

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

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

1(15)-2016

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ



НИРКИ

www.mif-ua.com

*В том, что не изведal,
таятся сокровища*

1 ⁽¹⁵⁾ 2016

ПОЧКИ. НИРКИ





ПОДПИСКА — 2016

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
СЛАБЫМ
О ПАМЯТЯХ

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, PИЦ (Science Index),
Google Scholar, «Джерело»,
Academic Resource Index (Research Bible)

1 (15) • 2016

ПОЧКИ НИРКИ

Мультидисциплінарний спеціалізований
науково-практичний журнал

№ 1 (15), 2016

ISSN 2307-1257

Передплатний індекс 68277

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



Співзасновники:

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

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
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 17.02.2016 р., протокол № 2

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 14,88.
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

Друкарня «Астро».
Адреса виробництва: вул. Золочевська, 1, м. Харків, 61177
Адреса реєстрації: вул. Артема, 63а, м. Донецьк, 83001
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2047 від 24.12.2004 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)
Unger C. (Німеччина)

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

© НМАПО імені П.Л. Шупика, 2016
© Іванов Д.Д., 2016
© Заславський О.Ю., 2016

ЗМІСТ

CONTENTS

Сторінка редактора 5

Editor's Page 5

ЮБІЛЕЇ

JUBILEES

Любомиру Пирогу — 85 років! 6

Lubomyr Pyrih is 85 Years! 6

ЗАПРОШЕНІ СТАТТІ

GUEST ARTICLES

*Guido Grassi*Перегрузка симпатического отдела нервной системы при артериальной гипертензии: актуальные вопросы клиники и лечения 9
Комментарий специалиста 15*Guido Grassi*Sympathetic Overdrive in Hypertension: Clinical and Therapeutic Relevance 9
Expert's Comment 15

ТЕМА НОМЕРУ

COVER STORY

Иванов Д.Д.

Центральная гемодинамика и препараты выбора в коррекции гипертензии при хронической болезни почек 16

Ivanov D.D.

Central Hemodynamics and Drugs of Choice for the Correction of Hypertension in Chronic Kidney Disease 16

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

ORIGINAL ARTICLES

Кравчук А.В., Никитенко О.П., Сірман В.М., Кузнецова К.С., Романів Л.В., Гоженко А.І.

Патофізіологічні та методологічні аспекти визначення функціонального ниркового резерву в клінічній нефрології 22

Kravchuk A.V., Nykytenko O.P., Sirman V.M., Kuznietsova K.S., Romaniv L.V., Hozhenko A.I.

Pathophysiological and Methodological Aspects of Determining Renal Functional Reserve in Clinical Nephrology 22

Думанський Ю.В., Синяченко О.В., Столярова О.Ю., Степко В.А., Егудина Е.Д.

Почечные аспекты рака легких 28

Dumanskyi Yu.V., Syniachenko O.V., Stoliarova O.Yu., Stepko V.A., Yehudyna Ye.D.

Kidney Aspects of the Lung Cancer 28

НАСТАНОВИ

GUIDELINES

National Clinical Guideline Centre.

Ведення анемії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. — Лондон (Великобританія): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). — 3 червня 2015 року. — 43 с. (NICE керівництво, № 8) 32

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) 32

Стандарты медицинской помощи

при сахарном диабете, 2016 (выдержки из рекомендаций Американской диабетической ассоциации, 2016) 43

Standards of Medical Care in Diabetes

(Extracts from American Diabetes Association Guidelines, 2016) 43

Керівництва консорціуму з впровадження клінічної фармакогенетики (CPIC) для генотипу CYP3A5 та дозування такролімусу 57

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing 57

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПРАКТИКУМ

PHARMACOLOGY WORKSHOP

Уроантисептики или антибиотики в лечении неосложненных инфекций мочевых путей? 62

Urinary Antiseptics or Antibiotics in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections? 62

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

LOOKING AT THE PROBLEM

Лисянська О.Ю.

Гипоксия — ведущий фактор прогрессирования хронической болезни почек 64

Lysiaska O.Yu.

Hypoxia — a Leading Factor of Chronic Kidney Disease Progression 64

Савицька Л.М.

Сечова кислота і її роль у прогресуванні ХХН: чи достатньо ми знаємо? 67

Savytska L.M.

Uric Acid and its Role in the Progression of Chronic Kidney Disease: Do We Know Enough? 67

<i>Скалій Н.М.</i> Медикаментозна корекція діабетичної нефропатії на стадії гіперфільтрації	71
---	----

ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

Актуальні питання нефрології у фокусі VII Міжнародного медичного форуму	74
--	----

ФАРМАКОТЕРАПІЯ В УРОЛОГІЇ Й НЕФРОЛОГІЇ

<i>Іванов Д., Абрамов-Соммарива Д., Мориц К., Эскеттер Г., Костыненко Т., Мартынюк Л., Колесник Н., Курт Г. Naber</i> Открытое неконтролируемое многоцентровое интервенционное исследование безопасности и эффективности Канефрона® Н в лечении неосложненных инфекций мочевых путей	77
--	----

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

<i>Дядик О.О., Некрасова Л.Г., Таран О.І., Сіроштанова І.О., Комінко Л.В.</i> Гострий гломерулонефрит: особливості перебігу та патоморфологічної картини (власне спостереження)	89
Коментарий специалиста	95

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

<i>Мельник А.А.</i> Применение фармакогенотипирования и дозирование некоторых препаратов в урологии и нефрологии	96
---	----

АРХІВ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

<i>Бабенко З.В.</i> Гипомагниемия при хронической болезни почек 5-й стадии	105
--	-----

ДАЙДЖЕСТ

Медицинские новости Medscape. Новости конференций	107
---	-----

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

Симпозиум № 209 «Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете. Диабетическая болезнь почек, 2016»	116
Симпозиум № 210 «Фармакогенетика та дозування препаратів в нефрології. Такролімус»	119

ДЛЯ НАШИХ ПАЦИЕНТІВ

Как бороться с избыточным весом?	122
--	-----

АНОНСИ

Клінічні випадки в нефрології. Як практичні заняття допомагають лікарям засвоїти новий теоретичний матеріал	123
---	-----

Медицинская книга	125
Анкета читателя	128

<i>Skaliy N.M.</i> Drug Treatment of Diabetic Nephropathy on Hyperfiltration Stage	71
--	----

OFFICIAL INFORMATION

Current Issues of Nephrology in the Focus of VII International Medical Forum	74
---	----

PHARMACOTHERAPY IN UROLOGY AND NEPHROLOGY

<i>Ivanov D., Abramov-Sommariva D., Moritz K., Eskötter H., Kostynenko T., Martyniuk L., Kolesnik N., Kurt G. Naber</i> An Open Label, Non-Controlled, Multicentre, Inter- ventional Trial to Investigate the Safety and Efficacy of Canephron® N in the Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections	77
---	----

CLINICAL OBSERVATION

<i>Diadyk O.O., Nekrasova L.H., Taran O.I., Siroshstanova I.O., Kominko L.V.</i> Acute Glomerulonephritis: Clinical and Pathologic Features (Case Report)	89
Expert's Comment	95

TO HELP THE PRACTITIONER

<i>Melnik A.A.</i> Use of Pharmacogenotyping and Dosage of Certain Drugs in the Urology and Nephrology	96
---	----

ARCHIVES OF CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Babenko Z.V.</i> Hypomagnesemia in Chronic Kidney Disease Stage 5	105
--	-----

DIGEST

Medscape Medical News. Conference News	107
--	-----

POSTGRADUATE EDUCATION

Symposium № 209 «Standards of Medical Care in Diabetes Mellitus. Diabetic Kidney Disease 2016»	116
Symposium № 210 «Pharmacogenetics and Drug Dosage in Nephrology. Tacrolimus»	119

FOR OUR PATIENTS

How to Deal with Overweight?	122
------------------------------------	-----

ANNOUNCEMENTS

Clinical Cases in Nephrology. How Practical Training Helps Doctors to Learn New Theoretical Material	123
--	-----

Medical Book	125
Reader's Questionnaire	128

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Слоган этого номера — «В том, что не изведал, таятся сокровища!»

Вот к нему притча.

Когда Насреддину исполнилось сто лет, он праздновал свой юбилей. У него спросили:

— Если бы вы могли прожить жизнь заново, совершили бы вы снова те же ошибки?

Насреддин ответил:

— Конечно, я бы совершил те же ошибки и, кроме того, множество других, которые у меня не было возможности совершить. Это единственное, что я хотел бы изменить в своей жизни. Меня мучает мысль о том, что я, возможно, мог бы обрести, если бы я совершил эти ошибки!

Ему казалось, что все, что он сделал, ничего не принесло, а в том, что он не изведал, таятся сокровища.

С уважением, Д. Иванов



ЛЮБОМИРУ ПИРОГУ — 85 РОКІВ!

Ми знаємо його багато років, хто більше, хто менше, але й сьогодні він у наших очах, як і в минулі роки, — шляхетна людина з відчутним випромінюванням великої внутрішньої енергії, гідності, інтелекту та доброти. Академік Л. Пиріг є гідним представником когорти особливих лікарів України. Крім найвищого професіоналізму, йому притаманні особлива громадянська позиція, особливе ставлення до людей, не тільки хворих, і особливе становище в суспільстві. Він користується повагою й любов'ю серед населення України.

Усі роки життя він не покладаючи рук працював на ниві клінічної та теоретичної медицини. Епоха сприяла розвиткові й виявленню його потенціалу громадянина, організатора громадського життя медиків. Він сам був будівничим своєї долі.

У шкільному віці він прийняв рішення стати лікарем — і став ним. Після закінчення з відзнакою Львівського медичного інституту доля визначила йому шлях від практичної клінічної роботи до наукових спостережень, їх аналізу та узагальнень. З його ім'ям, як першого головного нефролога МОЗ України, ініціатора створення й президента Української асоціації нефрологів, пов'язана організація нефрологічної служби в Україні. З його ініціативи та під його керівництвом проведені численні семінари, створена багата методично-інформаційна література, національний підручник та посібники з нефрології, регулярно проводилися всеукраїнські конференції. З його ж ініціативи організована перша в Україні кафедра нефрології (згодом — нефрології і нирково-замісної терапії) у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Науково-практичними пріоритетами діяльності академіка Л.А. Пирога стали: концепція клінічної еволюції гломерулонефриту, наукове обґрунтування доцільності санаторно-кліматичного лікування гломерулонефриту в умовах Південного берега Криму, застосування ренопротекторної терапії при хронічній хворобі нирок.

Багатьом дуже імponує громадянська заангажованість Любомира Пирога, успадкована, наскільки можна судити з його спогадів, від попередніх поколінь роду Пирогів. Його громадянська позиція про-



явилася не тільки в медицині — в очолюванні ним у різні часи лікарських громадських організацій, у численних медико-публіцистичних статтях, але й у його діяльності як народного депутата Верховної Ради України І скликання, виступах у пресі із загальногромадянських питань. І тут він завжди був принциповим і послідовним патріотом-українцем.

Чи не кожна людина має якісь свої захоплення, додаткові зацікавлення. Такі захоплення, з одного боку, відкривають багатства душі людини, з другого — дозволяють розуму й серцю дослідника мандрувати по

найвіддаленіших куточках багатих надбань історії та культури людства. Досить переглянути широкий спектр його публікацій із філателістичної україністики, тематику його філателістичних експозицій — і навіть важко уявити собі, наскільки глибоко треба відчувати історію, літературу й мистецтво України, наскільки треба розуміти філателістичний матеріал, щоб усе це зіставити й у такий спосіб висвітлити. Для Любомира Антоновича філателія — захоплення, але за витратою часу, за глибиною необхідних знань — це його цілеспрямована й постійна праця.

Люди дотепер довіряють йому багато справ, тому що знають його працездатність, знають його високе почуття обов'язку як Лікаря, як Громадянина, як Людини. І тому з усією впевненістю можна сказати, що підсумок діяльності академіка Любомира Антоновича Пирога на 2016 рік далеко не остаточний і ми чекатимемо на нові й численні його звершення.

Вельмишановний і дорогий Любомире Антоновичу!

