії (1В).

3.7.2. Ми рекомендуємо не додавати тієнопіридин або тикагрелор до стандартного лікування з метою скорочення числа випадків смерті, інфаркту міокарда або необхідності коронарної реваскуляризації у пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв) і ГКС або високим ризиком втручання на коронарній артерії, якщо немає додаткових факторів ризику кровотечі (2В).

3.7.3. Ми рекомендуємо призначати аспірин в якості вторинної профілактики, якщо немає протипоказань або побічних ефектів (1С).

3.7.4. Ми пропонуємо призначати аспірин в якості первинної профілактики тільки у пацієнтів без додаткових факторів ризику кровотечі (2С).

coronary syndromes (ACSs) or high-risk coronary artery intervention (1B).

3.7.2. We suggest not adding a thienopyridine or ticagrelor to standard care to reduce death, myocardial infarction, or need for coronary revascularization in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) and ACSs or high-risk coronary artery intervention unless there is no additional risk factor for bleeding (2B).

3.7.3. We recommend starting aspirin as secondary prevention, unless there is a contraindication, side effects or intolerance (1C).

3.7.4. We suggest starting aspirin as primary prevention only in patients without additional risk factors for major bleeding (2C).

Переклад: проф. Д. Іванов, к.м.н. М. Іванова
Редактор: акад. НАМН, член-кор. НАН України проф. Л. Пиріг

ПОЧКИ
НИРКИ

David Goldsmith, Adrian Covic, Marc Vervloet, Mario Cozzolino and Ionut Nistor for the Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease (CKD-MBD) working group and the European Renal Best Practice (ERBP) advisory board
Nephrol. Dial. Transplant. — 2015. — 4. — 1–3, doi: 10.1093/ndt/gfv050

SHOULD PATIENTS WITH CKD STAGE 5D AND BIOCHEMICAL EVIDENCE OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM BE PRESCRIBED CALCIMIMETIC THERAPY? AN ERA-EDTA POSITION STATEMENT

ЧИ СЛІД ПАЦІЄНТАМ З ХХН 5Д СТАДІЇ З БІОХІМІЧНИМИ ОЗНАКАМИ ВТОРИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ ПРИЗНАЧАТИ ТЕРАПІЮ КАЛЬЦИМІМЕТИКОМ? ЗАЯВА ERA-EDTA

Recommendations

1. We do not recommend routine use of calcimimetic therapy to improve survival in patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism (1A).

2. There is insufficient evidence whether parathyroidectomy or medical intervention with cinacalcet or standard care or a combination thereof should be preferred to control secondary hyperparathyroidism in patients with CKD stage 5D.

Рекомендації

1. Ми не рекомендуємо рутинне використання терапії кальциміметиком для поліпшення виживання пацієнтів із ХХН 5Д стадії з біохімічними ознаками вторинного гіперпаратиреозу (1А).

2. Існує недостатньо доказів щодо визначення переваг паратиреоїдектомії або медичного втручання цинакалцетом, або стандартного лікування, або їх комбінації для контролю вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів з ХХН 5Д стадії.

Переклад: Проф. Д. Іванов, к.м.н. М. Іванова
Науковий консультант: акад. НАМН, член-кор. НАН України проф. Л. Пиріг

ПОЧКИ
НИРКИ

УДК 615.06-07-616.01

Laura Di LEO, Maria Luisa QUERQUES, Chiara BRUNATI, Mara CABIBBE, Alberto MENEGOTTO, Alberto MONTOLI, Giacomo COLUSSI
Division of Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation, A.O. Ospedale Niguarda Ca'-Granda, Milan, Italy

ACETATE-FREE BIOFILTRATION FOR THE PREVENTION OF INTRADIALYTIC HYPERCAPNIA IN A PATIENT WITH LIMITED PULMONARY RESERVE

Abstract. *A case of acute hypercapnia occurring during a session of bicarbonate hemodialysis is reported. The 82-year old female patient was affected by cardiac insufficiency, pulmonary hypertension and chronic obstructive lung disease. She developed acute symptomatic respiratory acidosis immediately after the beginning of a bicarbonate hemodialysis session, with arterial pH of 7.25 and $paCO_2$ of 48.1 mmHg. This was related to the well known, but frequently forgotten, CO_2 load from bicarbonate-based dialysate.*
We treated her with acetate-free biofiltration, with stable $paCO_2$ throughout the session. Physiopathology of blood gas dynamics during hemodialysis is reviewed.
Key words: *respiratory acidosis, hypercapnia, bicarbonate hemodialysis, acetate-free biofiltration*

Introduction

Bicarbonate-based hemodialysis (BHD) relies on the on-line preparation of the dialysate from a concentrated acidic electrolyte solution which is diluted and mixed with bicarbonate solution to achieve usual final concentrations dictated by pre-set conductivity and bicarbonate targets. Acidic electrolyte solution contains acetic acid (in most western countries to a final concentration of 3 mM) to stabilize the solution and avoid calcium and magnesium salts precipitation, mostly as carbonates. Despite this, circuit scale remains a problem with dialysis machines, requiring frequent descaling [1]. When mixed with bicarbonate, acetic acid reacts with bicarbonate to give acetate and carbonic acid (i.e. CO_2), to a final partial pressure of about 97 mmHg [2]. Dialysate CO_2 freely diffuses through the filter membrane to the patient blood, resulting in significant load to the patient. Lung ventilation easily removes this CO_2 load preventing pCO_2 to rise in arterial blood. In patients with marginal lung function the BHD-related CO_2 load may result in some degree of CO_2 body retention and clinical consequences.

We describe a case of intradialytic symptomatic hypercapnia in a patient with respiratory insufficiency; acetate-free biofiltration (AFB) allowed successive uneventful dialysis treatments.

Case presentation:

This 82-year old female patient was transferred in our Nephrology Unit because of «acute on chronic» renal failure and anuria. She had known chronic renal insufficiency with a serum creatinine of 2 mg/dL, obesity, hypertension, hypercholesterolemia, gout, diverticulosis, hypokinetic dilated cardiomyopathy with FE 36 % and was in NYHA class 2B classification. She had been admitted to the emergency room several days ago because of acute pulmonary congestion and high ventricular response atrial flutter; she was at first treated with Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) and diuretics. She later underwent a coronary angiography and angioplasty with everolimus-medicated stenting of a critical proximal circumflex stenosis. Because of multiple alternating episodes of paroxysmal atrial fibrillation and bradycardia she also had a bicameral pace maker implanted. Lastly she developed severe sepsis, worsening myocardial function and oliguria, and was treated with continuous venous-venous hemofiltration (CVVH).

After patient stabilization, respiratory support changed to O_2 supplementation by open mask and intermittent hemodialysis was then considered. Shortly after the first dialysis treatment start, she developed worsening dyspnea. An arterial blood gas analysis showed respiratory acidosis with a pH of 7,25, pCO_2 48.1 mmHg,

Corresponding author:
Giacomo Colussi
Division of Nephrology, Dialysis and Renal Transplant
Piazza Ospedale Maggiore, 3
20162 Milan — Italy
E-mail: giacomo.colussi@ospedaleniguarda.it
phone: +39 02 64442521
fax:+39 02 64442909

© Laura Di Leo, Maria Luisa Querques, Chiara Brunati, Mara Cabibbe, Alberto Menegotto, Alberto Montoli, Giacomo Colussi, 2015
© «Почки», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

pO_2 56.2 mmHg, lactate 3.6 mmmol/l and bicarbonate 23.8 mmol/l. Despite high volume O_2 through the mask the patient didn't get better, and the session was stopped with rapid resolution of symptoms.

The day after a new gas analysis (on 4 l/min O_2 through mask) showed arterial pH 7.36, pCO_2 42 mmHg, pO_2 106 mmHg, sO_2 98 %, bicarbonate 24.4 mmol/L, lactate 0.3 mmol/l. A chest radiography showed bilateral pleural effusions and raised diaphragm.

We considered that dialysis-induced CO_2 load was responsible for the acute and reversible episode of respiratory acidosis of the previous day, and decided to treat the patient with AFB, with serial controls of acid-base parameters (Table 2). We used post-dilution bicarbonate infusion with a 145 mM concentration, with infusion rate aimed at a final bicarbonate concentration of 23 mM according to manufacturer's algorithm. The run was conducted uneventfully, as were several additional successive treatments. Lastly she resumed diuresis with stable renal function and serum creatinine at 2.1–2.3 mg/dl. She still needed 2–4 l/min O_2 to keep sO_2 at 96–98 % with a $paCO_2$ of 29 mmHg, with persistent pleural medium-basal effusion on the left.

Discussion

Peculiar changes of acid-base parameters occur during a BHD session, representing instant blood/dialysate equilibration within the dialyzer, intradialytic overall base balance and respiratory accommodation [3–5].

As summarized in Table 1, the dialysate is more acidic than blood, with a pH ranging from 7.1 to 7.3 and a partial pressure of CO_2 approximating 70–100mmHg. H_2CO_3/CO_2 originates in small part from the concentrated bicarbonate solution, and mostly from the chemical reaction between acetic acid (the stabilizing and acidifying agent in the concentrated electrolyte solution, necessary as already said to prevent Ca and Mg salts precipitation) and bicarbonate. In aqueous solution, pCO_2(mmHg) is about $[H_2CO_3]$ (mM)/0.0309; since 3 mmol/l of bicarbonate react with acetic acid, this corresponds to a final concentration in the dialysate of 3 mM acetate (which accounts for a fraction of positive base balance to the patient) and carbonic acid (which dissociates into H_2O and CO_2, resulting in calculated pCO_2 of 97 mmHg [2]; actual measured values are somehow lower, representing escape from the solution through degassing devices in the circuit.

CO_2 has a high solubility and diffusibility, rapidly equilibrating with patient's blood flowing through the dialyzer and increasing pCO_2 in outlet blood to the patient. The increase in pCO_2 is significantly higher than the bicarbonate rise, which is 4 times less diffusible through the membrane than CO_2. A gas analysis carried out in inlet blood (representing patient's arterial systemic blood if an A-V fistula is in use) will show metabolic acidosis, but

Table 1. Representative final mean composition of dialysate from concentrated acidic and alkaline solutions in BHD and AFB. Electrolyte content in concentrated acidic solutions vary according to the final dilution required (1 vol in 35 or 45 final volume); alkaline solution in BHD is saturated sodium-bicarbonate. Concentrate dilution and mixing are targeted to the final pre-set composition by on-line sensors and feedback controlled pumps. In AFB, sodium-bicarbonate is infused post-filter at concentration of 120–167 mM according to manufactor's tables or algorithms of flow, targeted to programmable end-of-treatment «equilibrated» bicarbonate levels

	Acidic electrolyte solution*	Bicarbonate solution BHD**	Bicarbonate solution AFB&	Final dialysate BHD	Final dialysate AFB
Na^+	X	1136.8	145.0	140.0	139.0
K^+	X	–		2.0–3.0	1.0–3.5
Ca^{++}	X	–		1.25–1.75	1.25–2.00
Mg^{++}	X	–		0.5	0.37
Cl^-	X	–		104.0	142.0–145.0
CH_3COOH	X	–		–	–
CH_3COO^-	–	–		3.0	–
HCO_3	–	1136.8	145.0	34.0	< 1.0
pH	2.3	7.80	7.82	7.1–7.3	7,35
pCO_2	< 1.0	96.0	97.0	70.0–100.0	< 1.0
Glucose	X			5.5	5.5

Electrolyte values are in mM, pCO_2 in mmHg, pH in pH units

**** X denotes presence of each compound in the concentrated electrolyte solution; original concentration differs according to the final dilution volume required***

***** Represents saturated sodium-bicarbonate solution (solubility at 20 °C is 95.5 g/l; at the machine temperature of about 36 °C, Na and HCO^{3-} concentrations are about 1200 mM); mixing with electrolyte diluted solution to produce dialysate occurs pre-filter & three concentrations are available, at 120, 145 and 167 mM; this buffer solution does not mix with diluted electrolyte dialysate, but is directly infused into the patient's blood in «post-dilution» (post-filter) mode.***

in the filter bicarbonate, acetate, CO_2 and oxygen are taken up so that outlet blood will show respiratory acidosis without hypoxia [6] Patients with physiological lung function are able to excrete dialysis-related CO_2 load during the first blood pass through the lungs, so that in arterial (pre-filter) blood pCO_2 is no longer increased, or only slightly so [7].

Table 2 summarizes the changes in acid-base parameters occurring in the dialysis circuit (inlet vs outlet, dialysate and blood) in a spot BHD time, as well as the prospective changes in systemic (pre-filter) blood along the dialysis session in a representative patient.

In quantitative terms dialysis-associated CO_2 load to patients amounts to about 60 mmol/hour, about 10% of endogenous metabolic load [8]; accordingly, it is estimated that an increase of about 10% of the pulmonary ventilation is necessary for the disposal of this CO_2 load. In occasional patients with impaired respiratory reserve, CO_2 retention and respiratory acidosis may develop in the course of BHD [3]. Patients with chronic lung disease start BHD with higher levels of pCO_2 and lower pO_2 than healthy controls, and achieve higher pCO_2 and lower pO_2 during the first hour of treatment [7]. With higher dialysate acetate concentration (4 or 5 mM), respiratory difficulties are known to occur even more frequently [1]. While slowly developing hypercapnia is usually well tolerated by the body, acute hypercapnia may have serious adverse consequences on heart function and rhythm, coronary flow past a critical stenosis, mental status (with both agitation and depression of consciousness), pulmonary function (pulmonary vasoconstriction and ventilation/perfusion mismatch) and cell metabolism [9]. It is of note that our patients, as well as a similar case [10], was acutely symptomatic a short time after the beginning of dialysis, indicating that the rapidity in change, rather than absolute pCO_2 level, was responsible for symptoms. Discontinuation of dialysis and associated CO_2 load rapidly restores clinical condition [10, 11].

To overcome the risk of CO_2 overload in patients with reduced respiratory reserve needing dialysis alternative modalities to traditional BHD are to be sought; since dialysate is the source of CO_2 load, one might envisage as a first approach to reduce dialysate flow to less than the traditional 500 ml/min, i.e. to about 200–300 ml/min. No published data concerning gas and pulmonary changes during a low-volume dialysate exist, to our knowledge; reduced efficiency (in terms of quantitative waste solute removal) of such a procedure has to be anticipated, requiring longer or more frequent sessions [12]. An alternative choice might be acetate-based hemodialysis (i.e. without bicarbonate), which is associated with CO_2 loss through the dialyzer [13]. However this technique also induces profound pulmonary hypoventilation with intradialytic hypoxia; additionally, acetate-based dialysate is almost unavailable today from the market. It should be noted that substituting acetic acid with other acidifying compounds (e.g. citric acid, as in current use, at a final 1 mM concentration) in BHD does not result in less CO_2 generation, since the same amount of HCO_3- reacts with the acid (which dissociates 3 protons).

Finally, a different approach to the CO_2 problem is AFB. This type of hemodialysis uses a completely buffer-free dialysate and relies in the direct post-dilution (post-filter) infusion of isotonic bicarbonate for correction of acidosis [14, 15]. It is a diffusion/convection-based methodology, whereby bicarbonate losses and convective fluxes in the dialyzer are matched by post-dilution bicarbonate reinfusion; convection fluxes and reinfusion rates are modeled in order that a progressive rise of positive bicarbonate balance and of systemic bicarbonate blood levels induce a progressive increase of bicarbonate loss in the dialyzer until a pre-defined equilibrium between infusion and losses is reached, with stable bicarbonate systemic blood levels. Table 1 summarizes composition of dialysate in BHD and AFB, and of bicarbonate solution for reinfusion in AFB; it can be seen that almost no

Table 2. Acid-base and electrolyte profile during a representative BHD session
A: Instant evaluation in dialysate and bloo (inlet and outlet), after 60 min from treatment start. B: prospective changes in systemic (inlet filter) blood.
Of note is the CO_2 gain in the outlet blood, with normal pCO_2 and progressive increase of bicarbonate in systemic (inlet) blood throughout the dialysis course.
All data were measured in a STAT PROFILE® pHOx® Plus Analyzer (Nova Biomedical). HCO^{3-} concentration in dialysate was calculated from pH and pCO_2 with Henderson-Hasselbach equation and pK = 6.33 – 0.5 x SQRoot (([Na]/1000) + ([K]/1000)) [16]

A	Dialysate inlet	Dialysate outlet	Blood inlet	Blood outlet
pH	7.28	7.49	7.44	7.29
pCO_2	72.3	34.1	34.8	59.3
pO_2	102.4	114.2	88.8	95.3
HCO^{3-}	34.4	26.3	23.8	28.9
K^+	1.99	2.56	3.71	2.64
Na^+	132.1	132.7	137.7	141.7
Cl^-	97.5	102.5	107.6	108.3

B	Blood inlet Basal	Blood inlet 60 min	Blood inlet 120 min	Blood inlet 180 min	Blood inlet 240 min
pH	7.30	7.44	7.45	7.46	7.45
pCO_2	38.0	34.8	36.1	37.4	39.2
pO_2	102.0	88.8	79.0	98.3	80.2
HCO^{3-}	20.0	23.8	25.4	26.8	27.6
K^+	4.5	3.71	3.60	3.44	3.34
Na^+	138.3	137.7	136.9	135.0	135.1
Cl^-	104.0	107.6	108.5	109.1	108.3

Table 3. Acid-base and electrolyte profile during a representative AFB session
A: instant evaluation of dialysate and blood (inlet and outlet), after 60 min from the start. B: prospective changes in systemic (inlet) blood.
Of note is the CO_2 and bicarbonate gain in outlet dialysate, normal pCO_2 in systemic (inlet) blood throughout the session, and the bicarbonate increase in post-reinfusion blood resulting in progressive increase in systemic levels up to the end of treatment.
All data were measured in a STAT PROFILE® pHOx® Plus Analyzer (Nova Biomedical). HCO^{3-} concentration in dialysate was calculated from pH and pCO_2 with Henderson-Hasselbach equation and pK = 6.33 – 0.5 x SQRoot (([Na]/1000) + ([K]/1000)) [16]

A	Dialysate inlet	Dialysate outlet	Blood inlet («artery» line)	Blood oulet, pre-reinfusion	Blood post-reinfusion («venous» line)
pH	7.36	7.41	7.43	7.38	7.44
pCO_2	5.0	16.9	36.8	7.30	36.9
pO_2	145.8	113.5	67.7	83.2	77.4
HCO^{3-}	2.9	10.9	25.2	4.3	25.6
K	2.08	2.74	3.97	2.73	2.29
Na^+	136.9	133.8	140.9	142.0	139.3
Cl^-	136.1	129.1	105.7	125.0	103.6

B	Blood inlet Basal	Blood inlet 60 min	Blood inlet 120 min	Blood inlet 180 min	Blood inlet 240 min
pH	7.41	7.43	7.41	7.43	7.44
pCO_2	39.0	36.8	41.6	40.8	38.7
pO_2	78.6	67.7	60.1	64.5	69.2
HCO^{3-}	23.5	25.2	26.7	27.5	28.1
K^+	6.61	3.97	3.90	3.66	3.32
Na^+	137.5	140.9	141.1	140.1	139.6
Cl^-	104.9	105.7	105.7	105.9	106.2

CO_2 is present in the AFB dialysate, which in fact takes up CO_2 (and bicarbonate) from the patient (about 15–20 mmol/hour CO_2; see dialysate out, Table 3A). This is much less than CO_2/H_2CO_3 infused with the bicarbonate solution (about 4–6 mmol/hour); since pH of bicarbonate reinfusion solution is higher than in patient's blood, some H_2CO_3/CO_2 may be formed by chemical reaction of bicarbonate with weak acids in blood (e.g. monobasic phosphate), in a quantity hard to calculate, possibly not higher than a few mmoles along the whole treatment time. Thus infused CO_2 remains far less than CO_2 lost through the dialyzer, and actually pCO_2 slightly falls in systemic blood during AFB. Table 3 summarizes the changes in acid-base parameters occurring in dialysate and blood along the dialysis circuit in a «spot» AFB time, as well as the prospective changes in systemic (pre-filter) blood along an AFB session in a representative patient. One should note that in this bicarbonate and acetate-free dialysate electroneutrality is maintained by high Cl^- concentration; this does not result in hyperchloremia because bicarbonate reinfusion (at an almost «physiological» Na^+ concentration) dilutes plasma anions of the same magnitude that it increases bicarbonate concentration. The manufacturer provides a simple electronic program or tables to set reinfusion and convection fluxes according to the bicarbonate bag in use (of 3 available: 120, 145 and 167 mM, the 145 mM being the most used), and pre-set final bicarbonate and Na^+ concentrations.