Ми, заснована Вами кафедра нефрології і нирково-замісної терапії, Ваші учні, Ваші послідовники, Ваші прихильники, щиро раді з того, що нам випало говорити й радитись не зі слабим про силу, не зі сліпим про світло, не з безсоромним про побожність, не з розбійником про мир. Ви один з тих, хто «...покликаний створити нову касту «луччих людей» — єдиний маяк у божевільнім хаосі нинішнього дня...». З днем народження! Довгих продуктивних літ на радість Вам і тим, хто Вас оточує!

Ваша кафедра ■

Моксогама®

Moxonidine

**ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ,
особливо при виборі додаткового засобу
для комбінованої терапії¹**

- Зменшує вираженість мікроальбумінурії²
- Позитивний вплив на вуглеводний обмін^{3,4}
- Варіабельність дозування⁵



МОКСОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії. **Склад:** 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання:** артеріальна гіпертензія. **Побічні ефекти.** Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, неприємність. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія. З боку органів зору та лабіринту: дзвін у вухах. З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк. З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія). З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у шні. **Психічні порушення:** безсоння; знервованість. **Загальні порушення:** астенія; набряк. Р. н. № UA/6103/01/01, UA/6103/01/02, UA/6103/01/03. Інформація про лікарський засіб. Рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними й фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Джерела: 1. Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Moxonidine: a review of indications for use in essential hypertension. *Adis International Limited, Auckland, New Zealand* 2007. 2. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombotic modulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1998 Oct; 12: 463-7. 3. Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19-25. 4. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // *J Hypertens. Suppl.* 1999; 17. 5. Інструкція для медичного застосування препарату.

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



УДК 616.12-008.331.1:616.839.1-071-08

Guido Grassi

Clinica Medica, University of Milano-Bicocca, Milano, Italy

ПЕРЕГРУЗКА СИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

SYMPATHETIC OVERDRIVE IN HYPERTENSION: CLINICAL AND THERAPEUTIC RELEVANCE

В последнее время возобновился интерес к вопросу о роли симпатического отдела нервной системы при артериальной гипертензии. Причинами тому послужили: 1) результаты исследований, показывающие, что нарушения со стороны симпатического отдела нервной системы могут оказывать влияние на развитие и прогрессирование поражений в органах-мишенях; 2) разработки новых терапевтических подходов, направленных на нормализацию артериального давления; 3) данные о том, что активация симпатической нервной системы оказывает негативное прогностическое влияние на заболеваемость и смертность от различных сердечно-сосудистых заболеваний. Это подчеркивает важность модуляции симпатической активации в качестве целевого показателя немедикаментозных методов, а также фармакотерапии, направленной на снижение высоких цифр артериального давления. Тем не менее по-прежнему имеется недостаточное количество данных. Для определения роли генетических факторов, отношения между функцией симпатической нервной системы и поражениями органов-мишеней, а также влияния комбинированной фармакотерапии на функции симпатической нервной системы и ее корреляции с мероприятиями по контролю артериального давления необходимо провести дальнейшие исследования.

Предпосылки

Возобновление интереса со стороны исследователей и клиницистов к роли симпатической нервной системы при артериальной гипертензии и ее актуальность в качестве мишени немедикаментозных методов и фармакологической терапии основывается на целом ряде причин. Во-первых, результаты последних исследований показывают, что нарушения симпатической иннервации приводят к развитию и прогрессированию поражения органов-мишеней, независимо от повышения артериального давления [1, 2]. Во-вторых, разработаны новые терапевтические подходы для лечения и контроля высокого артериального давления в условиях высокого риска его развития, например при резистентной артериальной гипертензии, а именно: стимуляция каротидных барорецепторов и радиочастотная абляция почечного нерва [2]. И наконец, имеются данные о том, что при целом ряде основных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как застойная сердечная недостаточ-

Recently, there has been renewed interest in the role of the sympathetic nervous system in hypertension for several reasons: 1) findings that sympathetic abnormalities can influence the development and progression of target organ damage; 2) the development of new therapeutic approaches for the control of blood pressure; and 3) findings that sympathetic activation has an adverse prognostic effect in terms of morbidity and mortality on a variety of cardiovascular diseases. This underlines the importance of the modulation of sympathetic activation as a goal for non-pharmacological as well as pharmacological interventions aimed at lowering elevated blood pressure values. Data, however, remain scarce and further research is required to define the role of genetic factors, the relationship between sympathetic function and target organ damage, and the effects of combination drug treatments on sympathetic neural function and its relationship with blood pressure control.

Background

The renewed interest of investigators and clinicians the role of the sympathetic nervous system in hypertension and its relevance as a target for non-pharmacological as well as pharmacological interventions comes from a number of sources. First, the recent finding that sympathetic abnormalities favor the development and progression of target organ damage, independently from blood pressure overload [1, 2]. Second, the availability of new therapeutic approaches for the treatment and control of high blood pressure in high-risk conditions such as resistant hypertension, i.e., carotid baroreceptor stimulation and renal nerve radiofrequency ablation [2]. Finally, there is the finding that, in a variety of major cardiovascular diseases, such as congestive

ность, инсульт, инфаркт миокарда и почечная недостаточность, которые патогенетически связаны с развитием артериальной гипертензии, активация симпатической нервной системы имеет независимое неблагоприятное прогностическое значение в плане заболеваемости и смертности [3–7].

В совокупности эти данные подчеркивают важность модулирования активации симпатической нервной системы с целью как немедикаментозной, так и медикаментозной терапии, направленной на снижение высоких цифр артериального давления.

Активация симпатической нервной системы при артериальной гипертензии

Состояния, при которых развивается эссенциальная гипертензия, как было доказано, характеризуются не только нарушением тонуса парасимпатической, но и выраженным гипертонусом симпатической нервной системы, что проявляется повышением частоты сердечных сокращений в покое [1]. Симпатическая активация приводит к развитию этих гемодинамических изменений вследствие своих известных положительных хронотропных эффектов, которые свойственны главному адренергическому нейромедиатору норадреналину [1]. На раннем этапе развития гипертонического криза, при пограничной артериальной гипертензии, вероятнее всего, задействованы оба этих нейрогенных нарушения [2]. Тем не менее, если выраженность вагусной дисфункции при клинических состояниях, характеризующихся более тяжелым увеличением артериального давления, остается стабильной, то активация симпатической нервной системы постепенно усиливается, что вызывает более тяжелую степень гипертензивных состояний [8]. Это было доказано, в частности, с помощью прямых методов исследования функций симпатической нервной системы человека, таких как клиническая микронейрография, которая, непосредственно с помощью записи эфферентного постганглионарного симпатического нейронного разряда в малоберцовом или плечевом нерве человека, позволяет преодолевать известные ограничения анализа плазменного адренергического маркера норадреналина [2].

Вышеупомянутая симпатическая дисрегуляция была продемонстрирована на различных стадиях гипертонической болезни (легкой, умеренной и тяжелой), при артериальной гипертензии у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста, артериальной гипертензии «белого халата», латентной гипертензии и артериальной гипертензии, вызванной беременностью [1, 2]. Недавно были задокументированы и другие клинические состояния, которые ассоциировались с гиперактивностью симпатического отдела нервной системы. Они включают в себя гипертензию во время сна и бодрствования, гипертензию, осложненную синдромом апноэ сна, метаболическим синдромом или почечной недостаточностью, и истинную резистентную гипертензию [1, 2, 9]. Наконец, следует отметить, что: 1) вторичные формы артериальной гипертензии, такие как реноваскулярная гипертензия, вероятно, не связаны с симпатической активацией; 2) механизмы, ответственные за развитие артериальной гипертензии, обусловленной

heart failure, stroke, myocardial infarction and renal failure-related hypertension, sympathetic activation has an independent adverse prognostic relevance in terms of both morbidity and mortality [3–7].

Taken together, these findings underscore the importance of the modulation of sympathetic activation as a goal for non-pharmacological as well as pharmacological interventions aimed at lowering elevated blood pressure values.

Sympathetic activation in hypertension

Essential hypertensive states have been shown to be characterized not only by an impaired parasympathetic tone but also by marked sympathetic overdrive, with a resulting increase in resting heart rate values [1]. The sympathetic activation contributes to this haemodynamic alteration, due to the well-known positive chronotropic effects of the main adrenergic neurotransmitter, norepinephrine [1]. The two neurogenic abnormalities appear to be already present in the pre-hypertensive stage or in borderline hypertension [2]. However, while vagal dysfunction remains stable in magnitude in clinical conditions characterized by more severe increases in blood pressure, sympathetic activation undergoes a progressive potentiation as the severity of the hypertensive state increases [8]. This has been shown particularly via direct approaches to investigate human sympathetic function, such as clinical microneurography, which, by directly recording efferent postganglionic sympathetic neural discharge in the peroneal or brachial nerve in man, allows the well-known limitations of plasma norepinephrine assay as an adrenergic marker to be overcome [2].

The above-mentioned sympathetic dysregulation has been shown in the different stages of hypertension (mild, moderate, severe), in hypertensive forms of young, middle-aged and elderly patients, in white-coat hypertension, masked hypertension and pregnancy-induced high blood pressure [1, 2]. Recently, other clinical conditions found to be associated with sympathetic overactivity have been documented. They include dipping or non-dipping hypertension, hypertension complicated by sleep apnoea, metabolic syndrome or renal failure, and true resistant hypertension [1, 2, 9]. Finally, it should be mentioned that: 1) secondary forms of hypertension, such as renovascular hypertension, do not appear to be associated with sympathetic activation, and 2) the mechanisms responsible for the hypertension-related

адренергическим перенапряжением, возможно, являются комплексными, включая изменения в нейрогенной, рефлекторной, а также метаболической модуляции тонуса симпатической нервной системы [1, 2].

Клиническая значимость артериальной гипертензии, связанной с симпатической гиперактивностью

В настоящее время известны прямые и косвенные доказательства того, что состояния, связанные с симпатической активацией, приводят к развитию сердечных и сосудистых изменений, тем самым вызывая повышение заболеваемости и смертности в случаях нелеченой артериальной гипертензии [1, 2]. Что касается изменений со стороны сердца, есть доказательства того, что повышенный тонус симпатической нервной системы, воздействующей на сердце, определяется у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка или даже с диастолической дисфункцией левого желудочка; это подтверждает концепцию о том, что кроме уровня артериального давления крайне важную роль в определении структурных и функциональных изменений миокарда, которые имеют место при различных клинических гипертонических состояниях, играют и другие факторы [10, 11]. Также было доказано, что симпатическая активация участвует в развитии и прогрессировании ремоделирования сосудов, эндотелиальной дисфункции, а также в повышении артериального тонуса, которые обуславливают развитие гипертонических состояний [12, 13]. Наконец, в исследованиях последних лет доказано, что как метаболические нарушения, так и заболевания почек, проявляющиеся артериальной гипертензией не только на поздних, но и на более ранних стадиях, действительно связаны с изменениями в симпатической нервной системе, которые, вероятно, потенцируют адренергическую перегрузку, встречающуюся уже при неосложненной артериальной гипертензии [14, 15].

Торможение активности симпатического отдела нервной системы как мишень гипотензивной терапии

Как показано в табл. 1, уменьшение симпатического тонуса, воздействующего на сердечно-сосудистую систему, может вызывать целый ряд благоприятных сердечно-сосудистых и кардиометаболических эффектов. Самыми актуальными из них с клинической точки зрения являются: 1) равномерный контроль артериального давления в течение суток; 2) уменьшение диапазона колебания артериального давления в течение суток; 3) регрессирование поражений органов-мишеней; 4) улучшение метаболических нарушений, связанных с гипертонией. С другой стороны, симпатомиметики оказывают совершенно противоположное действие на сердечно-сосудистую и кардиометаболическую системы (табл. 1); они прямо или косвенно: 1) уменьшают равномерный контроль артериального давления в течение суток; 2) повышают диапазон колебания артериального давления в течение суток; 3) нивелируют регрессирование сердечных поражений; 4) ухудшают метаболические нарушения, связанные с гипертонией.

adrenergic overdrive appear to be complex, including alterations in the neurogenic, reflex as well as metabolic modulation of the sympathetic tone [1, 2].