In our patient we modeled a «safe» final bicarbonate level of 23 mM, but more convenient levels of 28–30 mM are usually chosen in standard patients. Table 4 summarizes acid-base and electrolyte changes in the presented patient's arterial blood at different points of treatment: as can be seen, $paCO_2$ remained stable, target bicarbonate level was achieved, and no hypoxia occurred.

Take home message: BHD is associated with a small, but significant CO_2 load to the patient; in patients with

Table 4. Acid-base and electrolyte parameters during the first AFB treatment in our critical patient

	Arterial blood* Basal	Arterial blood* 90 min	Arterial blood* 240 min
pH	7.37	7.34	7.34
pCO_2	34.7	37.7	39.3
pO_2	65.9	126.7	96.8
HCO^{3-}	20.3	21.5	22.5
K^+	4.06	3.48	3.42
Na^+	135.1	136.4	136.6
Cl^-	105.0	105.4	106.0

****Arterial blood, rather than inlet blood, was used in this patient with a central venous catheter as a dialysis access.***
All data were measured in a STAT PROFILE® pHOx® Plus Analyzer (Nova Biomedical).

reduced pulmonary reserve (for acute or chronic conditions), this load may be associated with acute rise in systemic blood pCO_2 and acute symptoms of respiratory distress. AFB avoids to load patients with CO_2 (actually it removes it) and does not negatively impact on gas blood gases regulation in the course of a dialysis session.

References

1. Ryzlewicz T. The wrong prescription of dialysis fluid // J. Nephrol. Ther. 2015; 5: e113 doi: 10.4172/2161-0959.1000e113

2. Golper T.A., Fissel R., Fissel W.H., Hartle M., Sanders M.L., Schulman G. Hemodialysis: core curriculum 2014 // Am. J. Kidney Dis. 2014; 63: 153-63.

3. Symreng T., Flanigan M.J., Lim V.S. Ventilatory and metabolic changes during high efficiency hemodialysis // Kidney Int. 1992; 41: 1064-1069.

4. Feriani M. Behaviour of acid-base control with different dialysis schedules // Nephrol. Dial. Transplant. 1998; 13 (S6): s62-s65.

5. Ledebo I. Acid base correction and convective dialysis therapies // Nephrol. Dial. Transplant 2000; 15: 45-48.

6. Marano M. Alterazioni gasanalitiche in bicarbonato dialisi // G. Ital. Nefrol. 2013; 30: 1-8.

7. Alfakir M., Moammar M. Pulmonary gas exchange during hemodialysis: a comparison of subjects with and without COPD on bicarbonate hemodialysis // Ann. Clin. Lab. Science 2011; 41: 315-320.

8. Kao C.C., Guntupalli K.K., Bandi V., Jahoor F. Whole-body CO2 production as an index of the metabolic response to sepsis // Shock 2009; 32: 23-28.

9. Hyz R.C., Hidalgo J. Permissive hypercapnia. UpToDate. Waltham, MA, 2015.

10. Patriarca A., Marano M. Insolita indicazione per l' AFB: il paziente ipercapnico. Abst 54°congress Italian Society of Nephrologya // G. Ital. Nefrol. 2013; 30 (S61): s88.

11. Marano M., Patriarca A., Zamboli P. Acidosi respiratoria: colpa della fistola arterovenosa. Abst. 54th congress Italian Society of Nephrology // G. Ital. Nefrol. 2013; 30(S61): s88.

12. Sigdell J.E, Tersteegen B. Clearance of a dialyzer under varying operating conditions // Artif. Organs. 1986; 10: 219-225

13. Pitcher W.D., Diamond S. Pulmonary gas exchange during dialysis in patients with obstructive lung disease // Chest. 1989; 96: 1136-1141

14. Martello M., Di Luca M. Acetate Free Biofiltration // G. Ital. Nefrol. 2012; 29 (S55): s62-s71

15. Marano M., D'Amato A., Patriarca A., Di Nuzzi L.M., Giordano G., Iulianiello G. Carbon dioxide and acetate free biofiltration: a relationship to be investigated // Artif. Organs. 2015; doi: 10.1111/aor.12477

16. Roscoe J.M., Goldstein M.B., Halperin M.L., Wilson D.R., Sinebaugh B.J. Lithium-induced impairment of urine acidification // Kidney Int. 1976; 7: 344-350.

Отримано 20.09.15

Laura Di Leo, Maria Luisa Querques, Chiara Brunati, Mara Cabibbe, Alberto Menegotto, Alberto Montoli, Giacomo Colussi
Division of Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation, A.O. Ospedale Niguarda Ca'-Granda, Milan, Italy

БЕЗАЦЕТАТНА БІОФІЛЬТРАЦІЯ В ЗАПОБІГАННІ ІНТРАДІАЛІЗНІЙ ГІПЕРКАПНІЇ В ПАЦІЄНТКИ З ОБМЕЖЕНИМ ЛЕГЕНЕВИМ РЕЗЕРВОМ

Резюме. Повідомлення про випадок гострої гіперкапнії, що стався під час сеансу бікарбонатного гемодіалізу. У 82-річної пацієнтки виникла серцева недостатність, легенева гіпертензія та загострилась хронічна обструктивна хвороба легень. У пацієнтки розвинувся гострий симптоматичний дихальний ацидоз відразу після початку сеансу бікарбонатного гемодіалізу з артеріальним pH 7,25 і $paCO_2$ 48,1 мм рт.ст. Це було пов'язано з добре відомим перенасиченням CO_2 з діалізату на основі бікарбонату, про яке часто забувають.

Ми лікували пацієнтку шляхом безацетатної біофільтрації зі стабільним $paCO_2$ протягом усього сеансу. Динаміку газів крові під час гемодіалізу наведена в таблицях.

Ключові слова: респіраторний ацидоз, гіперкапнія, бікарбонатний гемодіаліз, безацетатна біофільтрація.

Laura Di Leo, Maria Luisa Querques, Chiara Brunati, Mara Cabibbe, Alberto Menegotto, Alberto Montoli, Giacomo Colussi
Division of Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation, A.O. Ospedale Niguarda Ca'-Granda, Milan, Italy

БЕЗАЦЕТАТНАЯ БИОФИЛЬТРАЦИЯ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПЕРКАПНИИ У ПАЦИЕНТКИ С ОГРАНИЧЕННЫМ ЛЕГОЧНЫМ РЕЗЕРВОМ

Резюме. Сообщение о случае острой гиперкапнии, произошедшем в ходе сеанса бикарбонатного гемодиализа. У 82-летней пациентки возникла сердечная недостаточность, легочная гипертензия и обострение хронического обструктивного заболевания легких. У пациентки развился острый симптоматический дыхательный ацидоз сразу же после начала сеанса бикарбонатного гемодиализа с артериальным pH 7,25 и $paCO_2$ 48,1 мм рт.ст. Это было связано с хорошо известным перенасыщением CO_2 из диализата на основе бикарбоната, о чем часто забывают.

Мы лечили пациентку путем безацетатной биофильтрации со стабильным $paCO_2$ на протяжении всего сеанса. Динамика показателей газов крови во время гемодиализа представлена в таблицах.

Ключевые слова: респираторный ацидоз, гиперкапния, бикарбонатный гемодиализ, безацетатная биофильтрация.

УДК 616.612-002

ЧУБ О.И., ПАВЛЕНКО Н.В., МОРДОВЕЦ Е.М.
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи им. проф. А.И. Мещанинова
Детская городская клиническая больница № 1, г. Киев

ОСТРЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ: ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА

Резюме. *Представленный клинический случай демонстрирует важность и необходимость проведения пункционной биопсии почек для морфологической верификации диагноза с целью определения тактики лечения и ведения пациентов с патологией почек.*
Ключевые слова: *острый интерстициальный нефрит, нефробиопсия, глюкокортикоиды, протеинурия.*

Острый интерстициальный нефрит (ОИН) характеризуется наличием воспалительных инфильтратов и отека в пределах интерстиция, абактериальной лейкоцитурии и связан, как правило, с острым ухудшением почечной функции, в первую очередь азотовыделительной. Хотя по данным некоторых исследований морфологическая верификация ОИН составляет 1–3 % от всех почечных биопсий [7], в то же время в структуре острого повреждения почек, согласно метаанализу крупных популяционных исследований, на ОИН (по данным нефробиопсии) приходится 15–27 % случаев [1, 5, 7]. Точная оценка функции почек и своевременное выявление острого повреждения почек имеют важное клиническое значение не только для определения тактики ведения пациента, но и для установления причин и, соответственно, разработки эффективных мер предотвращения развития серьезных осложнений, включая переход в хроническую болезнь почек [4].

Основные этиологические причины ОИН можно сгруппировать следующим образом: лекарственное воздействие; инфекции; идиопатические формы (тубулоинтерстициальный нефрит и увеит (синдром ТИНУ); ОИН, связанный с саркоидозом и/или другими системными заболеваниями (рис. 1) [7, 8].

Для острого интерстициального нефрита характерны следующие симптомы: острая почечная недостаточность (100 %), при которой необходимость в проведении диализа достигает 40 %; артралгии (45 %); лихорадка (36 %); кожная сыпь (22 %); эозинофилия (35 %); микрогематурия (67 %), макрогематурия (5 %); лейкоцитурия (82 %); протеинурия, не связанная с нефротическим синдромом (93 %); нефротическая протеинурия (2,5 %); нефротический синдром (0,8 %) [3, 8]. Патогенетическая терапия, как правило, исключает назначение стероидов и цитостатиков из-за их неэффективности, в случае медикаментозного ОИН отмена этиологического фактора приводит к выздоровлению до 90 % больных без назначения глюкокортикостероидов [7].

Клинический случай

Пациент Б., 1997 года рождения, заболел остро в августе 2014 года, когда после перенесенной ОРВИ и последующей инсоляции во время отдыха на море появились выраженные периферические отеки, снижение диуреза до 500 мл/сут, повышение цифр АД до 180/110 мм рт.ст. Госпитализирован в ОКДБ № 1 г. Харькова, где при обследовании в анализах мочи выявлены протеинурия до 10 г/л, эритроцитурия на все поле зрения, гиперстенурия (1027); при биохимическом обследовании — гиперазотемия (креатинин увеличивался от 180 до 580 мкмоль/л, мочевина 16,8–30 ммоль/л), гипопротеинемия (45–35 г/л); в клиническом анализе крови — гемоглобин 98–79 г/л, СОЭ — 35–54 ммоль/л. С учетом прогрессирующего характера заболевания был выставлен диагноз: подострый злокачественный гломерулонефрит. Получал глюкокортикоиды 8 недель в дозе 60–80 мг/сут, пульс-терапию преднизолоном 1000 мг № 2, циклофосфамид 1000 мг № 2, антагонисты Са-каналов (диакордин), ингибиторы ангиотензинпревраща-

© Чуб О.И., Павленко Н.В., Мордовец Е.М., 2015
© «Почки», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

ющего фермента (ИАПФ) (лизиноприл), петлевые (трифас) и К-сберегающие (верошпирон) диуретики, альбумин, рекомбинантный человеческий эритропоэтин (эпобиокрин). С 03.10 развилась гипергликемия (до 23,4 ммоль/л), лечение дополнено инсулином.

В связи с тяжелым прогрессирующим течением заболевания и отсутствием эффекта от проводимой терапии пациент после консультации проф. Д. Иванова был направлен на лечение в ГДКБ № 1 г. Киева. При поступлении состояние больного тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена наличием генерализованных отеков, электролитными нарушениями, гипергликемией, артериальной гипертензией (артериальное давление (АД) 160/105 мм рт.ст.), документированной анемией, тромбицитопенией, гиперазотемией, эпизодами лихорадки до 39 °С. Из анамнеза жизни известно, что у бабушки по линии матери — цирроз печени, у дедушки по линии отца — тугоухость (документированная в зрелом возрасте). Пациент до болезни злоупотреблял энерготониками, что, возможно, вместе с триггерным фактором ОРВИ и инсоляцией было причиной развития заболевания. Отец ребенка в прошлом наркоман.

При первичной госпитализации по результатам биохимического исследования крови: общий белок — 35 г/л, уровень сывороточного креатинина — 580 мкмоль/л, мочевины — 30 ммоль/л, глюкоза крови — до 23,4 ммоль/л, общий холестерин — 4,9 ммоль/л; общего анализа мочи: протеинурия — 4,4 г/л, эритроцитурия — густо на все поле зрения, лейкоцитурия — 40–50 в п/зрения; бактериологического исследования мочи — посевы роста не дали; общего анализа крови: гемоглобин — 79 г/л, эритроциты — 2,9 $\cdot 10^{12}$, тромбоциты — $100 \cdot 10^{9}$, СОЭ — 54 мм/ч; иммуноглобулины крови: IgG — 1,3 МЕ/мл, IgA — 1,07 МЕ/мл, IgM — 0,86 МЕ/мл.

Данные лабораторных обследований представлены в табл. 1.

Проведена нефробиопсия: острый интерстициальный нефрит с резким тубулярным повреждением и вторичными изменениями в клубочках по типу фокально-сегментарного гломерулосклероза, выраженной депозицией всех классов иммуноглобулинов, комплемента С3, иммуноглобулинов в строме, клеточных инфильтратов.

Учитывая дебют заболевания, динамическое наблюдение за течением болезни, генеалогический анамнез, данные нефробиопсии, выставили заключительный диагноз: острый интерстициальный нефрит, тяжелое течение, период развернутых клинико-лабораторных проявлений, полисерозит (асцит, плеврит, перикардит) с НФП азотовыделительной, затяжное течение. Артериальная гипертензия 2-й ст. Анемия 2-й ст. Тромбоцитопения. Сахарный диабет, тяжелая форма (стероидный). Тугоухость 1-й степени. Хронический компенсированный тонзиллит. Вторичная кардиомиопатия. Транзиторная гипогаммаглобулинемия. Угрожаемый по реализации наследственного нефрита с ФСГС.

Проводили лечение: актрапид, протофан, инфузионная терапия (гекодез, ксилат), диуретики (трифас, верошпирон), ИАПФ (лизиноприл), рекомбинантный человеческий эритропоэтин (эпобиокрин), сорбенты (сорбекс), антагонисты Са-каналов (леркамен), оротат К; снижение преднизолона до отмены.

Пребывание в отделении нефрологии характеризовалось позитивной динамикой клинических и лабораторных показателей. Купирован отечный синдром, потеря в массе тела в течение 10 дней составила 11 кг, стабилизировалось АД, уровень сывороточного креатинина снизился до 61 мкмоль/л, мочевины — до 5,8 ммоль/л, глюкозы крови — до 4,8 ммоль/л, общий белок повысился до 56 г/л. По результатам общего анализа мочи и суточной протеинурии сохранялась протеинурия от 0,39 до 1,4 г/л, снизилась эритроци-

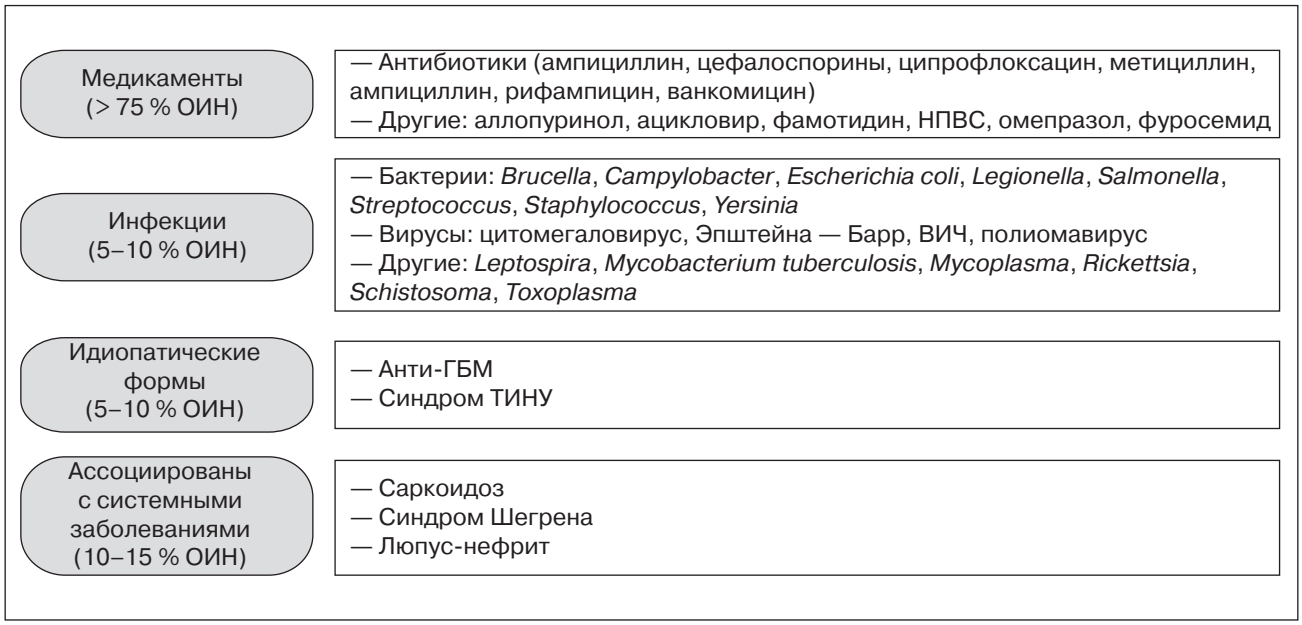


Рисунок 1. Этиологические причины ОИН

Таблица 1

Показатели	День наблюдения		
	1-й день	В динамике	При выписке
Общий белок, г/л	35	48	56
Креатинин, мкмоль/л	580	133	61
Мочевина, ммоль/л	30	15,9	5,8
Глюкоза, ммоль/л	23,4	5,0	4,8
Калий крови, ммоль/л	5,0	4,5	5,0
Кальций крови, ммоль/л	1,13	–	–
Натрий крови, ммоль/л	138	135	139
Гемоглобин, г/л	79	82	110
Эритроциты, $\times 10^{12}$	2,9	2,9	3,7
Лейкоциты, $\times 10^{9}$	5,2	8,8	5,6
Тромбоциты, $\times 10^{9}$	100	248	285
Эозинофилы, %	1	2	4
СОЭ, мм/ч	54	48	48
Протеинурия, г/л	2,9	1,6	0,39
Суточная протеинурия, г/л	4,4	3,3	1,4
МАУ, мг/л	7200	–	5000
Удельный вес	1024	1016	1012
Лейкоциты	40–50	10–15	8–10
Эритроциты	Густо все поле зрения	Все поле зрения	Не густо

турия. По результатам общего анализа крови гемоглобин повысился до 110 г/л, тромбоциты — до 285 • 10^9.

Выписан домой в стабильном состоянии, с рекомендациями: соблюдение домашнего режима, наблюдение нефролога, кардиолога, эндокринолога, контроль анализов, инсулинотерапия по схеме под контролем уровня глюкозы крови, леркамен 20 мг 1 р/д, лизиноприл 30 мг 1 р/д, верошпирон 50 мг 1 р/д, эпобиокрин 8000 ЕД в неделю.

При повторном обследовании через 2 месяца в ГДКБ № 1 г. Киева состояние больного удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. Результаты объективного осмотра: вес 51 кг, отеков нет, АД 140/90 мм рт.ст. По результатам биохимического обследования крови: креатинин — 84–86 мкмоль/л, мочевина — 8,2–9,8 ммоль/л, общий белок — 55–66 г/л, глюкоза крови — 4,4–5,3 ммоль/л; клинического анализа мочи: уд. вес — 1016–1021, эритроциты — от 35–45 до негусто покрывают поле зрения, лейкоциты — 10–15 в поле зрения, экскреция оксалатов — 182,4, МАУ — 75 мг/л, протеинурия — 0,12–0,026 г/л; иммунограмма и гемограмма — в пределах физиологических значений. Диагноз: острый интерстициальный нефрит с вторичными изменениями в клубочках по типу ФСГС (по данным нефробиопсии), тяжелое затяжное течение, с НФП азотовыделительной. Стероидный диабет, тяжелое течение в анамнезе. Тугоухость 1-й степени.

В терапии: ИАПФ (лизиноприл 15 мг/сутки), верошпирон 25 мг 1 р/д, леркамен 20 мг/сутки, лечение дополнено плаквенилом 400 мг/сутки, физиотенсом 0,2 мг/сутки, ипатоном 250 мг/сутки. Леркамен отменен. В связи с нормализацией гликемии, отсутствием приема глюкокортикоидов инсулинотерапия отменена. Выписан в удовлетворительном состоянии, рекомендовано продолжить диспансерное наблюдение и лечение (плаквенил 200 мг; физиотенс 0,2 мг; лизиноприл 15 мг; верошпирон 25 мг; ипатон 250 мг 1 р/д).

В динамике наблюдения (через 7 месяцев) пациент находился на плановом обследовании и лечении в ХГКБСНМП им. проф. А.И. Мещанинова г. Харькова. При госпитализации предъявлял жалобы на общую слабость. По данным объективного осмотра: отечного синдрома нет, цифры АД 120/80 мм рт.ст. По данным лабораторного обследования: показатели азотемии, общий белок в пределах физиологической нормы; в клиническом анализе крови — без изменений; по результатам общего анализа мочи и суточной протеинурии отмечается протеинурия 0,2–0,3 г/л. Данные лабораторных обследований представлены в табл. 2.

На фоне лечения отмечается положительная динамика в клинико-лабораторном комплексе: СКФ повысилась до 80 мл/мин/1,73 м^2, протеинурия снизилась от 0,084 до 0,1 г/л. Показатели общего анализа крови, азотемии, общего белка находились в пределах физиологических значений.

В связи с тем, что с момента начала заболевания прошло более 3 месяцев, сохраняются изменения в анализах мочи (протеинурия), снижение СКФ, согласно концепции хронической болезни почек (KDIGO 2012), был выставлен заключительный диагноз: хроническая болезнь почек 2-й ст.: интерстициальный нефрит. Артериальная гипертензия 1-й ст., корригированная медикаментозно.

Проведено лечение: курантил, аскорутин, эдарби, плаквенил, сорбенты.

Состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Выписан домой с рекомендациями дальнейшего диспансерного наблюдения у врача-нефролога и приема БРА (эдарби 20 мг внутрь 1 р/д), плаквенила 200 мг внутрь 1 р/д; повторное обследование — через 6 месяцев, решается вопрос о целесообразности назначения ИАПФ в связи с более выраженным нефропротекторным эффектом.

Интерес данного клинического наблюдения заключается в особенности начала и течения заболевания, клинического и лабораторного симптомокомплекса, не характерного для острого интерстициального нефрита: 17-летний юноша с генерализованными отеками, артериальной ги-

Таблица 2

Показатели	День наблюдения	
	При поступлении	При выписке
Общий белок, г/л	68	77
Креатинин, мкмоль/л	121,7	90,7
Мочевина, ммоль/л	5,62	3,22
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	74	80
Гемоглобин, г/л	143	142
Эритроциты, $\times 10^{12}$	4,8	4,7
Лейкоциты, $\times 10^9$	4,9	7,8
Тромбоциты, $\times 10^9$	250	248
Эозинофилы, %	1	2
СОЭ, мм/ч	4	3
Протеинурия, г/л	0,217	0,084
Суточная протеинурия, г/л	0,3	0,1
МАУ, мг/л	50–100	–
Удельный вес	1018	1008
Лейкоциты	3–4	2–4
Эритроциты	0–1	0–1

пертензией и прогрессирующей почечной недостаточностью, ассоциированной с нефротической протеинурией (до 10 г/л) и массивной гематурией, появившимися после злоупотребления энерготониками. Был заподозрен диагноз «подострый злокачественный гломерулонефрит», и в соответствии с этим диагнозом назначенная тактика патогенетической терапии (глюкокортикоиды + цитостатики) не продемонстрировала положительных клинических исходов: состояние пациента прогрессивно ухудшалось, трудно корригировались отечный синдром и артериальная гипертензия, нарастали показатели азотемии и протеинурии, что в конечном итоге могло привести к необходимости проведения заместительной почечной терапии.

В соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 по гломерулонефритам единственным исключением для проведения нефробиопсии является стероид-чувствительный нефротический синдром у детей — это клиническое определение является достаточным для проведения инициальной терапии, и биопсия почки в таких случаях остается резервным методом исследования при атипичном клиническом ответе на терапию [2].

Вышеописанный клинический случай подтверждает важность и необходимость проведения пункционной биопсии почек для морфологической верификации диагноза с целью определения тактики последующего лечения и ведения пациента.

Конфликт интересов. При подготовке материалов к публикации авторы не получали гонораров и не имели другой материальной заинтересованности.

Список литературы

1. Eckardt K.U. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management-A KDIGO consensus report / Eckardt K.U., Alper S.L., Antignac C. et al. // Kidney Int. — 2015. — № 88(4). — 676-83.

2. Garabed Eknoyan. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis / Garabed Eknoyan, Norbert Lameire et al. // KDIGO. — 2012. — P. 259. — http://kdigo.org/home/glomerulonephritis-gn/

3. Kidder D. The case. Idiopathic hypocomplementemic interstitial nephritis. Diagnosis: Idiopathic hypocomplementemic tubulointerstitial nephritis / Kidder D., Stewart G.A., Furrie E., Fleming S. // Kidney Int. — 2015. — № 87(2). — 485-6.

4. Li Cavoli G. Acute interstitial nephritis overlapping chronic renal damage / Li Cavoli G., Passantino D., Tortorici C. et al. // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. — 2015. — № 26(5). — P. 1020-1022.

5. Muriithi A.K. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: a case series // Muriithi A.K., Leung N., Valeri A.M. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 2014. — № 64(4). — 558-66.

6. Muriithi A.K. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly / Muriithi A.K., Leung N., Valeri A.M. et al. // Kidney Int. — 2015. — № 87(2). — 458-64.

7. Praga M. Acute interstitial nephritis / Praga M., González E. // Kidney Int. — 2010. — № 77(11). — 956-61.

8. Praga M. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury / Praga M., Sevillano A., Auñón P., González E. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2015. — № 30(9). — 1472-9.

Поступила 20.09.15, поступила в исправленном виде 27.09.15, принята к публикации 28.09.15

Чуб О.І., Павленко Н.В., Мордовець Є.М.
Харківська медична академія післядипломної освіти
Харківська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мєщанінова
Дитяча міська клінічна лікарня № 1, м. Київ

ГОСТРИЙ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИЙ НЕФРИТ: ЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО ДІАГНОЗУ

Резюме. Представлений клінічний випадок демонструє важливість і необхідність проведення пункційної біопсії нирок для морфологічної верифікації діагнозу з метою визначення тактики лікування та ведення пацієнтів із патологією нирок.

Ключові слова: гострий інтерстиціальний нефрит, нефробіопсія, глюкокортикоїди, протеїнурія.

Chub O.I., Pavlenko N.V., Mordovets Ye.M.
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv
Kharkiv Clinical Emergency and Immediate Care Hospital named after prof. O.I. Meshchaninov, Kharkiv
Children's City Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine

ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS: THE VALUE OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS

Summary. The clinical case demonstrates the importance of and the need for kidney biopsy for morphological verification of the diagnosis to determine the therapeutic approach and management of patients with kidney disease.

Key words: acute interstitial nephritis, kidney biopsy, glucocorticoids, proteinuria.

Комментарий специалиста

**Одинец Ю.В., д.м.н., профессор,
кафедра педиатрии № 2 Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина**

Работа О.И. Чуб, Н.В. Павленко, Е.М. Мордовец «Острый интерстициальный нефрит: значение морфологического диагноза» представляет, несомненно, научно-практический интерес. И хотя само название «интерстициальный нефрит» признается не всеми нефрологами, следует согласиться, что проблема диагностики, лечения и профилактики данной патологии как у детей, так и у взрослых остается актуальной и значимость ее со временем возрастает.

Следует отметить неоднозначное отношение к термину «интерстициальный нефрит»: А.В. Папаян и соавт. (1997) указывают на неправильность термина «нефрит», поскольку в основе этого заболевания лежит поражение тубулоинтерстициальной ткани [6]. Другие пользуются термином «тубулоинтерстициальный нефрит» (ТИН) (Коровина Н.А., 2011; Пыриг Л.А., Иванов Д.Д., Троян О.И. и др., 2014) [3, 7]. Неоднозначно определение и интерстициального (тубулоинтерстициального) нефрита. Одни, как и авторы статьи, определяют это заболевание как процесс в пределах интерстиция, другие — как неспецифическое поражение интерстиция, сосудов, канальцев и т.д. Мне больше импонирует определение интерстициального нефрита как полиэтиологического заболевания, «в генезе которого имеет значение повреждение эпителия базальной мембраны канальцевого отдела нефрона и интерстициальной ткани различными веществами...» (Маркова И.В.), поскольку оно определяет первостепенную значимость повреждения функциональной единицы почки — нефрона в манифестации, прогрессировании и исходе заболевания [5].

Укажем на существенную медицинскую и социальную значимость обсуждаемой проблемы. Ряд исследователей отмечает существенный удельный вес ТИН в структуре почечных заболеваний, указывая на наличие его у 2–3 % нефрологических больных (Коровина Н.А., Захарова И.Н., 2007) и причастность его к развитию острого повреждения почек (до 27 %), на что указывают и авторы, а также формированию хронического заболевания почек и хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. Так, ТИН у 1,3 % детей, согласно данным NAPRTCS (2005), является причиной ХПН (Коровина Н.А., 2011) [3].

В таких случаях настоятельно рекомендуется своевременная диагностика и верификация диагноза, чем определяется адекватность терапевтических и превентивных мероприятий. Как свидетельствует опыт, реализация этих задач не всегда легкая и, следовательно, не всегда достигается, что негативно отражается на результативности лечения, ухудшая прогноз и исход заболевания. Одно дело, когда речь идет о случаях с более определенной картиной заболевания (жалобы на жажду, полиурию или олигоурию, никтурию, наличие артериальной гипертензии, при исследовании мочи — снижение относительной плотности (наиболее специфический признак), умеренная эритроцитурия, абактериальная лейкоцитурия, умеренная протеинурия, цилиндрурия). Другое — когда заболевание имеет признаки неуклонной манифестации и прогрессирующего процесса с нетипичными для ТИН клинико-лабораторными проявлениями, о чем говорят авторы статьи в документированном наблюдении клинического случая. Рассмотрим этот тезис более детально (табл. 1).

Как следует из табл. 1, клинико-лабораторные показатели больного в приводимом клиническом случае в большинстве своем представлены симптомами, вызывающими серьезные затруднения интерпретации их с маркерами тубулоинтерстициального нефрита. А если к этому добавить, что при ТИН обычно регистрируется снижение плотности мочи, а авторы у наблюдаемого больного отметили гиперстенурию (относительная плотность мочи составила 1027), то трудности диагностики становятся более значимыми. Не случайно большинство не-

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели пациента, представленного в клиническом случае, в сопоставлении с показателями типичных проявлений интерстициального нефрита

Отличия, свойственные тубулоинтерстициальному нефриту (по Сичитовой О.Н., Архипову Е.В., 2010)	Особенности клинико-лабораторных показателей клинического наблюдения
Не характерна нефротическая протеинурия (> 3 г/л)	Протеинурия до 10 г/л (4,4 г/сутки)
Не типичны выраженные изменения мочевого осадка (в т.ч. макрогематурия)	Эритроциты в моче на все поле зрения
Никогда не формируются нефротический или остронефритический синдромы	Выраженные генерализованные отеки, гипопротеинемия (45–35 г/л), макрогематурия
Тип прогрессирования, как правило, медленный	Бурная манифестация заболевания
Артериальная гипертензия не выражена	Артериальная гипертензия выражена (160/105 мм рт.ст., что соответствует II ст.)
Почечная недостаточность нарастает медленно	Выраженные и быстро нарастающие отеки, гипергидратация, гиперазотемия (креатинин до 580 мкмоль/л, мочевина — до 30 ммоль/л, СКФ = 74 мл/мин)

фрологов указывают на необходимость обязательного проведения при таких вариантах заболевания нефробиопсии, которая позволит верифицировать диагноз и, следовательно, целенаправленно назначить оптимальную терапию. Это наглядно и убедительно продемонстрировали авторы данной работы при описании клинического случая. О правильности диагноза свидетельствуют и положительные результаты от проводимой терапии, и наблюдение за больным в динамике.

Укажем на особую значимость выяснения этиологического фактора, ответственного за развитие ТИН, что не всегда легко и не всегда удается, так как элиминация или устранение его другими путями весьма важно и ощутимо отражается на результативности лечения. Кроме того, уточнение этиологического фактора имеет значимое место в построении самой терапии, в частности в организации режима, назначении диеты, выборе и назначении медикаментозных средств (отмена или снижение дозы или замена лекарственного средства и т.д.).

Установленная причастность к процессу бактериальной или вирусной инфекции определяет целесообразность назначения антибиотиков или противовирусных препаратов, исключая нефротоксические. При отравлении токсическими веществами, солями тяжелых металлов, влиянии неблагоприятной экологической обстановки с повышенным содержанием в окружающей среде токсических веществ, подтверждении наличия их в организме ребенка (свинец, цинк, медь, соли золота, лития и т.п.) терапия включает в себя дезинтоксикационные средства, инфузионную терапию, форсированный диурез, применение антидотов (унитиол, тиосульфат, альгинат натрия), энтеросорбентов (нередко в сочетании с экстракорпоральными методами очищения — плазмаферезом, плазмосорбцией, гемодиализом, перитонеальным диализом). Роль, значимость и место их в составе комплексной терапии определяются тяжестью процесса, состоянием других органов и систем, особенно при остром ТИН, в частности степенью нарушения функционального состояния почек (острая почечная недостаточность).