Clinical relevance of the hypertension-related sympathetic overactivity

Direct and indirect evidence is now available that a state of sympathetic activation promotes cardiac and vascular alterations, thus contributing to the elevated morbidity and mortality described in untreated hypertension [1, 2]. As far as cardiac alterations are concerned, there is evidence that a heightened cardiac sympathetic drive is detected in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy or even with left ventricular diastolic dysfunction, underlining the concept that factors other than blood pressure elevation are of key importance for determining the myocardial structural and functional alterations detectable in the clinical course of the hypertensive state [10, 11]. In addition, sympathetic activation has been shown to participate in the development and progression of vascular remodelling, endothelial dysfunction as well as in the increase in arterial stiffening reported in the hypertensive state [12, 13]. Finally, recent studies show that both the metabolic and renal abnormalities which characterize not only advanced but also earlier stages of hypertension are indeed associated with sympathetic alterations, which appear to potentiate the adrenergic overdrive already seen in uncomplicated hypertension [14, 15].

Sympathoinhibition as a goal of antihypertensive drug treatment

As illustrated in Table 1, a reduction in sympathetic cardiovascular drive may trigger a series of favorable cardiovascular and cardiometabolic consequences. Those more relevant from a clinical view point include: 1) a homogeneous blood pressure control during a 24-hour period, 2) a reduction in 24-hour blood pressure variability, 3) a regression of target organ damage, and 4) an improvement of the metabolic abnormalities associated with hypertension. Conversely, of a totally opposite nature are the cardiovascular and cardiometabolic consequences of sympathoexcitatory drugs (Table 1), which favor, again directly or indirectly, 1) a lesser homogeneous blood pressure control, 2) a greater blood pressure variability, and 3) reduced cardiac organ damage regression as well as a worsening of the metabolic abnormalities associated with hypertension.

Таблица 1. Гемодинамические и метаболические эффекты антигипертензивных препаратов в соответствии с их действием на симпатическую нервную систему

	Симпатоблокаторы	Симпатомиметики
Частота сердечных сокращений и кислородное повреждение миокарда	Понижают	Повышают
Сопrotивление коронарных сосудов	Понижают	Повышают
Диапазон колебания артериального давления	Понижают	Повышают
Инсулинорезистентность	Понижают	Повышают
Гипертрофия левого желудочка и ремодуляция сосудов	Понижают	Не влияют
Сердечно-сосудистая проекция	Повышают	Понижают

Table 1. Hemodynamic and metabolic effects of antihypertensive drugs according to their sympathetic action

	Sympathoinhibitory drugs	Sympathoexcitatory drugs
Heart rate and myocardial oxygen demand	Decrease	Increase
Coronary vascular resistance	Decrease	Increase
Blood pressure variability	Decrease	Increase
Insulin resistance	Decrease	Increase
Left ventricular hypertrophy and vascular remodelling	Decrease	No change
Cardiac and vascular protection	Increase	Decrease

Симпатические эффекты немедикаментозной и медикаментозной терапии

Что касается немедикаментозных методов, имеются неопровержимые доказательства воздействия на симпатическую систему низкокалорийной диеты и программы выполнения регулярных физических упражнений [16, 17]. Поскольку обе процедуры оказывают четко выраженное влияние в плане снижения артериального давления, величина которого часто связана со степенью симпатической блокады, была выдвинута гипотеза о том, что действие этих двух антигипертензивных методов обусловлено их симпатоблокирующими эффектами [16, 17]. И наоборот, длительная диета с низким содержанием натрия, как сообщалось, приводит к увеличению уже повышенного адренергического тонуса [16, 17]. Это, вероятно, связано с тем, что диета с низким содержанием натрия вызывает гиперинсулинемию и активирует ренин-ангиотензиновую систему, т.е. два эффекта, которые способствуют возбуждению симпатической нервной системы и оказывают влияние на барорефлекторный контроль со стороны как вагального, так и симпатического тонуса [1, 2]. Недавно были успешно разработаны две инвазивные процедуры: имплантация устройства, способного стимулировать каротидные барорецепторы (а следовательно, ингибировать активность симпатической нервной системы и повышать барорефлекторный контроль вагального тонуса, воздействующего на сердце), и денервация почечного симпатического нерва через катетер, размещенный в почечной артерии и подключенный к радиочастотному генератору. Обе эти процедуры находятся на стадии клинических исследований с целью изучения их гипотензивного эффекта, который, вероятно, связан с уменьшением симпатического тонуса [18, 19].

Что касается влияния гипотензивных препаратов на сердечно-сосудистую вегетативную функцию, имеются доказательства того, что, как показано в табл. 2, некоторые фармакологические классы антигипертензивных препаратов (например, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ан-

Sympathetic effects of non-pharmacological and pharmacological interventions

As far as non-pharmacological interventions are concerned, there is overwhelming evidence demonstrating the sympathomodulatory effects of low-calorie dietary interventions and regular physical exercise programs [16, 17]. Since both procedures trigger clear-cut blood pressure-lowering effects of a magnitude often related to the degree of the sympathoinhibition, the hypothesis has been advanced that the antihypertensive effects of the two interventions are related to their sympathoinhibitory effects [16, 17]. Conversely, an enhancement of the already elevated adrenergic drive has been reported during a long-term and marked low sodium diet [16, 17]. This is presumably related to the fact that marked dietary sodium restriction elicits hyperinsulinemia and renin-angiotensin stimulation, i.e., two effects which promote sympathoexcitation and impair baroreflex control of both vagal and sympathetic drive [1, 2]. Recently, two invasive procedures, i.e., implantation of a device capable of stimulating the carotid baroreceptor (and thus inhibiting sympathetic activity and enhancing baroreflex control of cardiac vagal drive), and renal sympathetic denervation through a catheter positioned in a renal artery and connected to a radiofrequency generator, have been successfully developed. They are both under clinical investigation to define their blood pressure-lowering effects, which may be associated with a reduction in sympathetic drive [18, 19].

As far as the effects of antihypertensive drug treatment on autonomic cardiovascular function are concerned, there is evidence that, as shown in Table 2, some pharmacologic classes of antihypertensive drugs (such as beta-blockers, angiotensin-converting enzyme

гиотензина II) могут оказывать выраженное симпатоблокирующее действие, в то время как другие классы вообще его не оказывают (антагонисты кальция длительного действия) или даже усиливают адренергический тонус в отношении сердечно-сосудистой системы (диуретики, антагонисты кальция короткого действия) [16, 20–22]. В настоящее время имеется недостаточное количество информации о действиях различных комбинаций антигипертензивных препаратов на функцию вегетативной нервной системы, воздействующей на сердечно-сосудистую систему, и вся она основывается на косвенных и, таким образом, менее чувствительных маркерах тонуса симпатической нервной системы, таких как плазменная концентрация норадреналина.

Выводы

Еще предстоит определить целый ряд вопросов, связанных с ролью симпатической нервной системы при артериальной гипертензии:

- роль генетических факторов в перегрузке симпатической нервной системы, обусловленной гипертензией;
- отношения между различными показателями функции симпатической нервной системы и новыми маркерами повреждения органов-мишеней/артериальной дисфункции;
- воздействие комбинированной лекарственной терапии на функции симпатической нервной системы и ее возможная связь с контролем артериального давления.

inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor blockers) may elicit profound sympathoinhibitory effects, while other classes may leave unchanged (long-acting calcium antagonists), or even further increase (diuretics, short-acting calcium antagonists), the adrenergic cardiovascular drive [16, 20–22]. Information on the effects of different antihypertensive drug combinations on autonomic cardiovascular function is scarce at present and mainly based on indirect, and thus less sensitive, markers of sympathetic drive such as plasma norepinephrine.

Conclusions

A number of issues related to the role of the sympathetic nervous system in hypertension remain to be defined:

- the role of genetic factors in hypertension-related sympathetic overdrive;
- the relationship between the various indices of sympathetic function and the novel markers of target organ damage/arterial dysfunction;
- the effects of combination drug treatment on sympathetic neural function and its possible relationship with blood pressure control.

Таблица 2. Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на периферическую симпатическую нервную систему и на симпатическую нервную систему, воздействующую на сердце

Класс препаратов	Влияние на периферическую симпатическую нервную систему	Влияние на симпатическую нервную систему, действующую на сердце
Симпатолитики центрального действия	Выраженное понижение функции	Понижение функции
α -блокаторы	Выраженное понижение функции	Без изменений
Тиазидные диуретики	Выраженное повышение функции	Без изменений
Антиминералокортикоидные препараты	Понижение функции	Без изменений
β -блокаторы	Понижение функции	Выраженное понижение функции
Антагонисты кальция короткого действия	Выраженное повышение функции	Выраженное повышение функции
Антагонисты кальция длительного действия	Понижение функции, без изменений	Без изменений, повышают функции
ИАПФ	Понижение функции, без изменений	Без изменений
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Понижение функции, без изменений	Без изменений

Table 2. Effects of different antihypertensive drug classes on peripheral and cardiac sympathetic drive

Drug class	Effects on peripheral sympathetic nervous system	Effects on cardiac sympathetic nervous system
Central sympatholytics	Marked reduction	Reduction
α -blockers	Marked reduction	No change
Thiazide diuretics	Marked increase	No change
Anti-aldosterone agents	Reduction	No change
β -blockers	Reduction	Marked reduction
Short-acting calcium antagonists	Marked increase	Marked increase
Long-acting calcium antagonists	Reduction, no change	No change, increase
ACEI	Reduction, no change	No change
Angiotensin II receptor blockers	Reduction, no change	No change

Список литературы References

- Mancia G., Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension // *Circ. Res.* 2014, May 23; 114(11): 1804-14.
- Grassi G., Mark A., Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension // *Circ. Res.* 2015, Mar 13; 116(6): 976-90.
- Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T., Garberg V., Lura D., Francis G.S., Simon A.B., Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* 1984, Sep 27; 311(13): 819-23.
- Brunner-La Rocca H.P., Esler M.D., Jennings G.L., Kaye D.M. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure // *Eur. Heart J.* 2001 Jul; 22(13): 1136-43.
- Sander D., Winbeck K., Klingelhöfer J., Etgen T., Conrad B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke // *Neurology.* 2001, Sep 11; 57(5): 833-8.
- Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S., Cutrupi S., Benedetto F.A., Tripepi G., Bonanno G., Rapisarda F., Fatuzzo P., Seminara G., Cataliotti A., Stancanelli B., Malatino L.S. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease // *Circulation.* 2002, Mar 19; 105(11): 1354-9.
- Barretto A.C., Santos A.C., Munhoz R., Rondon M.U., Franco F.G., Trombetta I.C., Roveda F., de Matos L.N., Braga A.M., Middlekauff H.R., Negrão C.E. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients // *Int. J. Cardiol.* 2009, Jul 10; 135(3): 302-7.
- Grassi G., Cattaneo B.M., Seravalle G., Lanfranchi A., Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension // *Hypertension.* 1998 Jan; 31(1): 68-72.
- Grassi G., Seravalle G., Brambilla G., Pini C., Alimento M., Facchetti R., Spaziani D., Cuspidi C., Mancia G. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension // *Int. J. Cardiol.* 2014, Dec 20; 177(3): 1020-5.
- Burns J., Sivananthan M.L., Ball S.G., Mackintosh A.E., Mary D.A., Greenwood J.P. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance determined left ventricular mass in essential hypertension // *Circulation.* 2007, Apr 17; 115(15): 1999-2005.
- Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F., Dell'Oro R., Arenare F., Spaziani D., Mancia G. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular diastolic dysfunction // *Hypertension.* 2009 Feb; 53(2): 205-9.
- Laurent S., Safar M.E. Large artery damage: measurement and clinical importance // *Mancia G., Grassi G., Redon J. (eds). Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. CRC Press (London), 2014: p191-201.*
- Heagerty A.M., Withers S.B., Izzard A.S., Greenstein A.S., Aghamohammadzadeh R. Small artery structure and function in hypertension // *Mancia G., Grassi G., Redon J. (eds). Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. CRC Press (London), 2014: 203-210.*
- Esler M., Straznicki N., Eikelis N., Masuo K., Lambert G., Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension // *Hypertension.* 2006 Nov; 48(5): 787-96.
- Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Arenare F., Volpe M., Furiani S., Dell'Oro R., Mancia G. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure // *Hypertension.* 2011 Apr; 57(4): 846-51.
- Grassi G. Counteracting the sympathetic nervous system in hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004 Sep; 13(5): 513-9.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* 2013 Jul; 31(7): 1281-357.
- Bisognano J.D., Bakris G., Nadim M.K., Sanchez L., Kroon A.A., Schafer J., de Leeuw P.W., Sica D.A. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011, Aug 9; 58(7): 765-73.
- Grassi G., Seravalle G., Brambilla G., Trabattini D., Cuspidi C., Corso R., Pieruzzi F., Genovesi S., Stella A., Facchetti R., Spaziani D., Bartorelli A., Mancia G. Blood pressure responses to renal denervation precede and are independent of the sympathetic and baroreflex effects // *Hypertension.* 2015 Jun; 65(6): 1209-16.
- Sica D. Centrally acting antihypertensive agents: an update // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2007 May; 9(5): 399-405.
- Wray D.W., Supiano M.A. Impact of aldosterone receptor blockade compared with thiazide therapy on sympathetic nervous system function in geriatric hypertension // *Hypertension.* 2010 May; 55(5): 1217-23.
- Neumann J., Ligtenberg G., Oey L., Koormans H.A., Blankestijn P. Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004 Nov; 15(11): 2902-7.