В подходах к патогенетической и симптоматической терапии больных ТИН применяются разные медикаментозные средства. Мнение специалистов по данному вопросу далеко не однозначное. Если в подходах к дезинтоксикационной терапии, коррекции водно-электролитных расстройств, гиперкалиемии, анемии (эритропоэтинстимулирующие факторы, препараты железа), применению мембраностабилизирующих средств, антиоксидантов (веротон), препаратов, улучшающих энергетический обмен клетки (карнитин, кудесан), нет особых разногласий, то применение другого ряда препаратов является предметом дискуссий и в настоящее время. Нет единого мнения о применении при ТИН глюкокортикоидов, однако при токсикоаллергическом, иммуноопосредованном саркоидозом ТИН, ТИН с увеитом применение их, на наш взгляд, является не только оправданным, но и обязательным компонентом комплексной терапии.

Имеются разные подходы к антигипертензивной терапии. Эффективно применение дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция для лечения АГ при ТИН. О.Н. Сичитова и Е.В. Архипов не рекомендуют использовать для этих целей тиазидовые, петлевые, калийсберегающие диуретики [8]. Широкое использование в нефрологии при АГ и с целью нефропротекции при заболеваниях почек с протеинурией ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II нашло свое отражение и при лечении ТИН [9]. В определенной мере оспариваются результаты метаанализа Jafar et al. (2001), которые свидетельствуют о существенном снижении их нефропротективного эффекта при протеинурии менее 1 г/сутки, свойственной именно ТИН [11].

Важнейшими элементами комплексного лечения ТИН являются уменьшение гипоксии почечной ткани, снижение активности перекисного окисления липидов, коррекция микроциркуляции [3]. В недавних работах M.R. Clarkson et al. показана роль ишемии почечной ткани, под влиянием которой регистрируется стимуляция профиброзирующих цитокинов и факторов роста в клетках канальцевого эпителия [10].

Приведенные разные точки зрения на патогенез и патогенетическую терапию ТИН свидетельствуют о том, что многие механизмы его развития и прогрессирования требуют дальнейшего накопления опытов и документации, что является основанием для укрепления достаточной базы патогенетического и симптоматического лечения ТИН. По моему мнению, противоречивые взгляды и подходы к лечению ТИН являются веским доказательством целесообразности персонализации и индивидуализации в лечении таких больных.

Список литературы

1. Борисова О.В. Математическое моделирование функции почек у детей с тубулоинтерстициальным поражением / О.В. Борисова // Вестник Российского университета дружбы народов. — 2010. — № 3. — С. 171-172.

2. Коровина Н.А. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова // Педиатрия. — 2007. — Т. 87, № 3. — С. 86-90.

3. Коровина Н.А. Тубулоинтерстициальный нефрит и детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — С. 480-511.

4. Маковецкая Г.А. Современный взгляд на хронические заболевания почек. Дискуссионные вопросы / Г.А. Маковецкая // Вопр. совр. педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 748.

5. Маркова И.В. Лечение заболеваний почек у детей: Руководство для врачей / И.В. Маркова, М.В. Неженцев, А.В. Папаян. — СПб.: Сотис, 1994. — С. 400.

6. Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей / А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. — СПб.: Сотис, 1997. — С. 718.

7. Пиріг Л.А. Нефрологія: Національний підручник / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов. — Донецьк: О.Ю. Заславський, 2014. — С. 316.

8. Сичитова О.Н. Тубулоинтерстициальный нефрит / О.Н. Сигитова, Е.В. Архипов // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — Т. 3, № 3. — С. 46-49.

9. Bremmer B.M. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Bremmer, M.E. Cooper, D. Zeehu et al. // N. Engl. Med. — 2010. — № 345. — P. 861-869.

10. Clarkson M.R. Acute interstinal nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy / M.R. Clarkson, L. Guiblin, O. Connel et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — № 19. — 2778-3.

11. Jafar T.N. Angiotensing converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data / T.N. Jafar, C.H. Schmid, M. Landa et al. // Ann. Intern. Med. — 2001. — № 135. — P. 73-87.

Sircar D., Chatterjee S., Waikhom R. et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial // Am. J. Kidney Dis. 2015 Jul 30; pii: S0272-6386(15)00846-X. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. (Original) PMID: 26233732

Background. Hyperuricemia is a putative risk factor for the progression of chronic kidney disease (CKD). We hypothesized that control of asymptomatic hyperuricemia may slow disease progression in CKD.

Study design. This was a single-center, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study.

Setting & participants. Eligible participants were adults from Eastern India aged 18 to 65 years with CKD stages 3 and 4, with asymptomatic hyperuricemia.

Interventions. The intervention group received febuxostat, 40 mg, once daily for 6 months, while the placebo group received placebo; both groups were followed up for 6 months.

Outcomes. The primary outcome was the proportion of patients showing a > 10 % decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) from baseline in the febuxostat and placebo groups. Secondary outcomes included changes in eGFRs in the 2 groups from baseline and at the end of the study period.

Results. 45 patients in the febuxostat group and 48 in the placebo group were analyzed. Mean eGFR in the febuxostat group showed a nonsignificant increase from 31.5 ± 13.6 (SD) to 33.7 ± 16.6 mL/min/1.73m^2 at 6 months. With placebo, mean eGFR decreased from a baseline of 32.6 ± 11.6 to 28.2 ± 11.5 mL/min/1.73m^2 (P = 0.003). The difference between groups was 6.5 (95% CI, 0.08–12.81) mL/min/1.73m^2 at 6 months (P = 0.05). 17 of 45 (38 %) participants in the febuxostat group had a > 10 % decline in eGFR over baseline compared with 26 of 48 (54 %) from the placebo group (P < 0.004).

Limitations. Limitations of this study included small numbers of patients and short follow-up, and approximately 10 % of the randomly assigned population dropped out prior to completion.

Conclusions. Febuxostat slowed the decline in eGFR in CKD stages 3 and 4 compared to placebo.

Sircar D., Chatterjee S., Waikhom R. et al. Ефективність фебуксостату в гальмуванні зниження ШКФ у пацієнтів з ХХН і безсимптомною гіперурикемією: 6-місячне подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження // Am. J. Kidney Dis. 2015 Jul 30; pii: S0272-6386(15)00846-X. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. (Original) PMID: 26233732

Підґрунтя. Гіперурикемія є значним фактором ризик прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). Ми припустили, що контроль безсимптомної гіперурикемії може гальмувати прогресування ХХН.

Дизайн дослідження. Одноцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах.

Постановка та учасники. Відібрані учасники були дорослими людьми зі Східної Індії віком 18–65 років із ХХН 3–4-ї стадії та безсимптомною гіперурикемією.

Призначення. В одній групі пацієнти отримували фебуксостат 40 мг/добу протягом 6 місяців, у другій — плацебо. Спостереження проводилось протягом 6 місяців.

Оцінка. Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, що продемонструвала зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) понад 10 % від початкової в групах пацієнтів, які отримували фебуксостат і плацебо. Вторинні кінцеві точки включали зміни ШКФ в обох групах відносно вихідних даних наприкінці періоду дослідження.

Результати. 45 пацієнтів із групи, що отримувала фебуксостат, і 48 із групи плацебо були включені до аналізу. Середня ШКФ в групі фебуксостату мала незначне збільшення з 31,5 ± 13,6 (SD) до 33,7 ± 16,6 мл/хв/1,73м^2 на 6-му місяці. У групі плацебо середня ШКФ знизилася з вихідних 32,6 ± 11,6 до 28,2 ± 11,5 мл/хв/1,73 м^2 (P = 0,003). Різниця між групами становила 6,5 (95% ДІ 0,08–12,81) мл/хв/1,73 м^2 на 6-му місяці (p = 0,05). У 17 із 45 (38 %) учасників групи фебукостату було > 10 % зниження ШКФ відносно вихідних даних порівняно з 26 із 48 (54 %) з групи плацебо (P < 0,004).

Обмеження. У дослідження було включено невелику кількість пацієнтів, коротке спостереження, близько 10 % з рандомізованіх вибули до завершення дослідження.

Висновки. Фебуксостат сповільнює зниження ШКФ при ХХН 3-ї і 4-ї стадій порівняно з плацебо.

Silver S.A., Shah P.M., Chertow G.M. et al. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review // BMJ. 2015 Aug 27; 351: h4395. doi: 10.1136/bmj.h4395. (Review) PMID: 26316642

Objectives. To look at the available literature on validated prediction models for contrast induced nephropathy and describe their characteristics.

Design. Systematic review.

Silver S.A., Shah P.M., Chertow G.M. et al. Моделі для прогнозування ризику контраст-індукованої нефропатії: систематичний огляд // BMJ. 2015 Aug 27; 351: h4395. doi: 10.1136/bmj.h4395. (Review) PMID: 26316642

Мета. Провести пошук наявної літератури на предмет перевірених моделей прогнозування для контраст-індукованої нефропатії та описати їх характеристики.

Дизайн. Систематичний огляд.

Data sources. Medline, Embase, and CINAHL (cumulative index to nursing and allied health literature) databases.

Methods. Databases searched from inception to 2015, and the retrieved reference lists hand searched.

Results. 16 studies were identified, describing 12 prediction models. Substantial interstudy heterogeneity was identified, as a result of different clinical settings, cointerventions, and the timing of creatinine measurement to define contrast induced nephropathy.

Ten models were validated internally and six were validated externally. Discrimination varied in studies that were validated internally (C statistic 0.61–0.95) and externally (0.57–0.86). Only one study presented reclassification indices. The majority of higher performing models included measures of pre-existing chronic kidney disease, age, diabetes, heart failure or impaired ejection fraction, and hypotension or shock. No prediction model evaluated its effect on clinical decision making or patient outcomes.

Conclusions. Most predictive models for contrast induced nephropathy in clinical use have modest ability, and are only relevant to patients receiving contrast for coronary angiography. Further research is needed to develop models that can better inform patient centred decision making, as well as improve the use of prevention strategies for contrast induced nephropathy.

Джерела даних. Бази даних Medline, Embase і CINAHL (кумулятивний індекс літератури з медицини).

Методи. Пошук проведений в базах даних від створення до 2015 року разом з аналізом списку літератури.

Результати. Було виявлено 16 досліджень, що описували 12 моделей прогнозування. Серед досліджень була виявлена істотна гетерогенність, обумовлена аналізом різних клінічних параметрів, наявністю супутніх втручань і часом вимірювання креатиніну для визначення контраст-індукованої нефропатії.

Десять моделей були перевірені внутрішньо й шість — зовні. Розбіжності варіювали в дослідженнях, що були перевірені внутрішньо (С статистики 0,61–0,95) і зовні (0,57–0,86). Тільки в одному дослідженні була подана рекласифікація показників. Більшість кращих моделей передбачали оцінку попередньо наявної ХХН, віку, діабету, серцевої недостатності або порушеної фракції викиду й гіпотензії або шоку. Жодна прогностичнах модель не оцінювала вплив на прийняття клінічних рішень або результати лікування пацієнтів.

Висновки. Більшість прогностичних моделей для контраст-індукованої нефропатії в клінічній практиці мають обмежені можливості і є відповідними тільки для пацієнтів, які отримують контрастну коронароангіографію. Необхідні подальші дослідження для розробки моделей, що можуть краще проінформувати окремого пацієнта щодо прийняття рішень, а також поліпшення використання стратегії профілактики контраст-індукованої нефропатії.

Pickard R., Starr K., MacLennan G. et al. Use of drug therapy in the management of symptomatic ureteric stones in hospitalised adults: a multicentre, placebo-controlled, randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis of a calcium channel blocker (nifedipine) and an alpha-blocker (tamsulosin) (the SUSPEND trial) // Health Technol. Assess. 2015 Aug; 19(63): 1-172. doi: 10.3310/hta19630. (Original) PMID: 26244520

Background. Ureteric colic, the term used to describe the pain felt when a stone passes down the ureter from the kidney to the bladder, is a frequent reason for people to seek emergency health care.

Objectives. To determine whether or not treatment with either tamsulosin 400 microg or nifedipine 30 mg for up to 4 weeks increases the rate of spontaneous stone passage for people with ureteric colic compared with placebo, and whether or not it is cost-effective for the UK NHS.

Design. A pragmatic, randomised controlled trial comparing two active drugs, tamsulosin and nifedipine, against placebo. Participants, clinicians and trial staff were blinded to treatment allocation. A cost-utility analysis was performed using data gathered during trial participation.

Setting. Urology departments in 24 UK NHS hospitals.

Pickard R., Starr K., MacLennan G. et al. Використання медикаментозної терапії в клінічному веденні симптоматичних каменів сечоводу в госпіталізованих дорослих: мультицентрове плацебо-контрольоване рандомізоване контрольоване дослідження й оцінка економічної ефективності використання блокатора кальцієвих каналів (ніфедипін) і альфа-адреноблокатора (тамсулозин) (дослідження SUSPEND) // Health Technol. Assess. 2015 Aug; 19(63): 1-172. doi: 10.3310/hta19630. (Original) PMID: 26244520

Довідкова інформація. Колька сечоводу — термін, що використовується для опису болю, який відчуває людина при проходженні каменя вниз по сечоводу з нирки у сечовий міхур. Вона є частою причиною звернення людей по невідкладну медичну допомогу.

Завдання. Визначити, чи лікування тамсулозином 400 мкг або ніфедипіном 30 мг протягом 4 тижнів є ефективним у збільшенні швидкості спонтанного пасажу каменя в людей із колькою сечоводу порівняно з плацебо і чи дійсно воно є економічно ефективним для системи охорони здоров'я Великобританії.

Дизайн. Прагматичне рандомізоване контрольоване дослідження, що порівнює два активних препарати, тамсулозин і ніфедипін, проти плацебо. Учасники, лікарі та працівники дослідження були «засліплені» при призначенні лікування. Аналіз показника користь/ефективність проводився з використанням даних, зібраних під час дослідження.

Participants. Adults aged between 18 and 65 years admitted as an emergency with a single ureteric stone measuring ≤ 10 mm, localised by computerised tomography, who were able to take trial medications and complete trial procedures.

Interventions. Eligible participants were randomised 1 : 1 : 1 to take tamsulosin 400 microg, nifedipine 30 mg or placebo once daily for up to 4 weeks to make the following comparisons: tamsulosin or nifedipine (MET) versus placebo and tamsulosin versus nifedipine.

Results. Primary outcome analysis included 97 % of the 1167 participants randomised (378/391 tamsulosin, 379/387 nifedipine and 379/399 placebo participants). The proportion of participants who spontaneously passed their stone did not differ between MET and placebo [odds ratio (OR) 1.04, 95% confidence interval (CI) 0.77 to 1.43; absolute difference 0.8 %, 95% CI –4.1 % to 5.7 %] or between tamsulosin and nifedipine [OR 1.06, 95% CI 0.74 to 1.53; absolute difference 1 %, 95% CI –4.6 % to 6.6 %]. There was no evidence of a difference in -QALYs gained or in cost between the trial groups, which means that the use of MET would be very unlikely to be considered cost-effective. These findings were unchanged by extensive sensitivity analyses around predictors of stone passage, including sex, stone size and stone location.

Conclusions. Tamsulosin and nifedipine did not increase the likelihood of stone passage over 4 weeks for people with ureteric colic, and use of these drugs is very unlikely to be cost-effective for the NHS.

Місце проведення. 24 урологічних відділення лікарень системи охорони здоров'я у Великобританії.

Учасники. Дорослі віком від 18 до 65 років, які звернулись в ургентному порядку із каменем сечоводу розміром ≤ 10 мм, що був локалізований за допомогою комп'ютерної томографії, які були в змозі приймати зазначені ліки та пройти повну процедуру дослідження.

Втручання. Відібрані учасники були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 : 1 для прийому тамсулозину 400 мкг, ніфедипіну 30 мг або плацебо один раз на день протягом 4 тижнів для проведення таких порівнянь: тамсулозин або ніфедипін (МЕТ) з плацебо та тамсулозин з ніфедипіном.

Результати. Первинний результат аналізу включив 97 % з 1167 учасників, рандомізованих до прийому тамсулозину 378/391, ніфедипіну 379/387 і плацебо 379/399. Частки учасників, у яких спонтанно проходив їх камінь, не відрізнялися між МЕТ і плацебо [відношення шансів (ВШ) 1,04, 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,77 до 1,43; абсолютна різниця 0,8 %, 95% ДІ від –4,1 % до 5,7 %] або між тамсулозином і ніфедипіном [ВШ 1,06, 95% ДІ від 0,74 до 1,53; абсолютна різниця 1 %, 95% ДІ від –4,6 % до 6,6 %]. Не було жодних доказів різниці в якості життя або вартості між групами, це означає, що економічна ефективність використання цих препаратів дуже низька. Ці висновки лишились незмінними при проведенні більш широкого аналізу з урахуванням предикторів пасажу каменю, а також з урахуванням статі, розміру каменя і його локалізації.

Висновки. Тамсулозин і ніфедипін не збільшують вірогідність проходження каменя через 4 тижні для людей з колькою сечоводу, малоймовірно, що вживання цих ліків є економічно ефективним для системи охорони здоров'я.

Ravani P., Rossi R., Bonanni A. et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial // J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Sep; 26(9): 2259-66. doi: 10.1681/ASN.2014080799. Epub 2015 Jan 15. (Original) PMID: 25592855

Steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) carries a high risk of toxicity from steroids or steroid-sparing agents. This open-label, noninferiority, randomized controlled trial at four sites in Italy tested whether rituximab is noninferior to steroids in maintaining remission in juvenile SDNS. We enrolled children age 1–16 years who had developed SDNS in the previous 6–12 months and were maintained in remission with high prednisone doses (≥ 0.7 mg/kg per day). We randomly assigned participants to continue prednisone alone for 1 month (control) or to add a single intravenous infusion of rituximab (375 mg/m^2; intervention). Prednisone was tapered in both groups after 1 month. For noninferiority, rituximab had to permit steroid withdrawal and maintain 3-month proteinuria (mg/m^2 per day) within a prespecified noninferiority margin of three times

Ravani P., Rossi R., Bonanni A. et al. Ритуксимаб у дітей зі стероїд-залежним нефротичним синдромом: багатоцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження з оцінкою критерію «не гірше» // J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Sep; 26(9): 2259-66. doi: 10.1681/ASN.2014080799. Epub 2015 Jan 15. (Original) PMID: 25592855

Стероїд-залежний нефротичний синдром (СЗНС) має високий ризик токсичності від стероїдів або стероїдпідтримуючих агентів. Це відкрите рандомізоване контрольоване дослідження з оцінкою критерію «не гірше» в чотирьох відділеннях Італії ставило за мету встановити, чи є ритуксимаб не гіршим за стероїди в підтриманні ремісії в неповнолітніх дітей із СЗНС. У дослідження увійшли діти віком 1–16 років, які мали СЗНС у попередні 6–12 місяців і знаходились у періоді ремісії на високій дозі преднізолону (≥ 0,7 мг/кг на добу). Ми випадковим чином розподілили учасників на групи: продовжити преднізон на 1 місяць (контроль) або додати одноразову внутрішньовенну інфузію ритуксимабу (375 мг/м^2; група втручання). Преднізолон був поступово відмінений в обох групах через 1 місяць. Для встановлення критерію «не гірший» ритуксимаб повинен був допустити відміну кортикостероїдів і підтримувати 3-місячну (відсутність) протеїнурії (мг/м^2 в день) протягом спеціально обумов-

the levels among controls (primary outcome). We followed participants for ≥ 1 year to compare risk of relapse (secondary outcome). Fifteen children per group (21 boys; mean age, 7 years [range, 2.6–13.5 years]) were enrolled and followed for ≤ 60 months (median, 22 months). Three-month proteinuria was 42 % lower in the rituximab group (geometric mean ratio, 0.58; 95% confidence interval, 0.18 to 1.95 [i.e., within the noninferiority margin of three times the levels in controls]). All but one child in the control group relapsed within 6 months; median time to relapse in the rituximab group was 18 months (95% confidence interval, 9 to 32 months). In the rituximab group, nausea and skin rash during infusion were common; transient acute arthritis occurred in one child. In conclusion, rituximab was noninferior to steroids for the treatment of juvenile SDNS.

леного періоду, який у три рази перевищує рівень контрольної групи. Ми спостерігали за учасниками дослідження ≥ 1 рік, щоб порівняти ризик рецидиву (вторинний результат). П'ятнадцять дітей у групі (21 хлопчик; середній вік 7 років [діапазон 2,6–13,5 року]) мали безрецидивний перебіг ≤ 60 місяців (медіана 22 місяці). Тримісячна протеїнурія була на 42 % нижчою в групі ритуксимабу (геометричне співвідношення 0,58; 95% довірчий інтервал від 0,18 до 1,95 [тобто в межах запасу часу в три рази більшого, ніж у контрольній групі]). Усі, крім однієї дитини в контрольній групі, мали рецидив протягом 6 місяців; медіана часу до рецидиву в групі ритуксимабу становила 18 місяців (95% довірчий інтервал від 9 до 32 місяців). У групі ритуксимабу нудота та шкірні висипи під час інфузії були звичайними; гострий транзиторний артрит стався в однієї дитини. Як висновок, ритуксимаб демонстрував не меншу ефективність, ніж стероїди, для лікування ювенільного СЗНС.

Solomon R., Gordon P., Manoukian S.V. et al. Randomized Trial of Bicarbonate or Saline Study for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with CKD // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Sep 4; 10(9): 1519-24. doi: 10.2215/CJN.05370514. Epub 2015 Jul 16. (Original) PMID: 26185263

Background and objectives. Sodium bicarbonate has been proposed for protection of the kidney from contrast-induced AKI (CIAKI). However, the effects of bicarbonate on long-term important clinical outcomes are uncertain.

Design, setting, participants, & measurements. In a prospective, double-blind, multicenter randomized clinical trial, 391 patients with an eGFR < 45 ml/min per 1.73 m^2 undergoing elective coronary or peripheral angiography were randomized to an infusion with a high dose of isotonic sodium bicarbonate (target 2.0 mEq/kg) or a similar molar amount of isotonic sodium chloride. The primary outcome was a composite of mortality, dialysis, or a sustained 20% reduction in eGFR at 6 months.

Results. There were 391 patients enrolled between March 2010 and May 2012. The incidence of the primary outcome was 14.9 % in the bicarbonate group and 16.3 % in the control group in the intention-to-treat population (P = 0.78). There was also no difference in the incidence of CIAKI between the treatment groups (14.5 % versus 12.1 %, respectively; P = 0.20). CIAKI was associated with a higher incidence of sustained loss of kidney function at 6 months compared with those without CIAKI (21.2 % versus 7.7 %, respectively; P = 0.06).

Conclusions. High-dose sodium bicarbonate infusion in patients with eGFR < 45 ml/min per 1.73 m^2 undergoing angiography did not demonstrate a difference in incidence of the composite of death, dialysis, or sustained 6-month reduction in eGFR or CIAKI compared with sodium chloride.

Solomon R., Gordon P., Manoukian S.V. et al. Рандомізоване дослідження (порівняння) гідрокарбонату або фізрозчину для профілактики контраст-індукованої нефропатії в пацієнтів із ХХН // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Sep 4; 10(9): 1519-24. doi: 10.2215/CJN.05370514. Epub 2015 Jul 16. (Original) PMID: 26185263

Обґрунтування і завдання. Бікарбонат натрію був запропонований для захисту нирок від контраст-індукованого ГУН (КІ-ГУН). Однак вплив бікарбонату на довгострокові значні клінічні результати є невизначеним.

Дизайн, матеріали і методи. Проспективне подвійне сліпе багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження. 391 пацієнт із рШКФ < 45 мл/хв/1,73 $м^2$, який переніс елективну коронарну або периферичну ангіографію, був рандомізований для введення великих доз ізотонічного розчину натрію гідрокарбонату (цільова доза 2,0 мекв/кг) або аналогічного молярного об'єму ізотонічного розчину натрію хлориду. Первинною кінцевою точкою була комбінація смертності й початок діалізу або стійке 20% зниження рШКФ через 6 міс.

Результати. 391 пацієнт був включений в дослідження у період з березня 2010 до травня 2012 року. Частота первинної кінцевої точки була 14,9 % у групі введення бікарбонату і 16,3 % у контрольній групі (P = 0,78). Також не було різниці в частоті КІ-ГУН між групами лікування (14,5 % проти 12,1 % відповідно; p = 0,20). КІ-ГУН була пов'язана з більш високою поширеністю стійкої втрати функції нирок до 6-го місяця порівняно з пацієнтами без КІ-ГУН (21,2 % проти 7,7 % відповідно; P = 0,06).

Висновки. Високі дози інфузійного натрію гідрокарбонату в пацієнтів з рШКФ < 45 мл/хв на 1,73 $м^2$, які перенесли ангіографію, не показали відмінності в частоті комбінованої кінцевої точки смерть/діаліз або стійкого 6-місячного зниження рШКФ чи КІ-ГУН порівняно з хлоридом натрію.

Walsh M., Manns B., Garg A.X. et al. The Safety of Eplerenone in Hemodialysis Patients: A Noninferiority Randomized Controlled Trial // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Sep 4; 10(9): 1602-8. doi: 10.2215/CJN.12371214. Epub 2015 Jul 2. (Original) PMID: 26138259

Background and objectives. Mineralocorticoid receptor antagonism reduces morbidity and mortality in patients with heart failure, but the safety of these drugs in patients receiving dialysis is unclear. This study evaluated whether hyperkalemia and/or hypotension limited the use of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist, in hemodialysis patients.

Design, setting, participants, & measurements. This was a randomized controlled trial of prevalent patients receiving hemodialysis at five Canadian centers. Participants were randomly allocated to 13 weeks of eplerenone titrated to 50 mg daily (n = 77) or a matching placebo (n = 77). The primary outcome was permanent discontinuation of the drug because of hyperkalemia or hypotension. Secondary outcomes included hyperkalemia, hypotension, and cardiovascular events.

Results. Seventy-five eplerenone-treated patients and 71 placebo-treated patients were included in the per protocol population. The primary outcome occurred in three patients (4.0 %) in the eplerenone group and two (2.8 %) in the placebo group, for an absolute risk difference of 1.2 percentage points (95% confidence interval, −4.7 to 7.1 percentage points). Eplerenone was interpreted as noninferior to placebo with respect to the primary outcome (i.e., a discontinuation rate for these reasons > 10 % was excluded). In the eplerenone group, nine patients (11.7 %) developed hyperkalemia (potassium level > 6.5 mEq/L), compared with two patients (2.6 %) in the placebo group (relative risk, 4.5; 95% confidence interval, 1.0 to 20.2). There was no significant effect on predialysis or postdialysis BP.

Conclusion: Eplerenone increased the risk of hyperkalemia but did not result in an excess need to permanently discontinue the drug. Further trials are required to determine whether mineralocorticoid receptor antagonism improves cardiovascular outcomes in patients receiving long-term dialysis.

Walsh M., Manns B., Garg A.X. et al. Безпечність еплеренону в гемодіалізних пацієнтів: рандомізоване контрольоване дослідження з оцінкою критерію «не гірше» // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Sep 4; 10(9): 1602-8. doi: 10.2215/CJN.12371214. Epub 2015 Jul 2. (Original) PMID: 26138259

Обґрунтування та завдання. Блокада мінералокортикоїдних рецепторів знижує захворюваність і смертність у пацієнтів з серцевою недостатністю, але безпека цих препаратів у хворих, які отримують діаліз, досі невідома. Це дослідження оцінювало, чи обмежують гіперкаліємія і/або гіпотонія використання еплеренону — селективного антагоніста рецепторів мінералокортикоїдів у пацієнтів, які отримують гемодіаліз.

Дизайн, матеріали і методи. Було проведено рандомізоване контрольоване дослідження в пацієнтів, які отримують гемодіаліз у п'яти канадських центрах. Учасники були випадковим чином розподілені на прийом протягом 13 тижнів еплеренону, який титрували до 50 мг на добу (n = 77), або плацебо (n = 77). Первинною кінцевою точкою було припинення прийому препарату через виникнення гіперкаліємії або гіпотензії. Вторинні кінцеві точки включали гіперкаліємію, гіпотензію й серцево-судинні події.

Результати. У протокол для аналізу було включено 75 пацієнтів, які отримували еплеренон, і 71 — плацебо. Первинна кінцева точка мала місце в трьох пацієнтів (4,0 %) у групі еплеренону й у двох (2,8 %) — у групі плацебо, для абсолютного ризику — різниця 1,2 процентного пункту (95% довірчий інтервал від −4,7 до 7,1 процентного пункту). Еплеренон був інтерпретований як «не гірший» за плацебо щодо первинної кінцевої точки (тобто рівень припинення з цих причин > 10 % був виключений). У групі еплеренону в 9 пацієнтів (11,7 %) розвинулась гіперкаліємія (рівень калію > 6,5 мекв/л) порівняно з двома пацієнтами (2,6 %) у групі плацебо (відносний ризик 4,5; 95% довірчий інтервал від 1,0 до 20,2). Не було ніякого істотного впливу на преддіалізний або постдіалізний АТ.

Висновок. Еплеренон підвищує ризик розвитку гіперкаліємії, але не призводить до необхідності назавжди відмовитися від нього. Необхідні подальші дослідження щоб визначити, чи є антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів ефективним у покращенні серцево-судинних наслідків у пацієнтів, які тривало отримують діаліз.

Джерело: http://plus.mcmaster.ca/EvidenceUpdates/QuickSearch.aspx?Page=1#Data
Переклад: Іванов Д.Д., д.м.н., професор
Іванова М.Д., к.м.н.

ПОЧКИ
НИРКИ

СИМПОЗІУМ № 206 «КАРДІОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ (ЗАХВОРЮВАННЯ) ПРИ ХРОНІЧНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ЇХ ЛІКУВАННЯ. ЧАСТИНА ІІ»

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 ТА ЇХ ЛІКУВАННЯ ЧАСТИНА ІІ

Кардіоваскулярні ускладнення (захворювання) при хронічній нирковій недостатності (ХНН) є одними з пріоритетних питань в алгоритмі лікування хворих III–V стадій хронічної хвороби нирок (ХХН), частота яких невпинно зростає на фоні поглиблення проявів ХНН. За даними А.Ю. Ніколаєва та співавт. (2009), серцево-судинна патологія в середньому на 50–75 % частіше спостерігається в діалізній стадії ХХН, ніж у предіалізній.

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на ХХН є приорітетним напрямком ренопротекторної терапії як для сповільнення процесів нефросклерозу, так і для запобігання пов'язаній з нею гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), а лікування дисліпідемії, анемії, активація симпатичної нервової системи тощо — кроки до профілактики атеросклерозу, що спричиняє хворобу малих коронарних артерій, зниження коронарної перфузії в діастолічну фазу серцевого циклу та веде до розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС). Серцево-судинні ускладнення характеризуються прискореним перебігом і погіршенням прогнозу ХХН і не повною мірою контролюються методами замісної ниркової терапії (ЗНТ) [1, 3, 5].

Значення проблеми серцево-судинних захворювань у хворих на ЗНТ зростає та має декілька аспектів (майже половину популяції людей на гемодіалізі (ГД) становлять особи похилого віку з притаманними їм змінами життєво важливих органів; висока коморбідність, пов'язана з природними процесами старіння організму; несприятливий вплив часто багаторічного стану субуремії з притаманними їй порушеннями всіх видів обміну людини та прогресуючим атеросклерозом; посилене навантаження на праві відділи серця та легеневу гемодинаміку постійного артеріовенозного скидання крові).

В умовах тривалої ЗНТ спостерігається період адаптації серцево-судинної системи, що полягає в розвитку ремоделювання міокарда в перший рік ЗНТ з подальшим розвитком серцевої недостатності високого функціонального класу в більш віддаленому періоді діалізного лікування.

На початку ЗНТ більше ніж у 90 % пацієнтів має місце підвищений артеріальний тиск (АТ) із вирогідним ризиком ГЛШ та атеросклерозу. АГ значно підвищує ризик летального кінця. Вважається, що АТ у хворих на ЗНТ повинен бути нормальним (130–140/80 мм рт.ст.), оскільки виживаність у цих хворих суттєво вища, ніж у пацієнтів із більш низьким АТ. Кінцевою метою контролю АГ повинна бути нормалізація АТ без лікарських засобів. За умови сучасних методів ЗНТ більше ніж у 95 % пацієнтів можливий ефективний контроль АТ за допомогою ультрафіль-

Адреса для листування з автором:
Таран Олена Іванівна
E-mail: olena_taran@ukr.net

© Таран О.І., 2015
© «Нирки», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

трації (УФ) та вимірювання об'єму рідини без застосування антигіпертензивних ліків за допомогою більш повільного та тривалого діалізу. Виживаність хворих із таким контролем АТ значно більша, ніж у пацієнтів із надмірною кількістю рідини, які застосовують для контролю АТ лікарські засоби.

Найефективнішим методом лікування АГ є нормалізація позаклітинного об'єму та загального вмісту натрію в організмі пацієнта на ЗНТ. За умови інтермітуючого діалізу пацієнти повинні споживати близько 2 г/добу харчової солі та за допомогою УФ вийти на показники сухої ваги (загальна маса тіла мінус надмірна кількість рідини). Істину суху вагу слід досягати дуже повільно. Для ефективного контролю за АТ необхідна повільна УФ. Як тільки досягнуті показники сухої ваги, пацієнт поступово відходить від застосування антигіпертензивних препаратів, що спричинюють внутрішньодіалізну гіпотензію. Антигіпертензивні препарати роблять типову реакцію організму та зменшення об'єму рідини менш вираженими, тому, якщо неможливо відмовитись від їх застосування, то слід призначати препарати тільки короткої дії. Ці ліки в день проведення діалізу краще не застосовувати з огляду на більш ефективне видалення надмірної кількості рідини. Крім того, під час діалізу можуть проявлятись ефекти тривалодіючих антигіпертензивних препаратів, навіть у випадках їх прийому не в день діалізу. Численними роботами доведено, що для профілактики ГЛШ великого значення набуває методика ГД [3]. Перевага надається коротким, але щоденним сеансам. У пацієнтів, які отримували діаліз щодня, виявляли суттєве покращення показників діастолічного діаметра ЛШ, товщини його задньої стінки та міжшлуночкової перегородки.

Після досягнення адекватної дози діалізу приблизно у 80–90 % хворих АТ знижується та коливається на нормальному (субнормальному) рівні з можливими епізодами гіпер- або гіпотензії. Близько 10–20 % пацієнтів у міждіалізний період мають стійкий підвищений АТ і потребують обов'язкової корекції ліками.

Лікарські препарати

У діалізній стадії ХНН пацієнти застосовують ті ж антигіпертензивні ліки, що і в додіалізній стадії, але їх призначення (дози та інтервали введення) базуються на даних швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) з урахуванням їх фармакокінетики. Особлива увага приділяється шляхам елімінації, періоду напіввиведення та зв'язуванню з білками плазми. Кожна група антигіпертензивних препаратів та її окремі представники мають особливості виведення під час діалізу або спричинення несприятливих реакцій. Наприклад, в групі бета-блокаторів лише атенолол та надалол видаляються за умови діалізу, інші накопичуються у вигляді активних метаболітів із ризиком тривалої гіпотензії, інгібітори АПФ (іАПФ) не видаляються під час діалізу та сприяють поглибленню анемії і метаболічного ацидозу тощо. Окремі групи антигіпертензивних препаратів мають як позитивні аспекти їх застосування, так і негативні, знання яких оптимізує лікування АГ у хворих на ЗНТ і дозволить уникнути небажаних явищ.