Согласие автора на публикацию в журнале «Почки» получено 24.12.15

Перевод с англ. П. Огилько

Оригинал статьи опубликован в e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice, 24 Nov 2015, Vol. 13, № 36 ■

Комментарий специалиста



Иванов Д.Д., профессор

Статья Guido Grassi (университет Milano-Vicosa, Милан) вызвала интерес редакции в связи с ренессансом роли доминирования гиперактивности симпатической системы в развитии и прогрессирувании заболеваний почек. Акцент на состоянии симпатической системы тем более интересен, что автор является сотрудником ведущего университета (клиническая база госпиталя г. Монза). Не останавливаясь на вопросах патогенеза, хотелось бы еще раз вернуться к современной терапии.

Как следует из табл. 2 цитируемой статьи, лишь блокаторы РААС (ИАПФ/БРА и не приведенный в таблице прямой ингибитор ренина, а также блокаторы минералокортикоидных рецепторов) понижают функцию симпатической системы, негативно не влияя на сердце. Эти препараты принято называть ренопротекторными, так как с доказательной точки зрения лишь они способствуют увеличению сроков до начала почечнозаместительной терапии при ХБП.

Вместе с тем существуют по крайней мере два фактора, которые заставляют расширять спектр назначаемых препаратов, снижающих гиперактивность симпатической системы. Первый — это необходимость комбинированной терапии артериальной гипертензии при ХБП, которая возрастает по мере снижения СКФ. Второй — высокая вероятность необходимости отмены блокаторов РААС

при ХБП 4–5-й стадий в связи с их способностью снижать СКФ.

В связи с этим возникает вопрос: что использовать в дополнение или чем заменить блокаторы РААС при прогрессирующей утрате функций почек? Ответ опять-таки в табл. 2 цитируемого автора: симпатолитики, бета-блокаторы (практически только небиволол из-за его свойства снижать центральное АД) и блокаторы кальциевых каналов длительного действия (а правильнее — низковольтных рецепторов), из которых в Украине в наличии только лерканидипин. О современных симпатолитиках мы пишем практически в каждом номере журнала: это блокатор имидазолиновых рецепторов — Моксогамма (0,2, 0,3 и 0,4 мг моксонидина).

Таким образом, наличие и формирование доказательной базы позволяют рекомендовать формулу использования блокаторов гиперактивности симпатической системы, в той или иной мере обладающих ренопротекторным эффектом: БРИМОНЕЛ — БР(А) И(АПФ) МО(ксонидин) НЕ(биволол) Л(ерканидипин). Их комбинация не рекомендуется для широкой практики и с осторожностью применяется в нефрологии при СКФ более 60 мл/мин. Комбинация ИАПФ и БРА, очевидно, на сегодняшний день является: 1) патогенетически обоснованной; 2) клинически эффективной и 3) достоверно снижающей смертность при ХБП. ■

УДК 615.015.154-616.16-616.61



ИВАНОВ Д.Д.

Зав. кафедрой нефрологии и ПЗТ НМАПО имени П.А. Шупика, г. Киев

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА И ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Резюме. Представлены физиология, патофизиология и практические вопросы роли и взаимосвязи центрального артериального давления, аугментационного индекса, жесткости сосудистой стенки и артериального давления на плече. Показана роль фармакологического подхода в снижении центрального давления и повышении выживаемости пациентов с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: центральное артериальное давление, аугментационный индекс, жесткость артерий, центральное пульсовое давление, кардиоваскулярная смертность.

Артериальное давление (АД), измеряемое сфигмоманометром на плечевой артерии, принято считать важным предиктором сердечно-сосудистого риска в будущем. Тем не менее систолическое давление меняется на протяжении артериального русла таким образом, что давление в аорте ниже, чем соответствующие значения плечевого и бедренного измерений. При этом разница аортального и периферического АД сильно варьирует между отдельными лицами. В последние 15 лет в современной кардиологии большое внимание уделяется вопросам изучения и измерения различных показателей центрального артериального давления (ЦАД) и заставляет современного врача уверенно ориентироваться в данных показателях.

Цель настоящего обзора — помочь практическому врачу разобраться в основных показателях центральной гемодинамики и определить их значение для повседневной клинической практики. Более глубокое понимание механизмов формирования АД в центральных сосудах и на периферии необходимо для правильной оценки риска развития осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и оптимального подбора терапии для конкретного пациента.

Что такое центральное АД?

Прежде всего центральное АД — это давление в аорте и каротидных артериях. Именно это давление должен преодолеть левый желудочек (ЛЖ) для обеспечения физиологически необходимого притока крови к периферическим органам и тканям. Повышенные показатели центрального АД означают, что сердце работает с повышенной нагрузкой. Это в конечном итоге может привести к развитию сердечной недостаточности и других осложнений АГ. Из определения ясно, что центральное АД формирует также давление в кровеносных сосудах головного мозга. Если центральное давление слишком высокое, это может привести к возникновению аневризмы или инсульта. Именно поэтому центральное давление сильнее связано с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, вероятностью развития их осложнений и неблагоприятных исходов, чем традиционно измеряемое на предплечье периферическое АД [1–3].

© Иванов Д.Д., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

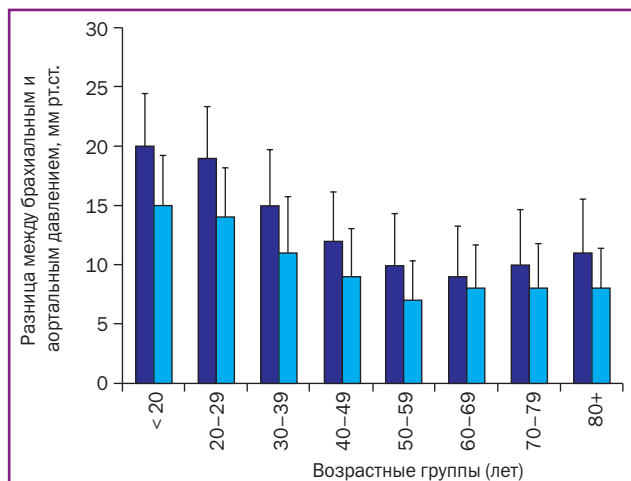


Рисунок 1. Разница между плечевым и аортальным систолическим давлением (SphygmoCor) у здоровых мужчин (синие столбики, $n = 2779$) и женщин (голубые столбики, $n = 2869$). Адаптировано из [4]

Итак, центральное давление, как правило, ниже, чем периферическое (иногда показатели отличаются достаточно существенно, например 20–30 мм рт.ст.). Особенно выражена эта разница у людей молодой возрастной группы. С годами жизни эти показатели имеют тенденцию к выравниванию (рис. 1).

Механизм формирования АД в аорте и каротидных артериях

После сокращения левого желудочка в систолу формируется так называемая исходящая (антеградная) пульсовая волна (ПВ), которая направляется из аорты к периферическим сосудам с определенной скоростью. На своем пути она встречается с различными препятствиями (например, бифуркации, стенозы). Столкновение с препятствиями приводит к образованию отраженной (ретроградной) ПВ, которая движется в обратном направлении от периферии к аорте. В норме ретроградная ПВ возвращается в аорту в раннюю диастолу. Поскольку любая волна как физическое явление является векторной (т.е. имеющей направление) величиной, в аорте происходит суммация двух разнонаправленных волн и формируется физиологическая «двугорбая» кривая АД (на рис. 2 она отображена зеленым цветом).

Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) в значительной степени зависит от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу и их эластичности. Чем эластичнее сосуд, тем медленнее распространяется и быстрее ослабевает ПВ, и наоборот — чем он жестче, ригиднее и чем меньше его радиус, тем выше СПВ. В норме СПВ в аорте равна 4–6 м/с, в менее эластичных артериях мышечного типа, в частности лучевой, — 8–12 м/с. Золотым стандартом оценки ригидности аорты считается СПВ между сонной и бедренной артериями.

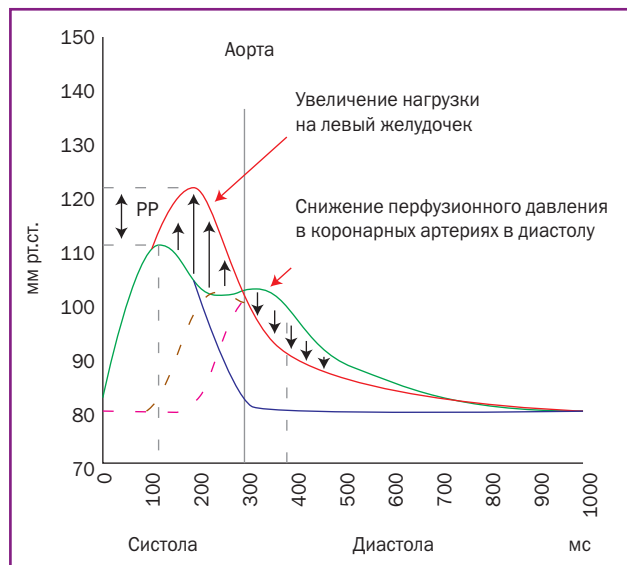


Рисунок 2. Механизмы формирования кривой АД в аорте

При увеличении жесткости артериальной стенки вследствие усиления фиброзных процессов в сосудах с физиологическим возрастом, развития атеросклеротического поражения сосудов и медиа-склероза или при гипертрофии мышечной оболочки артерий при АГ скорость распространения ПВ в обоих направлениях возрастает. В связи с этим исходящая (антеградная) ПВ быстрее достигает различных препятствий, а отраженная быстрее возвращается в аорту. Это приводит к тому, что отраженная ПВ достигает аорты раньше физиологической нормы (в систолу вместо ранней диастолы), создавая дополнительное сокращение мышечных элементов аорты. Это, в свою очередь, обуславливает прирост систолического давления в аорте (заштрихованное пространство на рис. 2 — стрелки направлены вверх) и, соответственно, снижение давления в диастолу (заштрихованное пространство на рис. 2 — стрелки направлены вниз). При этом кривая артериального давления меняет свою форму (лиловый отрезок кривой на рис. 2). Увеличение систолического давления в аорте, связанное с более ранним возвратом отраженной ПВ, получило название аугментационного давления (на рис. 2 отмечено как интервал ΔPP). Аугментация в переводе на русский означает увеличение, прирост. Теперь необходимо вспомнить о том, что диастолическое давление в аорте определяет перфузию коронарных артерий. Таким образом, «ненужный» прирост давления в аорте в систолу приводит к его снижению в диастолу с неизбежным ухудшением кровоснабжения миокарда.