ІАПФ. Препарати цієї групи вирогідно зменшують ГЛШ у пацієнтів на діалізі, нейтральні до компонентів ліпідного спектра крові, перешкоджають підвищенню концентрації калікреїну, зменшують відчуття спраги. До недоліків зараховують збільшення анафілактичних реакцій, пов'язаних із використанням невиправдано високих доз препаратів, або із застосуванням деяких діалізних мембран (AN-69). Інгібітори АПФ мають високий ризик розвитку гіперкаліємії, тому не застосовуються у пацієнтів, схильних до цього стану.

Блокатори рецепторів до ангіотензину II. Майже позбавлені недоліків іАПФ та мають усі позитивні властивості.

Бета-блокатори. Дія лікарських препаратів цієї групи залежить від їх властивостей щодо симпатоміметичної активності (вплив на ліпідний спектр крові) та розчинності (водорозчинні виводяться нирками, жиророзчинні метаболізуються печінкою). Бета-блокатори нівелюють симптоми гіпоглікемії у пацієнтів із цукровим діабетом та підвищують концентрацію калію.

Блокатори кальцієвих каналів. Найуживаніша група антигіпертензивних препаратів, що мають виражений ефект у разі наявності надмірної кількості рідини, нейтральні щодо показників ліпідного обміну, метаболізуються печінкою, не потребують корекції дози. Під час діалізу не виводяться. Негідропіридинові препарати цієї групи не поєднують із бета-блокаторами з огляду на ризик виникнення блокади серця та серцевої недостатності. Вплив на розвиток ГЛШ не доведений. Серед суттєвих недоліків блокаторів кальцієвих каналів є виникнення при їх застосуванні набряків на нижніх кінцівках та запори.

Альфа-блокатори. Препарати цієї групи застосовують при підвищеному загальному периферичному опорі та високому серцевому викиді, але їх антигіпертензивна дія не дуже сильна.

Центральні агоністи альфа-2-рецепторів. Лікарські засоби блокують симпатичний вплив, але з огляду на їх вторинні ефекти та виведення нирками їх застосування обмежене.

Вазодилататори. Використання цих препаратів обмежене з огляду на їх стимулюючий вплив на симпатичну активацію та відсутність впливу на розвиток ГЛШ.

Неодноразово підкреслювалась роль нефрогенної анемії в розвитку серцево-судинних ускладнень. Відомо, що зниження концентрації гемоглобіну на 10 г/л збільшує ризик гіпертрофії на 6 %, сприяє дилатації і серцевій недостатності, у свою чергу, перенавантаження об'ємом також веде до розвитку концентричної гіпертрофії і серцевої недостатності, що

поглиблює анемію, сприяє розвитку кардіоренального анемічного синдрому [2]. Тому адекватна терапія анемічного синдрому поліпшує профілактику серцево-судинних ускладнень при ХНН, особливо в разі проведення ЗНТ.

АГ і дисліпідемії, що часто спостерігається у хворих на ХХН, сприяють розвитку атеросклерозу, що невпинно прогресує на фоні втрати нирками своїх функцій. У додіалізній стадії ХХН виявляються як субклінічні прояви атеросклерозу (ущільнення аорти, кальциноз дуги аорти, кальциноз коронарних артерій (рентгенологічно), потовщення комплексу інтима-медіа, наявність атеросклеротичних бляшок (УЗ-дослідження) тощо), так і морфологічні зміни гістоструктури нирок (зміни ендотеліоцитів, інфільтрація стінок артеріол моноцитами та макрофагами тощо) [1]. Ці процеси відбуваються на фоні надмірної активації процесів перекисного окислення ліпідів при пригніченні антиоксидантного стресу, порушення транспорту ліпідів і складу ліпідограми крові та системного генералізованого неспецифічного запалення. Перед початком ЗНТ ліпідні зрушення та підвищена частота розвитку атеросклерозу потребують особливої уваги. У хворих на діалізній терапії часто зустрічається гіпертригліцеридемія з низьким рівнем ліпопротеїдів високої щільності, підвищений рівень ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності [3, 4]. Рівень загального холестерину нормальний або підвищений. Лікування повинно розпочинатись із дотримання дієтичних рекомендацій, що включають обмеження в харчуванні насичених жирів до 20 %, загальна кількість калорій, отриманих від жирів, не повинна перевищувати 30 %. При незмінному надходженні в організм калорій в об'ємі 35 кал/кг/добу необхідно обмежувати прості вуглеводні та перероблені цукри. Хворим показана дієта, що включає морепродукти з високим умістом омега-3 жирних кислот, або прийом лікарських засобів на їх основі. Препарати групи фібратів, що широко використовують для зниження гіпертригліцеридемії, під час ЗНТ слід застосовувати обмежено, оскільки вони мають властивість накопичуватись в організмі та токсично впливати на печінку та м'яз серця. Ці препарати призначають у половинних дозах. У хворих із підвищеним рівнем тригліцеридів не застосовують бета-блокатори з огляду на їх здатність підвищувати вміст тригліцеридів. Застосування статинів як універсальних засобів впливу на ліпідні аномалії у хворих на ХХН є одним із ренопротекторних кроків для гальмування прогресування захворювань щодо ХНН та профілактики розвитку атеросклерозу.

K/DOQI (керівні принципи) рекомендує підтримувати рівні ліпопротеїдів дуже низької щільності у цих хворих менше ніж 100 мг/дл (< 2,6 ммоль/л). Деякі автори вважають, що для зниження ризиків ускладнень ці рівні можуть бути і нижчими (до 70 мг/дл).

У 2013 р. K/DOQI надала ключові рекомендації щодо використання статинів при ХХН і під час ЗНТ, які включають такі положення:

— застосовувати статини або їх комбінації у пацієнтів віком від 50 років із рівнем розрахованої ШКФ менше 60 мл/хв і які не перебувають на програмному гемодіалізі і їм не проведена трансплантація нирки; дорослі особи, які знаходяться на програмному гемодіалізі з приводу ХХН, не повинні починати лікування статинами;

— пацієнти, які вже приймали статини на момент початку гемодіалізу, повинні продовжувати їх прийом;

— пацієнти після трансплантації нирок повинні отримувати статини у зв'язку з надзвичайно підвищеним ризиком коронарних подій;

— пацієнти віком від 18 до 49 років із рівнем розрахованої ШКФ менше 60 мл/хв, які не знаходяться на програмному ГД і яким не проведена трансплантація нирки, повинні отримувати статини у випадку, якщо у них встановлена ІХС, цукровий діабет (ЦД), був інсульт в анамнезі або якщо розрахований 10-річний ризик виникнення коронарної смерті або розвиток нефатального інфаркту міокарда становить понад 10 %;

— в осіб із ХХН визначення холестерину ліпопротеїдів низької щільності є недостатнім для оцінки серцево-судинного ризику. Пацієнтам з уперше діагностованою ХХН слід проводити аналіз ліпідного профілю крові;

— однак вимірювання в період спостереження не обов'язкові;

— в осіб віком понад 50 років із ХХН і рівнем розрахованої ШКФ 60 мл/хв і вище показане лікування статинами.

Лікування стенокардії проводиться за загальноприйнятими методиками. Хворим призначають нітрати, бета-блокатори та кальцієві блокатори тривалої дії з обов'язковим урахуванням їх фармакокінетики при ХХН.

Виникнення аритмій, особливо під час лікування ЗНТ, є небезпечним ускладненням. Їх появі сприяє ГЛШ, розвиток ІХС і часто неадекватне лікування АГ. Не меншу роль відіграють електролітні порушення на фоні метаболічного ацидозу. Пацієнтам, які схильні до частих порушень ритму та провідності серця, рекомендується уникати провокуючих харчових продуктів (чай, кава), паління, показаний профілактичний прийом ліків, що нормалізують серцеву діяльність. Застосування дигіталісних препаратів повинно базуватись на їх фармакокінетиці та знаннях щодо проходження через діалізні мембрани і біосумісності.

Ішемічна хвороба серця

Перебіг ІХС на додіалізному етапі не відрізняється від перебігу в популяції, але:

— поглиблюється анемією;

— в умовах ГД посилюється внутрішньодіалізною гіпотензією й аритмією;

— зміни ЕКГ маскуються диселектролітемією (гіперкаліємією й гіпомагніємією), тому недостатньо інформативні, як і біохімічні маркери (невелике підвищення КФК буває у разі ХНН і без захворювання серця). Тільки їх чотирикратне підвищення має діагностичне значення.

Діагностика коронарного атеросклерозу проводиться за допомогою коронарографії (КА), показанням до неї є клінічні прояви стенокардії, розвиток інфаркту міокарда або виявлення зони акінезії (гіпокінезії) при застосуванні ЕхоКГ. Проведення КА небезпечне можливим розвитком контрастіндукованої нефропатії.

Хірургічне лікування коронарного атеросклерозу

Проведення операції КА має підвищений ризик смерті в разі ХНН, що в 7 разів вищий, ніж у популяції. Найбільш опрацьований метод — ангіопластика зі стентуванням, після проведення якого у 70 % пацієнтів спостерігається стійкий позитивний ефект і відзначене підвищення на 30 % 10-річної виживаності.

Список літератури

1. Несен А.О. Патогенетичні механізми і діагностично-терапевтична стратегія поєднання атеросклерозу і хронічної хвороби нирок: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Харків, 2013. — 39 с.

2. 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.

3. Пилотович В.С., Калачик О.В. Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии. — М.: Медицинская литература, 2009. — С. 91-94.

4. Сугейл Ахмад. Клинический диализ: Руководство. — М.: Логосфера, 2011. — 281 с.

5. Шифріс І.М. Вікові та гендерні особливості кардіоваскулярної смертності пацієнтів, які отримують лікування гемодіалізом // Український журнал нефрології і діалізу. — 2013. — № 2. — С. 16-22.

Отримано 09.10.15

Питання до симпозіуму № 206 «Синдром Барттера в практиці нефролога (спостереження з практики)»

1. Який ГД найефективніший для контролю АТ:
А. Інтермітуючий (через два дні), тривалий.
Б. Інтермітуючий (через один день), короткий.
В. Щоденний, тривалий.
Г. Короткий, щоденний.
Д. Інтермітуючий (через два дні), короткий.

2. Який рівень АТ є оптимальним на фоні ЗНТ:
А. 130–140/80 мм рт.ст.
Б. 120–130/70 мм рт.ст.
В. 140–150/80 мм рт.ст.
Г. 110–120/75 мм рт.ст.
Д. 150–160/90 мм рт.ст.

3. Яким апаратним методом можливо ефективно контролювати АТ:
А. Гемофільтрація.
Б. Гемодіаліз.
В. Гемодіафільтрація.
Г. Ультрафільтрація.
Д. Плазмаферез.

4. Яку кількість харчової солі пацієнт повинен вживати під час лікування методами ЗНТ:
А. < 2 г/добу.
Б. 2 г/добу.
В. 3 г/добу.
Г. > 3 г/добу.
Д. 4 г/добу.

5. Які антигіпертензивні препарати найефективніші на фоні лікування ЗНТ:
А. Бета-блокатори.
Б. Кальцієві блокатори.
В. Інгібітори АПФ.
Г. Блокатори рецепторів ангіотензину II.
Д. Вазодилататори.

6. Які з перелічених бета-блокаторів видаляються під час гемодіалізу:
А. Метапролол.
Б. Піндолол.
В. Тимолол.
Г. Атенолол.
Д. Пропранолол.

7. Які найхарактерніші зміни ліпідного профілю крові у хворих, які отримують ЗНТ:
А. Підвищений рівень холестерину и нормальні показники тригліцеридів.
Б. Гіпертригліцеридемія і зменшений рівень ліпопротеїдів низької щільності.
В. Гіпертригліцеридемія і нормальний рівень холестерину.
Г. Підвищений рівень холестерину і ліпопротеїдів високої щільності.
Д. Гіпертригліцеридемія і високий рівень ліпопротеїдів високої щільності.

8. Скільки відсотків в харчуванні пацієнтів, які лікуються ГД, повинні містити насичені жири:
А. 20 %.
Б. 30 %.
В. 40 %.
Г. 50 %.
Д. 60 %.

9. Який відсоток калорій, отриманих від жирів, повинен складати від загальної кількості калорій, що споживає хворий на ГД:
А. Не більше 30 %.
Б. Не більше 40 %.
В. Не більше 50 %.
Г. Не більше 60 %.
Д. Не більше 70 %.

10. Чому обмежують застосування препаратів групи фібратів у хворих на ГД:
А. Не впливають на підвищений рівень тригліцеридів.
Б. Підвищують рівень тригліцеридів.
В. Не впливають на ліпідний профіль крові.
Г. Накопичуються в деяких органах людини.
Д. Токсично впливають на мозок.

11. Які пацієнти не повинні приймати статини на початку лікування ГД:
А. Ті, які отримували їх на додіалізному етапі.
Б. Ті, які не отримували їх до початку ГД.
В. Пацієнти з рівнем ШКФ < 60 мл/хв та ІХС.
Г. Пацієнти з рівнем ШКФ < 60 мл/хв і ЦД.
Д. Хворі з високим ризиком коронарних подій.

12. Які фактори найменше погіршують перебіг ІХС у пацієнтів на ГД:
А. Анемія.
Б. Внутрішньодіалізна гіпотензія.
В. Артеріальна гіпертензія.
Г. Аритмії.
Д. Дизелектролітемія.

13. Які фактори сприяють появі аритмій у хворих на ГД:
А. ГЛШ.
Б. Метаболічний ацидоз.
В. Неадекватне лікування АГ.
Г. Дизелектролітемія.
Д. Все перелічене.

14. Який метод діагностики коронарного атеросклерозу остаточно верифікує цей стан:
А. ЕхоКГ.
Б. ЕКГ.
В. Визначення показників ліпідного спектра крові.
Г. Коронарографія.
Д. Фізикальне обстеження хворого та вивчення скарг.

15. На скільки відсотків підвищується 10-річна виживаність хворих на ГД, яким проведені ангіопластика та стентування при коронарному атеросклерозі:
А. На 10 %.
Б. На 20 %.
В. На 30 %.
Г. На 40 %.
Д. На 50 %. ■

СИМПОЗІУМ № 207 «ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТОМ ТА ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК СТАДІЇ 3Б І ВИЩЕ (рШКФ < 45 МЛ/ХВ)»

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

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно **ознайомтеся з Клінічними настановами з ведення пацієнтів з діабетом та хронічною хворобою нирок стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв)**, що надруковані на с. 77 цього номера журналу.

Питання до симпозіуму № 207 «Ведення пацієнтів з діабетом та хронічною хворобою нирок стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв)»

1. Пацієнти з цукровим діабетом і ХХН 5-ї стадії повинні починати діалізну терапію як перший вибір:

А. З перитонеального діалізу.

Б. Гемодіалізу.

В. Гемодіафільтрації.

Г. Надавати пріоритет відповідно до загального стану пацієнта і його побажань у виборі.

Д. Жодна відповідь не є правильною.

Правильна відповідь у положенні 1.1.1 «Клінічних настанов з ведення пацієнтів з діабетом та хронічною хворобою нирок стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв)».

2. Пацієнтам із цукровим діабетом і ХХН 5-ї стадії в разі обрання гемодіалізної терапії як перший вибір слід віддати перевагу:

А. High flux гемодіалізу.

Б. Низькопотоковому гемодіалізу.

В. Гемодіафільтрації.

Г. Усі методи рівні за своїми можливостями.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у положенні 1.1.1 «Настанов...».

3.Чи повинні пацієнти з цукровим діабетом і ХХН 5-ї стадії починати діаліз раніше, тобто до розвитку симптоматики, ніж пацієнти без діабету?

А. Ні, за загальними показаннями, а в пацієнтів високого ризику можливе планування початку діалізу ще за відсутності симптомів.

Б. Так, за наявності рШКФ, меншої від 20 мл/хв.

В. Так, за наявності рШКФ, меншої від 30 мл/хв.

Г. Усі відповіді правильні залежно від клінічної ситуації.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у положенні 1.2 «Настанов...».

4. Що є кращим як початковий доступ у пацієнтів з діабетом і ХХН 5-ї стадії: фістула, протез чи тунельний катетер?

А. Фістула.

Б. Протез.

В. Фістула або протез.

Г. Тунельний катетер.

Д. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у положенні 1.3 «Настанов...».

5. Яка трансплантація вважається пріоритетною для покращення виживання в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу і 5-ю стадією ХХН?

А. Трансплантація острівцевих клітин після трансплантації нирки.

Б. Трансплантація підшлункової залози після трупної трансплантації нирки.

В. Трансплантація трупної нирки.

Г. Трансплантація нирки від живих донорів або одночасна трансплантація нирки й підшлункової залози для покращення виживання пацієнтів.

Д. Усі відповіді правильні.
Правильна відповідь у положенні 1.4 «Настанов...».

6. Трансплантація нирки у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і 5-ю стадією ХХН:

А. Рекомендується не проводити трансплантацію підшлункової залози.

Б. Рекомендується не проводити одночасну трансплантацію нирки і підшлункової залози.

В. Рекомендується не розглядати діабет сам по собі як протипоказання до трансплантації нирки в пацієнтів, які відповідають критеріям включення й виключення для трансплантації.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у положенні 1.4 «Настанов...».

7. Як препарат першого ряду вибору в контролі глікемії рекомендовано:

А. Метформин.

Б. Інсулін.

В. Гліклазид.

Г. Глібенкламид.

Д. Розиглітазон.

Правильна відповідь у положенні 2.3 «Настанов...».

8. У пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2) або пацієнтів з ІХС, які перебувають на діалізі, чи мають переваги черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), аортокоронарне шунтування (АКШ) або консервативне лікування?

А. У разі необхідності проведення можливої реваскуляризації слід надавати перевагу АКШ над ЧКВ у пацієнтів з ураженням багатьох судин або (SYNTAX score > 22) ІХС.

Б. У разі необхідності проведення можливої реваскулярізації слід надавати перевагу ЧКВ над АКШ.

В. Обидва методи однаково ефективні.

Г. Усі відповіді неправильні.

Д. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у положенні 3.1 «Настанов...».

9. Чи повинні призначатися інгібітори РААС з метою кардіоваскулярної профілактики пацієнтам з діабетом і ХХН 3Б стадії і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2) і на діалізі, які мають визначену кардіальну патологію (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба)?