На протяжении многих лет циклическая кривая АД описывалась исключительно с учетом двух конкретных точек этой кривой, а именно: самой высокой, которая отражает систолическое АД, и самой низкой, отражающей соответственно диастоличе-

ское АД. На сегодняшний день ясно, что кривая АД должна характеризоваться с учетом пульсирующей гемодинамики артерий, что приводит к определению новых показателей в эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и новых критериев оценки медикаментозной терапии. Существует предположение потенциальной связи новых показателей центральной гемодинамики с почечным кровотоком [28].

К таким новым показателям относятся центральное пульсовое АД (важнейший предиктор риска развития инсульта), центральное аугментационное давление — предиктор неблагоприятных исходов у больных с ишемической болезнью сердца независимо от пульсового АД и других маркеров риска [29] и аугментационный индекс (АИ).

Если аугментационное давление характеризует вклад отраженной ПВ в величину систолического АД, то АИ является косвенным показателем жесткости артерий и рассчитывается как: *аугментационное давление = пульсовое АД × 100 %*.

Таким образом, АИ показывает, какой процент составляет аугментационное давление от величины систолического давления в аорте. В современной ангиологии АИ рассматривают как интегральный показатель общего периферического сопротивления артерий.

Центральное САД, центральное ПАД и АИ зависят от скорости распространения пульсовой волны, амплитуды отраженной волны, точки отражения, продолжительности и силы сокращения левого желудочка. И практически все эти гемодинамические эффекты определяются жесткостью артерий, которая нарастает при атеросклерозе и медиасклерозе.

Жесткость артерий при хронической болезни почек

При хронической болезни почек (ХБП), сахарном диабете, системной красной волчанке, хронических воспалительных заболеваниях, гипервитаминозе D и редких генетических расстройствах (синдром Койтеля) развивается медиасклероз или артериосклероз Менкеберга. Эта болезнь характеризуется кальцинозом средней оболочки артерий (медии) при отсутствии поражений внутренней (интимы), в отличие от атеросклероза, и наружной (адвентиции) оболочек. Примечательно, что медиасклероз Менкеберга является вторым по распространенности среди всех склеротических поражений артериальных сосудов после атеросклероза. Распространенность артериосклероза Менкеберга увеличивается с возрастом, редко встречается у лиц моложе 50 лет, если нет ХБП или иной нефропатии.

Заболевание впервые описано Йоганном Менкебергом в 1903 году. Эта форма склеротических повреждений характеризуется поражением средней оболочки артерий эластичного и эластично-мышечного типа и проявляется медианекрозом, медиасклерозом и медиакальцинозом, т.е. имбибицией медии солями кальция. Вероятно, доклинические

нарушения фосфорно-кальциевого обмена находят свое отражение в поражении медии сосудов. Клинически артериосклероз Менкеберга длительное время протекает бессимптомно, характеризуясь постепенным нарастанием диастолического давления и повышением АИ и ЦАД. Для сосудов конечностей характерно пальпаторное увеличение их плотности, заметное при венепункции, снижение адаптивности к нагрузкам и синдром перемежающейся хромоты, для центральных артерий — симптомы, обусловленные развитием аневризм.

Коррекция повышенного ЦАД и артериальной гипертензии

На сегодняшний день доказано, что различные антигипертензивные препараты по-разному воздействуют на характер пульсовой волны и параметры центральной гемодинамики, несмотря на одинаковую способность снижать артериальное давление в плечевой артерии, что заставляет врача обратить более пристальное внимание на гемодинамические механизмы их действия. Поскольку основная задача современной терапии АГ состоит в снижении риска осложнений, мы должны четко представлять, насколько пропорционально влияет то или иное лекарственное средство на уровни АД на предплечье, в аорте и в каротидных артериях. Кроме того, необходимо четко понимать, не увеличивает ли антигипертензивный препарат скорость распространения ПВ, т.е., образно говоря, не становятся ли сосуды более жесткими (менее податливыми) под его воздействием.

Наиболее доступным методом неинвазивной оценки центрального АД является аппланационная тонометрия. Измерение СПВ проводится между каротидной и бедренной артериями с помощью прибора SphygmoCor, использующего аппланационный тонометр для одновременного получения с помощью двух микродатчиков пульсовых волн каротидной и феморальной артерий и автоматически вычисляющего СПВ. Эксперты Европейского общества кардиологов признают каротидно-феморальную скорость пульсовой волны золотым стандартом при оценке ригидности артерий.

Измерение СПВ не является рутинным общеклиническим исследованием. В нашей стране и во всех европейских странах данный метод сертифицирован как научный. Именно поэтому практический врач должен обладать почерпнутыми из литературы знаниями о влиянии различных препаратов на СПВ и показатели центральной гемодинамики.

До сравнительно недавнего времени было широко распространено мнение, что снижение артериального давления как такового имеет большее значение, чем выбор антигипертензивного средства. Когда в 2000 г. впервые было продемонстрировано, что у пациентов с АГ длительная терапия атенололом, несмотря на эффективное снижение перифе-

рического АД, не снижает показатель общей смертности в сравнении с плацебо, это заставило ученых найти объяснение данного факта. Как оказалось, атенолол снижает центральное систолическое АД менее выражено, чем препараты других классов, практически не снижая центральное пульсовое АД и повышая АИ. Совершенно понятно, что без эффективного снижения показателей ЦАД нельзя говорить об успешной профилактике инсультов, являющихся ведущей причиной смертности при ХБП. Более того, за счет неэффективного воздействия на показатели центральной гемодинамики и увеличения СПВ атенолол (при 5-летнем курсе терапии!) на фоне адекватного снижения периферического АД не влияет на снижение риска сердечно-сосудистой смерти и общей смертности [30].

Результаты двух комплексных метаанализов [5, 6] вместе с результатами крупных сравнительных исследований, в том числе MRC-ELDERLY [7], LIFE [8] и ASCOT [9], подтвердили факт, что бета-блокатор атенолол уступает другим основным классам антигипертензивных средств в предотвращении сердечно-сосудистых событий. В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что невазодилатирующие бета-блокаторы оказывают различное воздействие на снижение плечевого и центрального АД. Эти данные объясняют негативные результаты, полученные в исследованиях с применением атенолола, поддерживая гипотезу о том, что препараты, которые понижают центральное АД, более эффективны в снижении риска развития осложнений и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. В большинстве известных исследований использовался атенолол, однако Deary с соавторами [10] применяли бисопролол, получив при этом аналогичные результаты. Напротив, сосудорасширяющие небиволол и целипролол [11, 12] имеют большую способность снижать центральное систолическое АД, уменьшая скорость распространения

отраженных пульсовых волн. Сегодня принято считать, что различное влияние β -адреноблокаторов на центральное и периферическое АД может быть связано с различным влиянием на ЧСС, а также наличием или отсутствием вазодилатирующих свойств.

Особый интерес в классе β -блокаторов представляет молекула небиволола. Левовращающий изомер является стимулятором выработки оксида азота эндотелием сосудов, а правовращающий — наиболее селективный из всех созданных сегодня β -блокаторов. Небиволол совершенно пропорционально снижает как периферическое, так и ЦАД [13] в отличие от всех классических кардиоселективных β -блокаторов (от атенолола до бисопролола). Что важно, небиволол в отличие от атенолола увеличивает почечный кровоток (+16 мл/мин на небивололе и –86 мл/мин на атенололе).

Центральное пульсовое давление и смертность в терминальной стадии хронической почечной болезни

В 2002 году впервые показано, что у пациентов с терминальной стадией ХБП, которые находились на гемодиализе, исчезновение усиления центрального пульсового АД, которое является обычным следствием повышения жесткости артериальной стенки в пожилом возрасте и, соответственно, увеличения роста скорости распространения пульсовой волны, является значимым предиктором смертности от всех причин.

При этом показатель периферического пульсового АД не имеет четкой взаимосвязи с вероятностью развития неблагоприятного исхода. В то же время показатели центрального АД (такие как ПАД на сонных артериях, отношение ПАД на плечевой артерии/ПАД на сонной артерии и СПВ в аорте) имеют доказанное прогностическое значение для оценки риска возникновения летального исхода от любых причин у рассматриваемого контингента пациентов [27].

Нефропротекция и бета-блокаторы при ХБП

Как и профилактика сердечно-сосудистых осложнений, защита почек имеет решающее значение в терапии пациентов с хронической болезнью почек.

Практически все существующие рекомендации рассматривают блокаторы РААС в качестве препаратов первого выбора для лечения гипертензии у пациентов с ХБП с учетом доказанных выраженных нефропротекторных свойств.

С другой стороны, при ХБП отмечается активация симпатической нервной системы, которая играет свою негативную роль в прогрессировании почечной дисфункции, а также может способствовать началу или прогрессированию сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее снижение сердечного выброса и последующее ухуд-

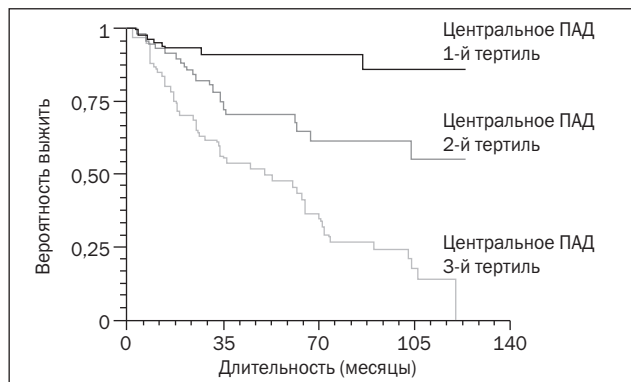


Рисунок 3. Вероятность выживания у пациентов с терминальной стадией ХБП в зависимости от уровня центрального пульсового давления. Пациенты разбиты на 3 тертиля (близкие к нормальным, умеренно и значительно повышенные уровни пульсового АД). Различия между кривыми выживаемости высокодостоверны ($p < 0,001$). Адаптировано из [27]

шение почечной перфузии, вызванной бета-блокаторами, как полагают, имеют негативное влияние на течение ХБП [15].

На самом деле исследования показали, что только 20–30 % пациентов с ХБП назначают бета-блокаторы [16, 17]. Тем не менее в метаанализе 2011 года Badve с соавт. [18], основанном на результатах исследований, в которых пациенты получали бета-блокаторы (за исключением атенолола) на фоне ингибиторов АПФ, было показано, что бета-блокаторы снижают риск общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП и систолической сердечной недостаточностью. Кроме того, следует учитывать, что уровень внезапной сердечной смерти у пациентов с конечной стадией ХБП в 50 раз выше, чем в популяции в целом [19], что также требует приема бета-блокаторов. С учетом отсутствия негативного влияния вазодилатирующих бета-блокаторов на показатели жесткости артерий и эффективное снижение ЦАД эти препараты могут рассматриваться как препараты выбора 3-й линии терапии АГ у пациентов с патологией почек.

Жесткость артерий и прогрессирование ХБП

Почки, в отличие от большинства органов (кроме головного мозга), имеют низкое системное сопротивление сосудов [20]. В результате этого пульсовая волна «проникает» намного глубже в систему микроциркуляции почек. Таким образом, деликатная циркуляция в почечных клубочках находится под угрозой, когда афферентные артериолы не функционируют как защитный барьер. Это оказывается наиболее актуальным для систолического давления, как показано в ряде исследований *in vivo* [21–23]. В данных работах установлено, что афферентные артериолы очень быстро отвечают сужением в ответ на повреждения, связанные с увеличением систолического АД. При этом негативный ответ практически отсутствует, если повышено только диастолическое АД [24]. Если учесть, что многие причины, приводящие к прогрессированию ХБП, такие как сахарный диабет и гипертензия, характеризуются необструктивным гиалинозом артериол и их расширением, кажется вероятным, что увеличение систолического АД (т.е., собственно, увеличение пульсации) приводит к увеличению СПВ (чем выше давление, тем больше жесткость артерий). Эта усиленная пульсация передается в клубочек с каждым ударом сердца и будет иметь негативные последствия с течением времени. Возможно, более глубокое изучение недостаточности миогенных ответов в перспективе сможет обеспечить более глубокое понимание потери функции почек при ХБП [25]. Известно [26], что расширение афферентной артериолы при необструктивных поражениях, таких как гиалиноз сосудов почек, связано с расширением клубочков и образованием фокальных склеротических поражений.