А. Дорослим із ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2 або тим, хто на діалізі) і діабетом, які мають серцево-судинні показання (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця), слід лікуватися ІАПФ у мінімальній дозі

Б. Дорослим із ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2 або тим, хто на діалізі) і діабетом, які мають серцево-судинні показання (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця), слід лікуватися ІАПФ у максимально переносимій дозі.

В. Відмінити інгібітори РААС та перейти на кальцієві блокатори.

Г. Додати до інгібіторів РААС діуретики.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у положенні 3.2 «Настанов...».

10. Чи призначаються бета-блокатори з метою профілактики раптової серцевої смерті пацієнтам із діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2), які знаходяться на діалізі?

А. Слід призначати селективний бета-блокуючий агент як первинну профілактику пацієнтам з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище, якщо він добре переноситься, надаючи перевагу ліпофільному бета-блокатору.

Б. Слід призначати селективний бета-блокуючий агент як первинну профілактики пацієнтам з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище, якщо він добре переноситься, надаючи перевагу гідрофільному бета-блокатору.

В. Слід призначати неселективний бета-блокуючий агент як первинну профілактику пацієнтам з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище, якщо він добре переноситься.

Г. Усі відповіді неправильні.

Д. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у положенні 3.3 «Настанов...».

11. У пацієнтів з діабетом і ХХН 3Б стадії і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2) чи слід прагнути знизити артеріальний тиск нижче від цільового більше, ніж серед населення в цілому?

А. Рекомендується зниження цільового артеріального тиску в пацієнтів, хворих на цукровий діабет і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2), більше, ніж у загальній популяції.

Б. Не рекомендується зниження цільового артеріального тиску в пацієнтів, хворих на цукровий діабет і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2), більше, ніж у загальній популяції.

В. Зниження АТ залежить від клінічної ситуації.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у положенні 3.4 «Настанов...».

12. Чи потрібно призначати гіполіпідемічну терапію при первинній профілактиці пацієнтам з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2) або тим, хто на діалізі?

А. Рекомендується починати призначення статинів пацієнтам з діабетом і стадіями 3Б і 4 ХХН.

Б. Пропонується призначення статинів у пацієнтів з діабетом і 5-ю стадією ХХН.

В. Рекомендується не призначати статини пацієнтам з діабетом і стадією 5Д ХХН.

Г. Немає консенсусу щодо доцільності припинення призначення статинів у пацієнтів з цукровим діабетом і з ХХН стадії 5Д.

Д. Рекомендується можлива заміна статину на фібрат у пацієнтів із ХХН стадії 3Б, які не переносять статини.

Е. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у положенні 3.5 «Настанов...».

13. У пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) чи потрібно рекомендувати заходи, спрямовані на підвищення енергетичних витрат і фізичної активності?

А. Пацієнтам з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) слід виконувати додаткові фізичні вправи не менше трьох разів на тиждень тривалістю 1/2–1 год.

Б. Немає жодних доказів шкоди від застосування індивідуалізованої схеми лікування із підвищеним фізичним навантаженням.

В. Стимулювання зменшення ваги в пацієнтів з діабетом і надмірною вагою тіла рекомендується проводити під контролем лікаря-дієтолога, щоб гарантувати втрату лише жирової маси.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у положенні 3.6 «Настанов...».

14. У пацієнтів з діабетом і ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) чи повинна бути рекомендована антитромбоцитарна терапія незалежно від ризику серцево-судинних захворювань?

А. Рекомендується не додавати інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa до стандартного лікування з метою скорочення числа випадків смерті, інфаркту міокарда або необхідності коронарної реваскуляризації у пацієнтів з діабетом і ХХН 3Б стадії і вище (рШКФ < 45 мл/хв) та гострими коронарними синдромами (ГКС) або високим ризиком втручання на коронарної артерії.

Б. Рекомендується не додавати тієнопіридин або тикагрелор до стандартного лікування з метою скорочення числа випадків смерті, інфаркту міокарда або необхідності коронарної реваскуляризації у пацієнтів з діабетом і ХХН 3Б стадії і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) і ГКС або високим ризиком втручання на коронарній артерії, якщо немає додаткових факторів ризику кровотечі.

В. Рекомендується призначати аспірин як вторинну профілактику, якщо немає протипоказань або побічних ефектів.

Г. Пропонується призначати аспірин як первинну профілактику тільки в пацієнтів без додаткових факторів ризику кровотечі.

Д. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у положенні 3.7 «Настанов...».

15. Чи рекомендується поєднувати різні класи блокаторів ренін-ангіотензинової системи (ІАПФ, БРА або прямі інгібітори реніну) в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом та з ХХН стадії 3Б і вище (рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²)?

А. Ні.

Б. Так.

В. Залежно від рівня АТ.

Г. Залежно від методу подальшої замісної ниркової терапії.

Д. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у положенні 3.2 Настанов.

Підготував проф. Д.Д. Іванов

ПОЧКИ
НИРКИ

СИМПОЗІУМ № 208 «РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ ERBP З ОБСТЕЖЕННЯ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДОНОРОМ І РЕЦИПІЄНТОМ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ»

Проводять: *кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.*
Рекомендовано: *нефрологам, хірургам, анестезіологам-реаніматологам.*

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно **ознайомтеся з Рекомендаціями для клінічної практики ERBP з обстеження та спостереження за донором і реципієнтом при трансплантації нирки**, що надруковані на с. 69 цього номера журналу.

Питання до симпозіуму № 208 «Рекомендації для клінічної практики ERBP з обстеження та спостереження за донором і реципієнтом при трансплантації нирки»

1. Чи є наступні захворювання, що привели до термінальної ХНН або супроводжують її, протипоказанням для трансплантації нирки?

А. ФСГС.
Б. ГУС.
В. Вторинний гіперпаратиреоз.
Г. Усі названі причини не є протипоказанням.
Д. Усі названі причини є протипоказанням.

Правильна відповідь у розділі 1 «Рекомендацій для клінічної практики ERBP з обстеження та спостереження за донором і реципієнтом при трансплантації нирки».

2. Чи є наступні стани протипоказанням до включення в лист очікування для трансплантації нирки?

А. СНІД.
Б. Ожиріння.
В. Паління.
Г. Надмірне вживання алкоголю або пристрасть до ліків.
Д. Усі названі причини не є протипоказанням.

Правильна відповідь у розділі 1 «Рекомендацій...».

3. Коли і за якими показаннями повинна бути проведена нефректомія нативних нирок у кандидатів на трансплантацію нирки?

А. Рекомендується нефректомія до трансплантації (одностороння або двостороння) у пацієнтів з автосомним полікістозом нирок при наявності серйозних симптоматичних ускладнень (кровотеча, інфекція, камені).

Б. Пропонується одностороння нефректомія при безсимптомному автосомному полікістозі нирок, коли недостатньо місця для трансплантата нирки.

В. Не рекомендується шаблонна нефректомія нативних нирок, крім випадків повторної інфекції верхніх сечових шляхів або в разі, коли наявне захворювання підвищує ризик раку урогенітального тракту.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Усі відповіді неправильні.
Правильна відповідь у розділі 1 «Рекомендацій...».

4. Як економічно вигідно провести обстеження потенційних кандидатів на пересадку органів на предмет виявлення можливих серцево-судинних захворювань?

А. Рекомендується враховувати, що базові клінічні дані, клінічне обстеження, ЕКГ в спокої і рентген грудної клітки є достатніми стандартними методами діагностики у низькій групи ризику симптоматичних кандидатів на пересадку нирки.

Б. Рекомендується проводити стандартний навантажувальний тест та ехографію серця у симптоматичних пацієнтів високого ризику (літній вік, діабет, епікриз серцево-судинних захворювань).

В. Пацієнти з підтвердженим негативним тестом не потребують додаткового кардіологічно обстеження.

Г. Усі положення правильні.

Д. Усі положення неправильні.

Правильна відповідь у розділі 1 «Рекомендацій...».

5. Яка роль імунізації проти герпесу варицелла-зостер (ГВЗ) до пересадки нирки?

А. Рекомендується імунізація проти ГВЗ усім педіатричним і дорослим пацієнтам з негативними ГВ-антитілами, бажано під час їх реєстрації в листі очікування.

Б. Не рекомендується імунізація проти ГВЗ усім педіатричним і дорослим пацієнтам з негативними ГВ-антитілами, бажано під час їх реєстрації в листі очікування.

В. Рекомендується імунізація проти ГВЗ тільки педіатричним пацієнтам з негативними ГВ-антитілами, бажано під час їх реєстрації в листі очікування.

Г. Рекомендується імунізація проти ГВЗ тільки дорослим пацієнтам з негативними ГВ-антитілами, бажано під час їх реєстрації в листі очікування.

Д. Рекомендується імунізація проти ГВЗ всім педіатричним і дорослим пацієнтам з позитивними ГВ-антитілами, бажано під час їх реєстрації в листі очікування.

Правильна відповідь у розділі 1 «Рекомендацій...».

6. У яких ситуаціях у кандидатів на пересадку нирки є необхідність видалити нефункціонуючий трансплантат або залишати його на місці?

А. Клінічні прояви відторгнення.

Б. Системний хронічний запальний синдром.

В. Рецидивуючі (системні) інфекції.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі 2 «Рекомендацій...».

7. У яких випадках рекомендується продовжувати в невисоких дозах імуносупресивну терапію і не вдаватися до нефректомії нефункціонуючого трансплантата?

А. Якщо сечовиділення зберігається в об'ємі > 500 мл/день.

Б. Якщо немає проявів запалення.

В. Якщо немає клінічних проявів відторгнення.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Всі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі 2 «Рекомендацій...».

8. Яких заходів слід вжити для поліпшення результатів після трансплантації в кандидатів на трансплантацію нирки від живого донора, для яких доступний донор є АВ0-несумісним?

А. Рекомендується включити в один єдиний схвалений протокол як блокування продукції антитіл, так і видалення АВ0-антитіл до трансплантації.

Б. Рекомендується проводити трансплантацію АВ0-несумісною нирки, тільки якщо титр АВ0-антитіл після процедури залишається нижчими ніж 1 : 8.

В. Доцільно вдаватися до перехресного парної трансплантації, якщо це можливо.

Г. Усі положення правильні.

Д. Усі положення неправильні.

Правильна відповідь у розділі 2 «Рекомендацій...».

9. Коли віддається перевага подвійний, а не одинарній трансплантації нирки?

А. Перш ніж відмовитися від використання нирок від трупного донора, якщо вони не підходять для пересадки у вигляді одного трансплантата, рекомендується виконати пересадку обох нирок одному реципієнту (подвійна пересадка нирок).

Б. Пропонується при сумніві в якості нирки трупного донора приймати рішення про відмову або використання обох нирок для трансплантації, враховуючи комбінацію клінічної ситуації та обстеження реципієнта й донора і, якщо доступно, результати стандартної біопсії нирок донора до трансплантації.

В. До того, як відмовитися від пересадки однієї педіатричній нирки дорослому реципієнту, тому що вважається, що ця процедура неадекватна, рекомендується розглядати можливість подвійної пересадки у вигляді блоку нирок дорослому реципієнту у зв'язку з юним віком донора.

Г. Пропонується завжди розглядати можливість пересадки двох нирок у вигляді блоку від донорів, вага якого менше ніж 10 кг.

Д. Усі положення правильні

Правильна відповідь у розділі 2 «Рекомендацій...».

10. Які методі презервації донорської нирки слід переважно застосовувати?

А. Будь-які визначені розчини.

Б. Машинну перфузію.

В. Класичну перфузію.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі 3 «Рекомендацій...».

11. Чи існує критичний термін при холодовій ішемії, після якого донорський орган не може бути використаний?

А. Холодова ішемія має бути якомога коротшою.

Б. Холодова ішемія повинна бути менше ніж 24 години після забору нирок від донора зі смертю мозку.

В. Холодова ішемія повинна бути менше ніж 12 годин при заборі нирок від донорів після зупинки серця.

Г. Рішення про використання донорської нирки при холодової ішемії понад 36 годин приймалося в кожному конкретному випадку.

Д. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у розділі 3 «Рекомендацій...».

12. Відбір донора щодо контролю АТ потребує таких заходів:

А. У потенційного донора мінімум три рази слід вимірювати тиск без прийому антигіпертензивних препаратів і при < 140/90 мм рт.ст. вважати його нормотензивним.

Б. Слід виміряти тиск потенційним донорам амбулаторно, якщо у них реєструється гіпертензія (АТ > 140/90 мм рт.ст.) під час роботи або після прийому фармакологічних препаратів для лікування гіпертензії.

В. Не слід розглядати як протипоказання до донації нирки від живого донора добре контрольовану гіпертензію при амбулаторному контролі кров'яного тиску < 130/85 мм рт.ст. і контрольовану максимально двома антигіпертонічними препаратами (включаючи сечогінні).

Г. Рекомендується відмовляти погоджуватися на донацію донорів з гіпертонією й проявами порушень органів-мішеней, таких як вентрикулярна гіпертрофія, гіпертензивна ретинопатія і мікроальбумінурія.

Д. Усі положення правильні.

Правильна відповідь у розділі 3 «Рекомендацій...».

13. Відбір донора з огляду на контроль маси тіла потребує таких заходів:

А. Пропонується розглядати ІМТ понад 35 кг/м^2 як протипоказання до донації.

Б. Рекомендується радити донорам з ожирінням і надмірною вагою схуднути до донації.

В. Рекомендується радити донорам з ожирінням і надмірною вагою схуднути після донації.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі 3 «Рекомендацій...».

14. Відбір донора з огляду на контроль за протеїнурією потребує таких заходів:

А. Рекомендується визначати рівень виведеного протеїну з сечею у всіх потенційних живих донорів.

Б. Рекомендується враховувати, що явна протеїнурія є протипоказанням до донації від живого донора (> 300 мг на добу).

В. Рекомендується враховувати, що потенційний живий донор з постійною (понад 3 реєстрації протягом 3 місячного інтервалу) протеїнурією < 300 мг/24 год повинен бути обстежений на кількість мікроальбуміну для визначення ризику донації.

Г. Рекомендується розглядати збереження (понад 3 реєстрації протягом тримісячного інтервалу) мікроальбумінурії (30–300 мг/24 год) як фактор високого ризику для донації.

Д. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у розділі 3 «Рекомендацій...».

15. Відбір донора щодо контролю за еритроцитурією потребує таких заходів:

А. Рекомендується розглядати гематурію гломерулярної етіології як протипоказання до донації від живого донора, тому що захворювання нирок можуть провокувати гематурію.

Б. Еритроцитурія не є протипоказанням до донації нирки.

В. Еритроцитурія понад 50 у полі зору є протипоказанням до донації нирки.

Г. Еритроцитурія менше за 50 у полі зору не є протипоказанням до донації нирки.

Д. Усі відповіді неправильні.

Правильна відповідь у розділі 3 «Рекомендацій...».

Підготував: проф. Д.Д. Іванов

П'ЯТЬ СПОСОБІВ ДЛЯ ЗАОХОЧЕННЯ ВЖИВАННЯ КОРИСНИХ ДЛЯ НИРОК ПРОДУКТІВ ХАРЧУВАННЯ

Усі ми знаємо, що повинні їсти фрукти й овочі щодня для підтримання доброго здоров'я. Вважається, що фрукти й овочі слід вживати п'ять разів на добу, тобто при кожному прийомі їжі. Ось кілька простих порад, які допоможуть вам отримати достатньо поживних речовин, що містяться в овочах і фруктах.

1. Додайте півсклянки (100 г) чорниці (смородини, журавлини або 50 г авокадо, ківі) до ранкового сніданку. Добре змішати з нежирним йогуртом. Ці продукти корисні при захворюваннях нирок.

2. Не потребує витрат часу на готування вживання середнього розміру яблука. Якщо ви відчуваєте бажання пофантазувати, наріжте його скибочками і посипте корицею. Або наріжте його на частини розміром на один укус й додайте до своєї ранкової вівсяної каші або залийте вівсяні пластівці йогуртами та додайте туди дрібно нарізані шматочки свіжого яблука. *Примітка:* уникайте крупи з висівками, використовуйте рисове або соєве молоко, щоб контролювати рівень фосфору.

3. Додайте зелений горошок до будь-якої вашої страви. Півсклянки зеленого горошку, що має низький вміст калію, є прекрасним доповненням до раціону. Його можна застосовувати на обід у супі із пастою (вермішеллю), змішати з рисом чи додати до відварених овочів у свіжоприготовлений суп.

4. Нарізаний свіжий огірок (півсклянки) на вашому бутерброді буде приємним і корисним для нирок та травлення. Свіжий огірок є у складі соусу дзадзикі — типового соусу грецької кухні. Традиційно готують з йогурту, свіжих огірків, солі, зелені, часнику й меленого перцю. Соус смакує із сухариками. Їх можна також вживати з хумусом — закускою з нутового пюре. Хумус є джерелом низькокалорійного білка, клітковини й корисних жирів. Його готують із гороху нуту, маслинової олії, лимонного соку і часнику, перця, кмину, петрушки, ріпчастої цибулі, цибулі порей і кунжуту. Це чудова альтернатива майонезу.

5. Доцільно скоротити вдвічі вживання яловичини. Замініть її півсклянкою м'ясного фаршу з половиною склянки сирих білих грибів. Покришіть гриби й перемішайте їх з фаршем. Гриби забезпечують м'ясисту текстуру та додають аромату. Це також дозволяє знизити вміст жиру й калорій на порцію. Не використовуйте шампіньйони, краще лисички.

Переконайтеся, що дотримуєтесь правил безпеки вживання харчових продуктів, і завжди мийте продукти перед їжею проточною водою. Нагадуємо також, що повноцінне харчування сприяє кращій якості та більшій тривалості життя за наявності хвороб нирок.

Підготував Д. Іванов
на основі https://www.kidney.org/content/Kidney-Friendly-Produce

Редакція журналу «Нирки» щиро вдячна рецензентам оригінальних статей та експертам клінічних випадків за їх професіональну та безкорисливу роботу!