Выводы

1. Прогностическое значение периферического АД хорошо известно. Тем не менее накопленные в настоящее время данные убедительно свидетельствуют, что показатели центрального АД более жестко коррелируют с уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем давление плечевой артерии.

2. Несмотря на то, что различные классы препаратов приблизительно одинаково снижают давление на плечевой артерии, они оказывают различное влияние на центральное давление. Это может объяснить превосходство препаратов с сосудорасширяющими свойствами, доказанное в ряде современных исследований.

3. Выбирая то или иное антигипертензивное средство, врач должен отдавать предпочтение препаратам, снижающим в равной мере периферическое и центральное АД, т.к. без эффективного снижения ЦАД нельзя говорить об эффективной профилактике инсультов, а препараты, максимально уменьшающие СПВ, обеспечивают наиболее эффективную нефропротекцию.

4. Среди бета-блокаторов, дополняющих базовую терапию ИАПФ/БРА при СКФ 45 мл/мин и выше и симпатолитиков при СКФ менее 45 мл/мин, вазоселективные препараты (небиволол с равным содержанием лево- и правовращающих изомеров), как и лерканидипин и моксонидин, являются средством выбора.

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарность: автор выражает глубокую благодарность к.м.н. Г.Л. Андреевой за всестороннюю помощь в подготовке материала и его представлении.

Список литературы

1. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R., Lee E.T., Galloway J.M., Ali T., Umans J.G. and Howard B.V. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure. *The Strong Heart Study // Hypertension*. — May 2007. — P. HYPERTENSIONAHA.107.089078.
2. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R., Okin P.M., Lee E.T., Wang W., Umans J.G., Calhoun D. and Howard B.V. High Central Pulse Pressure Is Independently Associated With Adverse Cardiovascular Outcome: *The Strong Heart Study // J. Am. Coll. Cardiol.* — Vol. 54, Oct 2009. — P. 1730-1734.
3. Avolio A. Central Aortic Blood Pressure and Cardiovascular Risk: *A Paradigm Shift? // Hypertension*. — Jun 2008. — Vol. 51. — P. 1470-1471.
4. McEniery C.M., Cockcroft J.R. et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance // *Eur. Heart J.* — 2014 Jul. — 35(26). — 1719-25.
5. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // *Lancet*. — 2004. — 364. — 1684-1689.
6. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? *A Meta-Analysis // Lancet*. — 2005. — 366. — 1545-1553.
7. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *MRC Working Party // BMJ*. — 1992. — 304. — 405-412.

8. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. — 2002. — 359. — 995-1003.
9. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. — 2005. — 366. — 895-906.
10. Deary A.J., Schumann A.L., Murfet H., Haydock S., Foo R.S., Brown M.J. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension // *Clin. Sci.* — 2002. — 103. — 493-499.
11. Dhakam Z., Yasmin, McEniery C.M., Burton T., Brown M.J., Wilkinson I.B. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension // *J. Hypertens.* — 2008. — 26. — 351-356.
12. Kampus P., Serg M., Kals J., Zagura M., Muda P., Karu K., Zilmer M., Eha J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness // *Hypertension*. — 2011. — 57. — 1122-1128.
13. Naidu M.U.R. Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension Indian // *Journal of Pharmacology*. — 2012. — Vol. 44, № 3. — 407-411.
14. Van de Borne at al. The Effect of Nebivolol and Atenolol on Renal and Systemic Haemodynamics in Hypertensive Patients // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. — 2007. — 14, № 3. — 133-137.
15. Ptinopoulou A.G., Pikelidou M.I., Lasaridis A.N. The effect of antihypertensive drugs on chronic kidney disease: a comprehensive review // *Hypertension Research*. — 2013. — 36. — 2. — 91-101.
16. Wright R.S., Reeder G.S., Herzogetal C.A. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination // *Annals of Internal Medicine*. — 2002. — 137. — 7. — 563-570.
17. Abbott K.C., Trespalacios F.C., Agodoa L.Y., Taylor A.J. β -blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality // *Archives of Internal Medicine*. — 2004. — 164. — 22. — 2465-2471.
18. Badve S.V., Roberts M.A. et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2011. — 58. — 11. — 1152-1161.
19. Green D., Roberts P. R. et al. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2011. — 57. — 6. — 921-929.
20. O'Rourke M.F., Safar M.E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy // *Hypertension*. — 2005. — 46. — 200-204.
21. Loutzenhiser R., Bidani A.K., Wang X. Systolic pressure and the myogenic response of the renal afferent arteriole // *Acta Physiol. Scand.* — 2004. — 181. — 407-413.
22. Bidani A.K., Griffin K.A., Williamson G., Wang X., Loutzenhiser R. Protective importance of the myogenic response in the renal circulation // *Hypertension*. — 2009. — 54. — 393-398.
23. Griffin K.A. Hypertension and kidney damage // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. — 2006. — 8. — 209-214.
24. Loutzenhiser R., Griffin K.A., Bidani A.K. Systolic blood pressure as the trigger for the renal myogenic response: protective or autoregulatory? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2006. — 15. — 41-49.
25. Bidani A.K., Polichnowski A.J., Loutzenhiser R., Griffin K.A. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2013. — 22. — 1-9.
26. Hill G.S., Heudes D., Jacquot C., Gauthier E., Bariety J. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension // *Kidney Int.* — 2006. — 69. — 823-831.
27. Michel E. Safar, Jacques Blacher et al. Central Pulse Pressure and Mortality in End-Stage Renal Disease // *Hypertension*. — 2002. — 39. — 735-738.
28. Bogren H.G., Buonocore M.H. Blood flow measurements in the aorta and major arteries with MR velocity mapping // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 1994. — 4. — 119-130.
29. Chirinos J.A. et al. Aortic Pressure Augmentation Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Coronary Artery Disease // *Hypertension*. — 2005. — 45. — 980-985.
30. Carlberg B. et al. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // *Lancet*. — 2004, Nov 6-12. — 364(9446). — 1684-9.

Получено 15.01.16 ■

Іванов Д.Д.

Зав. кафедрою нефрології та НЗТ НМАПО
імені П.Л. Шупика, м. Київ

ЦЕНТРАЛЬНА ГЕМОДИНАМІКА ТА ПРЕПАРАТИ ВИБОРУ В КОРЕКЦІЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК

Резюме. Представлені фізіологія, патофізіологія та практичні питання ролі та взаємозв'язку центрального артеріального тиску, аугментаційного індексу, жорсткості судинної стінки й артеріального тиску на плечі. Показана роль фармакологічного підходу в зниженні центрального тиску і підвищенні виживаності пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

Ключові слова: центральний артеріальний тиск, аугментаційний індекс, жорсткість артерій, центральний пульсовий тиск, кардіоваскулярна смертність.

Ivanov D.D.

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

CENTRAL HEMODYNAMICS AND DRUGS OF CHOICE FOR THE CORRECTION OF HYPERTENSION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary. The article presents the physiology, pathophysiology and practical aspects of the role and relationship of central blood pressure, augmentation index, vascular wall stiffness and arterial pressure at the shoulder. The role of pharmacological approach in lowering the central pressure and increasing the survival rate of patients with chronic kidney disease is shown.

Key words: central blood pressure, augmentation index, arterial stiffness, central pulse pressure, cardiovascular mortality.

УДК 616.61-008-092-072.7

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

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ В КЛІНІЧНІЙ НЕФРОЛОГІЇ

Резюме. У статті патогенетично обґрунтовано доцільність застосування методики визначення функціонального ниркового резерву шляхом проведення водно-сольового навантаження 0,5% розчином хлориду натрію в кількості 0,5 % від маси тіла в пацієнтів, які страждають від хронічної хвороби нирок. Показано інформативність визначення величини функціонального ниркового резерву в клінічній нефрології на прикладі хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, СНІД для визначення характеру та ступеня пошкодження нефронів.

Ключові слова: швидкість клубочкової фільтрації, функціональний нирковий резерв, хронічна хвороба нирок, водно-сольове навантаження, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, СНІД.

Вступ

Важливою особливістю нефрологічних захворювань є їх схильність до прогресуючого розвитку. Згідно з останніми даними про закономірність хронізації уражень нирок, кінцевим підсумком ряду ниркових та позаниркових захворювань є розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН). Відомо, що термін «ХХН» було введено американською асоціацією нефрологів у 2002 році, його включено в класифікацію, яку було запропоновано Інститутом нефрології НАМН України і прийнято II національним з'їздом нефрологів України (м. Харків, 23–24 вересня 2005 р.). Критеріями визначення ХХН є: ушкодження нирок тривалістю понад 3 місяці, що проявляється у вигляді структурних або функціональних порушень діяльності органу, зі зниженням або без зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ); швидкість клубочкової фільтрації менше від 60 мл за хвилину на 1,73 м² за наявності або відсутності інших ознак ушкодження [12, 14].

Патогенетичною основою розвитку ХХН є прогресуюче зменшення кількості функціонуючих нефронів унаслідок їх загибелі. На сьогодні відомі два основних механізми прогресування хвороб нирок — імунні та неімунні [18].

Зменшення кількості та ушкодження діючих нефронів є патогенетичною основою порушення ниркових функцій, у тому числі й екскреторної. У клінічних умовах вони проявляються розвитком ниркових синдромів: сечового, нефротичного, азотемії, гіпертонічного, анемічного [8].

Прогресуюче порушення ниркових функцій загалом також сприяє розвитку ХХН, що закінчується виникненням хронічної ниркової недостатності (ХНН) [20].

Кінцевим підсумком при усіх вищенаведених механізмах ураження є загибель нефронів, зменшення їх кількості та формування ХХН із трансформацією у ХНН.

Відомо, що стадії ХХН визначаються згідно з рівнем ШКФ, а не за рівнем креатиніну крові, оскільки рівень креатиніну сироватки крові збільшується при зниженні ШКФ понад половину від норми [9]. Критичним із точки зору прогресування ХХН є зменшення ШКФ нижче від 60 мл/хв.

Зменшення швидкості клубочкової фільтрації залежить від двох груп причин. По-перше, це зменшення кількості функціонуючих нефронів, що може відбуватися при патології внаслідок їх загибелі. По-друге, це тимчасове зменшення ШКФ у функціонуючих нефронах за рахунок системних гемодинамічних чи внутрішньонефронних змін [15].

Враховуючи складний механізм зміни ШКФ при фізіологічних умовах, а особливо при патології, виникає загальна необхідність виміру фільтрації у діючих нефронах, а також і загальної кількості нефронів. Єдиним на сьогодні способом вирішення таких питань є визначення функціонального ниркового резерву (ФНР).

Важливо зазначити, що визначення швидкості клубочкової фільтрації лише в умовах відносного функціонального спокою не є достатнім у діагностиці, бо свідчить тільки про загальну її величину на час проведення дослідження, тобто базальну, та не дає

© Кравчук А.В., Никитенко О.П., Сірман В.М.,
Кузнецова К.С., Романів Л.В., Гоженко А.І., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

можливості співвідносити цей показник з кількістю (масою) функціонуючих нефронів, що особливо важливо [17].

Відповідь на ці питання значною мірою може надати показник ФНР, що визначається як різниця між максимальною (стимульованою) і базальною величинами клубочкової фільтрації [19].

Фізіологічне значення ФНР — це можливість зростання потужності гомеостатичних функцій нирок, а саме: екскреторної, волюмо-, іоно- та кислоторегулюючої функцій за рахунок збільшення надходження об'єму рідини до дистального відділу нефрону. А основна регуляція об'єму та іонного складу позаклітинної рідини здійснюється, як відомо, на рівні дистального відділу нефрона:

- функціональні можливості дистального відділу нефрона залежать від кількості рідини, що надходить;
- інтенсивність каналцевого транспорту (реабсорбція і секреція) при цьому зростає.

Тому, на наш погляд, особлива роль ФНР полягає в можливості виділення надлишку іонів (Na, K та ін.), що надійшли до організму, чи кислот, що утворюються [4].

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

Згідно з класифікацією ХХН, на першому етапі розвитку захворювання в нирках розвиваються компенсаторні механізми, які призводять до явищ гіперфільтрації в неушкоджених нефронах, що й забезпечує відновлення загальної ШКФ до нормальних величин, незважаючи на зменшення кількості функціонуючих нефронів [10, 12]. Важливим критерієм, за яким можна відстежити стан нирок та розвиток захворювання, на сьогодні може бути лише наявність, величини та зміни ФНР. Тільки після зникнення останнього, як наслідок прогресування ХХН, зменшується ШКФ у спокої в умовах стаціонару, що призводить до підвищення рівня азотемії, особливо величини креатиніну плазми крові, аж до розвитку ХНН. Незважаючи на важливість визначення ФНР, зараз воно не знайшло широкого використання в нефрологічній практиці.

Мета роботи: дослідити функціональний нирковий резерв у хворих на різні нозоформи хронічної хвороби нирок та в пацієнтів, захворювання яких призводять до ХХН; вивчити його значення для подальшої розробки патофізіологічно обґрунтованої й високочутливої методики ранньої діагностики захворювань нирок.

Матеріали і методи

Нами була апробована нова методика визначення ФНР в дослідженнях у 35 хворих на гіпертонічну хворобу, 35 хворих на цукровий діабет, 10 хворих на СНІД [6]. Групи обстежуваних осіб між собою не зіставлялися, оскільки дослідження ФНР у вищевказаних категоріях досліджуваних проводились окремими виконавцями на декількох різних базах лікувальних установ. Результати досліджень всіх груп обстежува-

них зіставлялися із контрольною групою нефрологічно здорових осіб.

У попередніх публікаціях (див. журнал «Нирки», 2015 р., № 4 (14)) авторами було обґрунтовано, що заснованою на фізіологічних механізмах та діагностично оптимальною методикою вивчення ФНР є водно-сольове навантаження 0,5% розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла з визначенням ШКФ та її відсоткового співвідношення з ШКФ при спонтанному добовому діурезі або з величиною розрахункової ШКФ за формулою Кокрофта — Голта або за більш коректною формулою розрахунку ШКФ GFR-EPI, що в клінічній нефрології застосовується з 2012 року [22]. Інші формули сьогодні визнані некоректними й не використовуються [8]. Формула GFR-EPI точніше відображає рівень ШКФ у здорових людей із нормальною масою тіла, в осіб віком понад 60 років, у пацієнтів із III–IV стадіями ХХН без ожиріння. Проба Реберга менш інформативна в IV–V стадії ХХН і в осіб похилого віку з недостатньою м'язовою масою. Відома формула Кокрофта — Голта завищує ШКФ на 10–15 % у здорових осіб із нормальним індексом маси тіла, на 10 % — в осіб із ожирінням. Те саме спостерігається в осіб похилого віку та значно виражене при ХХН III–IV стадії у пацієнтів із підвищеним індексом маси тіла [12]. При підрахунку величини базальної ШКФ у наших пацієнтів як за формулою Кокрофта — Голта, так і за формулою GFR-EPI її рівні практично збігалися. Важливо відмітити, що при визначенні ФНР дослідження ШКФ проходять в короткий термін (2–3 дні), а тому змін умов функціонування нефронів, як правило, не відбувається.

Коротко нагадаємо детально описану нами в попередньому номері журналу методику проведення водно-сольового навантаження: водно-сольову пробу проводили на наступний день після збору добового діурезу і визначення базального рівня ШКФ як за формулою, так і за кліренсом добового креатиніну шляхом використання 0,5% розчину хлориду натрію в кількості 0,5 % від маси тіла. У порції сечі, зібраної після індукованого діурезу, визначали кількість, колір, прозорість, питому вагу, рН, ацетон, жовчні пігменти, при наявності — кількість цукру, білка, еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів, циліндродів, вид епітелію, вид солей, бактерій, слизу, грибків та концентрацію креатиніну, а також проводили аналіз сечі за Нечипоренком. Розрахунковими методами після індукованого водно-сольового діурезу визначали екскрецію креатиніну, ШКФ в спокої та після навантажень, фільтрацію за кліренсом креатиніну, швидкість сечовиділення, кратність її збільшення або зменшення, реабсорбцію води, концентраційний індекс креатиніну, відсоток виділеної рідини від випитої, величину ФНР та при наявності — приховану протеїнурію після водно-сольового навантаження за розробленою нами методикою шляхом порівняння екскреції білка за 1 хв в умовах добового діурезу і при водно-сольовому навантаженні [3, 16]. Питому протеїнурію розраховували на 1 ммоль креатиніну та на 1 мл клубочкового фільтра-

ту для уточнення характеру й ступеня пошкодження проксимальних каналців, у яких повністю реабсорбується білок.

Кількісною мірою ФНР була різниця між максимальною ШКФ і її базальним рівнем у відсотках від вихідного рівня. Збереженим вважався ФНР $\geq 10\%$, зниженим — від 5 до 10 %, відсутнім — при прирості ШКФ менше ніж на 5 % та при його негативних значеннях.

У попередніх наших дослідженнях було встановлено, що у здорових людей система волюморегуляції спрацьовує при відхиленні в надходженні до організму людини кількості натрію близько 1 %, що супроводжується зростанням ШКФ за рахунок ФНР. Тобто вперше було показано, що чутливість волюморегуляційних механізмів гомеостазу практично збігається з функціональними характеристиками осморегуляторної системи, яка, як вважається, реагує на 1 % відхилення осмолярності крові від норми. Це дає нам змогу стверджувати, що гомеостатичні механізми регуляції водно-сольового обміну належать до найбільш чутливих [2, 13].

Зважаючи на вищесказане, проба з прийомом 0,5 % розчину хлориду натрію в кількості 0,5 % від маси тіла визначена нами як оптимальний фізіологічно обґрунтований спосіб вивчення ФНР [7, 15]. Про це свідчать результати подальших наших досліджень ФНР у здорових осіб, пацієнтів із цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою, токсичною нефропатією, онкопатологією та СНІДом [6, 11].

Результати та їх обговорення

У хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет було показано, що при рівнях креатиніну в плазмі крові та ШКФ, що були в межах нормальних показників у стані функціонального спокою, у частини пацієнтів виявлялась відсутність ФНР при використанні проби з водно-сольовим навантаженням. Щодо хворих на гіпертензивну нефропатію: показник ШКФ був у нормі у 28 пацієнтів із 35 (80 %), а ФНР при проведенні водно-сольового навантаження не визначався, а саме: був знижений у 11 хворих, тобто 31,4 %, та був відсутній у 12 хворих, тобто 34,3 % (табл. 1). Що ж стосується хворих на діабетичну нефропатію, то в половині досліджуваних намітилась така тенденція: нормальна величина ШКФ — відсутність ФНР: зниженим ФНР був у 3 таких досліджуваних із 17, тобто 17,6 %, а відсутнім — відповідно у 14 пацієнтів, тобто 82,4 % (табл. 2). Такий результат дав змогу зробити висновок, що у таких хворих унаслідок розвитку патологічних процесів у нирках частина нефронів вже загинула. Цей же висновок було зроблено і щодо тих хворих, у яких при зменшенні базального рівня ШКФ навантаження розчином хлориду натрію не призвело до зростання індукованої ШКФ, тобто включення ФНР; це становило 14,3 % обстежених з гіпертензивною нефропатією та 28,6 % обстежених з діабетичною нефропатією.

Як видно з табл. 1, загалом відсутність включення ФНР при проведенні водно-сольового навантаження спостерігалось у 65,7 % хворих на гіпертонічну хво-

Таблиця 1. Характеристика показників креатиніну плазми крові, ШКФ та ФНР у хворих на гіпертензивну нефропатію (n = 35)

№ п/п	Креатинін плазми крові, ммоль/л	Базальна ШКФ, розрахована за формулою GFR-EPI, мл/хв	Показник ФНР, %	Вік хворих, роки	Стадія ХХН
1	0,120	57	101,8	59	III
2	0,085	103	58,2	56	0
3	0,066	104	39,9	30	0
4	0,074	128	36,7	50	I
5	0,078	104	36,2	41	0
6	0,072	95	26,3	46	I
7	0,078	103	21,4	33	0
8	0,088	96	20	51	I
9	0,075	98	19,1	44	I
10	0,072	120	18,1	50	0
11	0,067	110	17,6	43	0
12	0,074	138	14,3	49	0
13	0,086	96	9,5	57	I
14	0,064	148	9,3	43	0
15	0,066	121	8,5	44	0
16	0,071	107	8,5	54	0
17	0,082	105	7,4	47	0
18	0,09	113	6,5	40	0
19	0,093	128	6,3	45	I
20	0,098	75	5,9	43	II
21	0,068	113	5,7	40	0
22	0,086	111	5,3	35	0
23	0,097	90	5,1	53	I
24	0,086	64	5	52	II
25	0,067	125	4,56	50	0
26	0,072	104	4,4	43	0
27	0,132	61	4,3	52	II
28	0,055	151	3	35	0
29	0,092	92	1,7	55	I
30	0,114	66	1,7	53	II
31	0,063	166	1,39	29	0
32	0,084	81	-5,9	46	II
33	0,054	114	-6,6	53	I
34	0,07	109	-22	51	0
35	0,09	93	-44,1	50	I
M ± m	0,0810 ± 0,0058	105,40 ± 8,36	15,870 ± 7,026	46,30 ± 2,85	

Примітка: P ≤ 0,05.

робу. У 2 хворих із 35 (5,7 %) був дещо підвищений рівень креатиніну плазми крові, при цьому в 1 із цих досліджуваних на фоні гіперкреатинемії та зменшення ШКФ спостерігались досить високі цифри приросту ФНР після проведення водно-сольової проби, що свідчить про те, що в даного пацієнта має місце ушкодження нефронів, але їх кількість не зменшена і компенсація відбувається за рахунок адаптивних змін канальцевого транспорту в нефронах, а також про оборотність патологічного процесу.

За даними табл. 2 зроблено висновок, що розрахована ШКФ у хворих на цукровий діабет початково була знижена у 12 осіб із 35, тобто у 34,3 % досліджуваних; показники ШКФ у цій підгрупі коливались від 55 до 89 мл/хв. Відповідно, у решти 23 осіб (65,7 %) із цукровим діабетом рівень ШКФ був в межах норми, але у всіх них упродовж 3 і більше місяців спостереження відзначався сечовий синдром (у тому числі й протеїнурія), що й пояснює наявність ХХН, а саме діабетичної нефропатії, у всіх досліджуваних. Щодо зіставлення наявного ФНР з рівнем ШКФ, то в більшості хворих на цукровий діабет, а саме у 51,4 %, була нормальною величина ШКФ, проте знижений показник ФНР. Далі, відповідно, у 22,9 % хворих були знижені показники як ШКФ, так і ФНР; у 14,3 % хворих ФНР був в нормі, а величина ШКФ знижена та в 11,4 % досліджуваних були в нормі і величина ШКФ, і ФНР.

Однак нами були виявлені також інші реакції з боку нирок. Виявилось, що в частини хворих на цукровий діабет та гіпертонічну хворобу, у яких було діагностовано ХХН та виявлені ознаки ХНН, методика визначення ФНР дійсно показала відсутність такого резерву, що й підтвердило зменшення кількості функціонуючих нефронів до того рівня, коли їх сукупна функція була не в змозі забезпечити виведення з організму кінцевих продуктів обміну речовин шляхом забезпечення нормальних показників ШКФ із розвитком гіперазотемії, тобто уремії.