«Нирки» № 1(11), 2015

Бережний В.В. — *завідувач кафедри педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор.*

Дядик О.І. — *завідувач кафедри внутрішніх хвороб, загальної практики — сімейної медицини ФІПО ДонНМУ ім. М. Горького, заслужений діяч науки і техніки України, д.м.н., професор.*

Курята О.В. — завідувач кафедри госпітальної терапії № 1 та профпатології державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Кушніренко С.В. — *доцент кафедри нефрології і НЗТ НМАПО ім. П.Л. Шупика, к.м.н.*

Лук'яненко Н.С. — *керівник відділення епідеміології вродженої та спадкової патології ДУ «Інститут спадкової патології» НАМНУ, д.м.н., ст.н.с.*

«Нирки» № 2(12), 2015

Желтовська Н.І. — *провідний науковий співробітник відділу ЦКХ ДУ «Інститут урології НАМН України».*

Іванов Д.Д. — *завідувач кафедри нефрології і НЗТ НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор.*

«Нирки» № 3(13), 2015

Іванов Д.Д. — *завідувач кафедри нефрології і НЗТ НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор.*

Петербургський В.Ф. — *завідувач відділу дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМН України».*

Марушко Т.В. — *професор кафедри педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н.*

Іванова М.Д. — *асистент кафедри патологічної анатомії НМУ ім. О.О. Богомольця, к.м.н.*

Кушніренко С.В. — *доцент кафедри нефрології та НЗТ НМАПО ім. П.Л. Шупика, к.м.н.*

Шейман Б.С. — *керівник Центру токсикології та екстракорпоральних методів детоксикації НДСЛ «ОХМАТДИТ», професор, д.м.н.*

«Нирки» № 4(14), 2015

Бурка А.О. — *професор кафедри хірургії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця, д.м.н.*

Дудар І.О. — *завідувач відділом еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології», д.м.н., професор*

Дриянська В.Є. — *заступник директора ДУ «Інститут нефрології» з науки, завідувач лабораторією імунології, д.м.н., професор*

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

К рассмотрению принимаются научные статьи, ранее не опубликованные.

Оригинальные, обзорные лекционные, проблемные и реферативные материалы публикуются бесплатно.

К опубликованию принимаются работы на украинском и русском языках. Объем оригинальных клинических статей не должен превышать 8–10 страниц, иных статей — до 5 страниц, рецензий — до 4 страниц, обзоров литературы и лекций — до 15 страниц, сообщений, писем в редакцию и т.д. — до 3 страниц.

На первой странице в левом верхнем углу приводятся инициалы и фамилии авторов, ниже — название статьи (большими буквами); далее — наименование учреждения, где выполнена работа, название страны. Под ними пишутся ключевые слова (число ключевых слов — не более четырех).

В левом верхнем углу обязательно указать УДК.

При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется придерживаться следующей схемы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

К статье должно прилагаться резюме, написанное на русском, украинском и английском языках, содержащее не более 175 слов, кратко характеризующее цель, методы, результаты и выводы исследования, описанные в рукописи. Резюме не должно содержать аббревиатур, сносок и ссылок.

Статьи можно присылать по почте (в таком случае к текстовому варианту статьи прилагается электронная версия в формате Word'97 2003 на носителе CD или DVD) или отправлять по электронной почте.

К статье должно прилагаться официальное направление от руководителя учреждения, в котором проведены исследования, и экспертное заключение о возможности опубликования статьи.

В конце статьи должны быть указаны сведения об авторах: фамилии, полные имя и отчество, должности, ученые степени и звания, контактные адреса (в том числе адреса электронной почты) и номера телефонов.

Текст статьи должен быть набран шрифтом Times New Roman с размером символов 12 pt с полуторным (1,5) интервалом между строками, ширина левого, верхнего и нижнего полей 2,5 см и правого поля 1,5. Страницы нумеровать в правом нижнем углу.

Химические и математические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. Авторы рукописей должны придерживаться международной номенклатуры.

Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). В названии статьи нельзя применять сокращения (аббревиатуры).

Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название. Все цифры, приводимые в таблице, должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам, приводимым в тексте. Необходимо указать место таблицы в статье и ее порядковый номер.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. В тексте (на полях) необходимо указать место рисунка и его порядковый номер. Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. В подписях к рисункам должны быть приведены объяснения значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

Библиография должна содержать работы главным образом за последние 7 лет, должна быть озаглавлена «Список литературы» и оформлена в соответствии с требованиями (см. «Бюлетень ВАК України», 2008, № 3, форма 23, с. 9-13). Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках, арабскими цифрами, соответствующими списку литературы, составленному последовательно, по порядку первого упоминания первоисточника в тексте или же в алфавитном порядке по фамилии первого автора. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. В списке к оригинальной статье не следует указывать более 15–18 источников литературы, а в обзоре литературы — более 50.

В конце статьи должен содержаться раздел «Конфликт интересов», в котором авторам необходимо сообщить о получении гонораров или иной материальной заинтересованности при подготовке материалов к публикации.

Работы, оформленные без соблюдения требований редакции, не регистрируются и не рассматриваются.

За правильность изложенного материала, приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

Рукопись должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Редакция оставляет за собой право исправлений и сокращений присланных статей.

После публикации все авторские права принадлежат редакции.

Все оригинальные статьи рецензируются и публикуются только после получения положительной рекомендации рецензентов.

Статьи направлять по адресу:
Редакция журнала «Почки»
А/я 74,
г. Киев, Украина, 04107
E-mail: medredactor@i.ua
(тема «В редакцию журнала «Почки»)

ЗАСЛАВСКИЙ® Издательский дом

«Медицинская книга»

БУКВАМЕД медицинская литература

Если вы хотите приобрести одну из книг наложенным платежом, вам нужно позвонить к нам в интернет-магазин и сделать заказ: +380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Книги можно приобрести в фирменном магазине медицинской литературы «БУКВАМЕД»:

Киев, 04112, ул. Дорогожицкая, 9, НМАПО им. П.Л. Шупика
Телефоны: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Подробнее о книгах на сайте WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА		
Л01006	Автоматизированные анализы крови и мочи. Справочник / В.И. Сидельникова. — 56 с.	**25,00**
Л01065	Алгоритм лабораторной диагностики острого лейкоза / И.И.Матвеева. — 56 с.	**224,00**
Л01026	Анализы говорят о вашем здоровье (5-е изд.) / Т.Ф. Цынко. — 224 с.	**43,00**
Л01033	Анализы крови и мочи (5-е изд., исправ.) / Л.А. Данилова. — 128 с.	**34,00**
Л01003	Анализы крови и мочи (клиническое задание) / Г.И. Козинец. — 104 с.	**30,00**
Л01011	Анализы крови и мочи. Клиническое значение (2-е изд., доп. и пер.) / Г.И. Козинец.	**86,00**
Л01030	Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н. Гильмияровой. — 312 с.	**182,00**
Л01043	Биохимические анализы в клинике / Лифшиц В.М. — 216 с.	**70,00**
Л01013	Биохимические показатели в клинике внутренних болезней / Ф.И. Комаров.	**45,00**
Л01012	Биохимическое обследование в клинической практике / М.О. Егорова.	**92,00**
Л01007	Внелабораторная экспресс-диагностика / В.И. Сидельникова. — 80 с.	**38,00**
Л01066	Гематологические методы исследования. Клиническое значение показателей крови / В.Н.Блиндарь. — 96 с.	**264,00**
Л01050	Группы крови человека. Руководство по иммуносерологии / Донсков С.И., Мороков В.А. — 1016 с.	**297,00**
Л01027	Диагностика заболеваний по анализам крови и мочи (8-е изд., перераб. и доп.) / Автор-составитель Т.Ф. Цынко. — 160 с.	**44,00**
Л01028	Диагностика по основным показателям лабораторных исследований / В.К. Земцов. — 192 с.	**48,00**
Л01053	Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / Камышников В.С. — 96 с.	**36,00**
Л01002	Клиническая интерпретация лабораторных исследований. — 384 с.	**83,00**
Л01046	Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. В 2 томах. Том 1. / Под ред. В.В. Долгова. — 928 с.	**1114,00**
Л01047	Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. В 2 томах. Том 2. / Под ред. В.В. Долгова. — 808 с.	**1114,00**
Л01035	Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / Кишкун А.А. — 976 с.	**840,00**
Л01016	Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: справочное пособие (2-е изд.) / В.С. Камышников. — 320 с.	**90,00**
Л01040	Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока (2-е изд.) / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 376 с.	**371,00**
Л01042	Клінічна лабораторна діагностика: Навч. посіб. для мед. ВНЗ IV р.а. Рекомендовано МОЗ / За ред. Б.Д. Луцика. — 288 с.	**112,00**
Л01025	Клінічні лабораторні дослідження: Підруч. для мед. ВНЗ I-III рів. акред. Затверджено МОЗ / Т.І. Бойко. — 352 с.	**94,00**
Л01055	Лабораторная диагностика бактериального вагиноза. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 28 с.	**36,00**
Л01017	Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций / Г.А. Дмитриев. — 332 с.	**336,00**

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Л01056	Лабораторная диагностика генитальной герпесвирусной инфекции. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 32 с.	**35,00**
Л01057	Лабораторная диагностика инфекции, вызванной mycoplasma genitalium. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 36 с.	**35,00**
Л01063	Лабораторная диагностика инфекционных болезней / Покровский В.И.	**453,00**
Л01048	Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца / Камышников В.С., Л.И. Алехнович, А.Т. Кузьменко. — 152 с.	**236,00**
Л01041	Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов, Л.В. Натрус, П.А. Черновол. — 136 с.	**100,00**
Л01058	Лабораторная диагностика урогенитального трихомониаза. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 36 с.	**33,00**
Л01059	Лабораторная диагностика урогенитальной хламидийной инфекции. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 56 с.	**33,00**
Л01029	Лабораторные методы диагностики: учеб.пособие / Автор-составитель Я.М. Вахрушев, Е.Ю. Шкатова. — 96 с.	**25,00**
Л01004	Лабораторные методы исследования. Диагностическое значение: Учебное пособие, гриф УМО / В.Р. Вебер. — 496 с.	**209,00**
Л01008	Лабораторные тесты у здоровых людей. Референтные пределы / В.М. Лифшиц. — 128 с.	**25,00**
Л01036	Лабораторный справочник СИНЭВО / Под ред. О.В. Небыльцовой. — 420 с.	**240,00**
Л01037	Ликвор. Лабораторные тесты / Сидельникова В.И. — 64 с.	**31,00**
Л01009	Медицинские лабораторные анализы. Справочник (4-е изд.) / В.М. Лифшиц. — 184 с.	**150,00**
Л01049	Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 томах. Том 1 / Алексеев В.В. и др. — 472 с.	**632,00**
Л01052	Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 томах. Том 2 / Алексеев В.В. и др. — 793 с.	**990,00**
Л01005	Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты. Руководство по лабораторной диагностике / И.С. Королева. — 112 с.	**58,00**
Л01018	Методы клинических лабораторных исследований (4-е изд.) / В.С. Камышников. — 752 с.	**358,00**
Л01060	Микроскопические исследования в диагностике урогенитальных инфекций. Рекомендации для врачей-лаборантов / А.М.Савичева. — 68 с.	**40,00**
Л01032	Мочеполовой трихомониаз (клинико-лабораторное обследование и ведение пациентов) / Г.А. Дмитриев, Н.И. Сюч. — 128 с.	**139,00**
Л01019	О чем говорят медицинские анализы: Справочное пособие (3-е изд.) / В.С. Камышников. — 224 с.	**67,00**
Л01020	Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований (2-е изд.) / Вялов С.С. — 176 с.	**97,00**
Л01023	Основы клинической цитологической диагностики: учебное пособие / И.П. Шабалова, Н.Ю. Полонская. — 136 с.	**128,00**
Л01054	Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство / Под ред. П.Г. Малькова, Г.А. Франка. — 108 с.	**228,00**
Л01021	Оценка результатов клинических анализов крови и мочи / Ю.Я. Лея.	**29,00**
Л01061	Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 60 с.	**35,00**
Л01034	Правила чтения биохимического анализа: Руководство для врача / И.М. Рослый, М.Г. Водолажская. — 96 с.	**142,00**
Л01062	Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта / Домейка Марюс. — 288 с.	**138,00**
Л01024	Руководство по лабораторным методам диагностики / Кишкун А.А. — 756 с.	**1260,00**
Л01045	Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией / Кишкун А.А. — 704 с.	**545,00**
Л01038	Справочник по диагностическим тестам / Николь Д. — 560 с.	**446,00**
Л01031	Стрептококки: общая характеристика и методы лабораторной диагностики / Н.И. Брико, Л.А. Ряпис, А.С.Ещина, Н.Ф.Дмитриева. — 196 с.	**123,00**
Л01044	Техника лабораторных работ в медицинской практике / Камышников В.С. — 336 с.	**178,00**
	МЕДСЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО	
М02046	Fundamentals of nursing: manual for the second and third year English-medium students / A. Butyrsky. — 208 с.	**70,00**
М02032	Асептика и антисептика: учебное пособие / Ю.С. Винник и др. — 128 с.	**25,00**
М02019	Главная (старшая) медицинская сестра: сборник нормативных документов. — 496 с.	**84,00**
М02027	Громадське здоров'я і громадське медсестринство: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Затверджено / За ред. Є.Я. Склярова, М.Б. Шегедин. — 224 с.	**48,00**

Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД
на сайте: http://bookvamed.com.ua

ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Мы планируем дальнейшее освещение разносторонней информации на страницах журнала «Почки» при вашем непосредственном участии. Чтобы журнал был более полезным, профессиональным, интересным и касался различных вопросов кардиологии и смежных дисциплин, просим заполнить предлагаемую анкету и отправить в редакцию по адресу: 04107, г. Киев, а/я 74, редакция журнала «Почки». Тел./факс: +380(44)223-27-42. E-mail: medredactor@i.ua. Постараемся учесть все ваши предложения, замечания и пожелания.

ПОЧКИ НИРКИ

№ 4 (14), 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?

_____

_____

_____

_____

ПОДПИСКА — 2016

С любовью к врачам, с заботой о пациентах

ЗАСЛАВСКИЙ Издательский дом

ЖУРНАЛ «ПОЧКИ»

БЛАНК ЗАКАЗА И СЧЕТ-ФАКТУРА

Постачальник ФОП Заславський О.Ю.
ІНН 2425700491, тел. +38 (044) 223-27-42
Р/р 26005210142568 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.:

Замовлення Без замовлення

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

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

Виписав (ла): Заславський О.Ю.

По вопросам подписки и оформлению счетов обращайтесь:
тел./факс +38 (044) 223-27-42. E-mail: info@mif-ua.com

КАЖДЫЙ ПОДПИСЧИК ПЕЧАТНОЙ ВЕРСИИ ЖУРНАЛА НА 2016 ГОД ПОЛУЧАЕТ В ПОДАРОК:

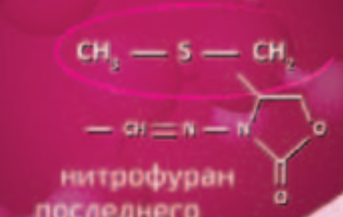
- *книгу «Нефрологія. Національний підручник», под редакцией Пирога Л.А., Иванова Д.Д.*
- *сертификат магазина «Буквамед» с 7% скидкой*

Мы рады видеть Вас среди подписчиков Издательского дома «Заславский» в 2016 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



нитрофуран последнего поколения[1]

АБСОЛЮТНАЯ УВЕРЕННОСТЬ В ПОБЕДЕ НАД ЦИСТИТОМ![2]

- Быстрейшее купирование клинических симптомов цистита[3]
- Профилактика рецидивов[4]
- Восстановление биоценоза кишечника[5]

6-9 лет	9-12 лет	12 лет и взрослые
1 + 1	1 + ½	½ + ½

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 нифуратела 200 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания:** вульвовагинальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, трихомонадами, грибками, дрожжами, хламидиями, грибками рода *Candida*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пиелонефрит, пиелит). **Противопоказания:** известная индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** ***Вульвовагинальные инфекции.*** *Взрослые:* 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения женщины и ее партнера при возможности. Для местного лечения используют Макмирор комплекс, капсулы вагинальные мягкие или Макмирор комплекс, крем вагинальный. **Важно:** пациентам, которые используют для лечения только таблетки, необходимо увеличить дозу до 4 таблеток в сутки. Необходимо воздерживаться от сексуальных контактов во время лечения, в другом случае необходимо использовать Макмирор комплекс, крем вагинальный 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. ***Инфекции 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* (< 1/1 000, < 1/1 000): тошнота, горечь во рту, диарея; *очень редко* (< 1/10 000): рвота, дисгевзия. 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 vivo/in vitro* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также свойственна антипротозойная и противогрибковая активность. Нифуратель является противобактериальным средством для грамнегативных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий. Нифуратель не действует на *Lactobacillus 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 % нифуратела выводится с мочой в неизменном виде. Остальная часть выводится в виде метаболитов. Нифуратель не выявлен во внутрипеченочной циркуляции. Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. Информация для специалистов здравоохранения и распространения во время семинаров, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий по медицинской тематике.

1. Dubini F., Furneri P. Antimicrobic activity of Nifuratel // Giornale Italiano di Chemioterapia, 32: 545, 1985. 2. Ciberti J. The treatment of urinary infection with Nifuratel // Lyon Medical, 239°47, 1978. 3. Nifuratel in urinary tract infections // Barlow A.M., Cartner R. Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections, 1972. 4. Nifuratel in chronic urinary infections. Pujari B.R. et al., The Mansfield Group of Hospitals Nottinghamshire (UK), Geriatric and Urology Wards // J Urol 1972; 107: 112-116. 5. Коваленко С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей // Вопросы практической педиатрии. 2006. Том 1, № 4.
6. Инструкция для медицинского застосування препарату Макмирор, затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 128 від 23.02.2012, Р/С № UA/5045/01/01.

poli

Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

Производитель лекарственного средства:
Дженерик Фармацевтици С.р.л. Виа Фонтанелле, 48 – Кавито Де Стампи – 20069 Рончадело (МИ) – Италия

DileO FARMA
04119, г. Киев,
ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
Тел.: (044) 538-01-26
Факс: (044) 538-01-27