Разом з тим у частини хворих, а саме у 2,9 % пацієнтів із гіпертонією та 11,4 % пацієнтів із діабетом, у яких була зменшена ШКФ, водно-сольове навантаження виявило наявність ФНР, причому фільтрація зростала іноді аж до нормальних величин, що спостерігаються у здорових осіб [2]. Ці дані дозволяють нам стверджувати, що в таких хворих загальна кількість нефронів ще не зменшилась, тоді як падіння ШКФ у стані функціонального спокою, скоріше за все, було викликане зниженням фільтрації в діючих нефронах [17]. Раніше авторами було описано таку реакцію нирок при гострих ураженнях, як адаптивне зменшення ШКФ, спрямоване на те, щоб обсяг клубочкового фільтрату не перевищив здатність канальцевого відділу нефрону, в першу чергу, до реабсорбції натрію [1]. Тобто зменшення ШКФ — це засіб регуляції гомеостатичних функцій нирок шляхом зниження ниркового кровообігу.

Можемо стверджувати, що в разі первинного пошкодження, скоріше за все, на рівні проксимальних канальців до *macula densa* у дистальному відділі нефро-

Таблиця 2. Характеристика показників креатиніну плазми крові, ШКФ та ФНР у хворих на діабетичну хворобу нирок (n = 35)

№ п/п	Креатинін плазми крові, ммоль/л	Базальна ШКФ, розрахована за формулою GFR-EPI, мл/хв	Показник ФНР, %	Вік хворих, роки	Стадія ХХН
1	0,105	80	194,4	51	II
2	0,075	91	118,9	49	I
3	0,084	92	85,4	53	I
4	0,078	103	65	34	I
5	0,110	105	49,2	47	I
6	0,07	74	25,9	54	II
7	0,082	80	23,9	55	II
8	0,079	87	22,1	48	II
9	0,103	107	8,7	41	I
10	0,098	109	7,4	31	I
11	0,068	80	7,3	55	II
12	0,067	81	5,6	57	II
13	0,049	116	5,5	50	I
14	0,074	95	4,9	54	I
15	0,094	69	4,4	36	II
16	0,094	95	3,6	56	I
17	0,084	89	3,5	53	II
18	0,06	108	3,1	53	I
19	0,096	122	2,9	25	I
20	0,102	82	0,9	50	II
21	0,092	103	0,7	19	I
22	0,118	55	-0,9	37	III
23	0,06	114	-1	46	I
24	0,066	101	-4	26	I
25	0,058	106	-5,8	48	I
26	0,069	96	-6,5	54	I
27	0,134	58	-6,6	54	III
28	0,104	69	-7,2	49	II
29	0,072	132	-8,5	59	I
30	0,107	94	-8,6	53	I
31	0,06	111	-12,4	24	I
32	0,092	59	-14,1	53	III
33	0,087	119	-16,4	46	I
34	0,097	104	-22,3	59	I
35	0,066	75	-31,3	55	II
M ± m	0,0840 ± 0,0067	93,17 ± 6,41	14,22 ± 14,59	45,50 ± 4,28	

Примітка: P ≤ 0,05.

ну надходить надлишок натрію, хлоридів, рідини, що включають активний механізм регуляції ШКФ, тобто клубочково-канальцевий баланс. За рахунок активації внутрішньониркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи виникає спазм аферентної артеріоли із зменшенням ШКФ. Така адаптаційна реакція нирок дозволяє ефективно регулювати волемічний гомеостаз (не втрачати натрій при пошкодженні каналців), але водночас зменшення ШКФ додатково сприяє гіпоксії в нирках і подальшому їх пошкодженню [5].

Імовірно, що і при ХХН має місце такий перебіг розвитку патології, коли нефрони вже пошкоджені, але при певних умовах нирки мають змогу підвищити ШКФ за рахунок блокади клубочково-канальцевого балансу [18]. Це важливо, бо при наявності таких ушкоджених нефронів можливо сподіватись на те, що проведення нефропротекторної терапії дасть надію на можливість відновлення їх функції.

Окрім того, результати, отримані у хворих на СНІД (табл. 3), дозволили дійти висновку, що при наявності у них ознак ХХН сечовий синдром спостерігався більше ніж три місяці, а судячи з нормальних величин ФНР, ще не відбувалося зменшення кількості функціонуючих нефронів [6, 23]. Тобто можливо стверджувати, що при цих хворобах на таких етапах розвитку функціонують уражені нефрони, що також обґрунтовує необхідність проведення нефропротекторної терапії.

Висновки

Отже, визначення ФНР дає змогу діагностувати наявність та характер ураження нирок: пошкодження чи зменшення кількості нефронів. Вищенаведене значно підвищує діагностичні можливості щодо виявлення ниркових хвороб та моніторингу їх розвитку.

У клінічній нефрології за величиною ФНР можна судити як про компенсовану фазу хвороби ХХН, так і про етапи її розвитку.

Запропонована нами методика визначення ФНР з прийомом 0,5% водного розчину хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла фізіологічно обґрунтована, високочутлива й водночас не обтяжлива для хворого і є реальним та доступним засобом діагностики у нефрологічних хворих.

Одночасно слід відмітити, що отримані дані дозволяють нам, окрім визначення ФНР, дійти ряду висновків щодо функціонального стану діючих у нирці нефронів. По-перше, якщо при визначенні ФНР його величина знаходиться у нормальних межах, то можемо стверджувати, що кількість нефронів не зменшена. По-друге, якщо при цьому збільшується протеїнурія, то можна дійти висновку про те, що в умовах волюмостимуляції, викликаній надходженням в організм людини хлориду натрію, включаються в ниркову адаптивну відповідь ті нефрони, які були «відключені» чи в яких зменшена ШКФ, бо вони є пошкодженими, і тому ми трактуємо зростання екскреції білка як явище «прихованої протеїнурії» [3]. Одночасно з цієї позиції можемо оцінювати лейкоцитурію та еритроцитурію. Необхідно звернути увагу на те, що прихована протеїнурія і зменшення ФНР при проведенні водно-сольового навантаження у наших досліджуваних були більш виражені при цукровому діабеті, тобто при цій патології більше страждають нефрони [21]. Гіперглікемія, глюкозурія змінюють білки гломерулярної мембрани та раніше ушкоджують нирки при цукровому діабеті, ніж інші пошкоджуючі чинники при гіпертонічній хворобі [9].

Якщо при виконанні навантажувальної проби не зростає ШКФ, то ФНР відсутній. І тоді ми можемо

Таблиця 3. Характеристика показників креатиніну плазми крові, ШКФ та ФНР у хворих на СНІД та контрольної групи пацієнтів без СНІДу (n = 10)

№ п/п	Хворі зі СНІДом			Пацієнти без СНІДу		
	Креатинін плазми крові, ммоль/л	Базальна ШКФ, розрахована за формулою GFR-EPI, мл/хв	Показник ФНР, %	Креатинін плазми крові, ммоль/л	Базальна ШКФ, розрахована за формулою GFR-EPI, мл/хв	Показник ФНР, %
1	67	99	86,87	84	98	46,94
2	63	112	173,2	84	77	54,54
3	50	132	154,5	93	89	49,44
4	77	90	101,1	87	96	42,71
5	35	126	85,71	84	107	41,12
6	69	119	39,5	85	152	42,1
7	46	119	267,2	89	110	41,82
8	48	117	25,64	86	112	48,21
9	59	123	13,08	108	72	55,55
10	130	58	86,2	88	104	48,77
M ± m	64,40 ± 15,22	109,5 ± 12,4	94,97 ± 19,98	88,66 ± 5,30	101,70 ± 16,98	47,61 ± 5,80

Примітка: $P \leq 0,05$.

стверджувати, що кількість нефронів у нирці зменшена. Більш того, ми можемо припустити, що діючі нефрони при цьому функціонують тією чи іншою мірою в режимі гіперфункції.

Отже, ФНР є важливим фізіологічним механізмом ниркових функцій, в першу чергу волюморегулюючої, а його визначення в клініці є чутливим діагностичним тестом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Рецензенти: проф. В.О. Мойсеєнко, НМУ ім. О.О. Богомольця; проф. Л.А. Ковалевська, ОНМУ.

Список літератури

1. Возіанов О.Ф. Гостра ниркова недостатність: Монографія / О.Ф. Возіанов, А.І. Гоженко, О.С. Федорук. — Одеса, 2004. — 488 с.
2. Гоженко А.И. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / А.И. Гоженко, С.И. Долматов, П.А. Шумилова // *Нефрология*. — 2004. — Т. 8, № 2. — С. 44-48.
3. Гоженко А.И. Клінічна патофізіологія протеїнурії / А.І. Гоженко, А.В. Хамініч // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. — 2010. — Т. 5, № 3. — С. 9-16.
4. Гоженко А.И. Патофізіологія почек: от эксперимента к клинике: Актовая речь на торжественном заседании ученого совета Украинского НИИ медицины транспорта 16.02.2013. — Одеса, 2013. — 32 с.
5. Гоженко А.И. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О.С. Федорук // *Одеський медичний журнал*. — 2001. — № 5. — С. 16-19.
6. Гоженко А.И. Функциональный нирковый резерв: Монографія / А.И. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москоленко, В.М. Сірман. — Одеса, 2015. — 180 с.
7. Гоженко А.И. Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение / А.И. Гоженко, А.В. Хамініч, Е.А. Гоженко // *Нефрология*. — 2009. — Т. 13, № 3. — С. 149.
8. Іванов Д.Д., Корж О.М. *Нефрологія в практиці сімейного лікаря*. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — 464 с.
9. Корж А.Н. Хронічна хвороба нирок / А.Н. Корж, Д.Д. Іванов // *Новости медицины и фармации*. — 2012. — № 9 (415). — С. 20-24.
10. Кучер А.Г. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфльтрации / А.Г. Кучер, А.М. Есаєн, Ю.А. Никогосян // *Нефрология*. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 53-58.

11. Москаленко А.М. Патогенетическое обоснование путей усовершенствования нефропротекции при лечении онкологических больных цисплатином / А.М. Москаленко, А.И. Гоженко // *Український журнал нефрології та діалізу*. — 2012. — № 1. — С. 40-44.

12. *Нефрологія. Національний підручник* / Під ред. Л.А. Пирого, Д.Д. Іванова. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — 295 с.

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

14. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.М. Есаєн // *Нефрология*. — 2007. — № 11(4). — С. 7-17.

15. Спосіб визначення ниркового функціонального резерву: Методичні рекомендації / А.І. Гоженко, В.М. Сірман, О.А. Гоженко, А.В. Хамініч, Т.Л. Лебедева, О.Б. Квасницька, О.М. Москаленко, О.О. Жиженська. — К., 2012. — 26 с.

16. 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.

17. 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. Лебедева, В.А. Жуков // *Вісник морської медицини*. — 2008. — № 3-4. — С. 70-75.

18. Хронічна ниркова недостатність / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І. Таран [та ін.]. — К.: Аврора-плюс, 2004. — 96 с.

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

20. Giassock R.J. The global burden of chronic kidney disease: How valid are the estimates? / R.J. Giassock, C. Winearls // *Nephron. Clin. Pract.* — 2008. — № 110. — P. 39-47.

21. Gozhenko A. Clinical Pathophysiology of Proteinuria in Diabetics / A. Gozhenko, A. Kravchuk, L. Romaniv, V. Sirman // *Journal of Health Sciences*. — 2013. — № 3(10). — P. 635-648.

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

23. Renal function in patients with AIDS / А.І. Гоженко, О.П. Горобets, V.S. Goydyk, A. Nalazek, R. Muszkieta, M. Napierala, T. Skaliy, A. Skaliy, W. Zukow // *Education, tourism and health for people*. — Lviv-Poznan-Warsaw, 2010. — P. 61-68.

Отримано 24.01.16

Отримано в виправленому вигляді 31.01.16

Прийнято до друку 01.02.16 ■

Кравчук А.В., Никитенко О.П., Сірман В.М., Кузнецова К.С., Романів Л.В., Гоженко А.И.

Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ

Резюме. В статье патогенетически обоснована целесообразность использования методики определения функционального почечного резерва путем проведения водно-солевой нагрузки 0,5% раствором хлорида натрия в количестве 0,5% от массы тела у пациентов, страдающих хронической почечной болезнью. Показана информативность определения уровня функционального почечного резерва в клинической нефрологии на примере больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом, СПИДом для определения характера и степени повреждения нефронов.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, функциональный почечный резерв, хроническая болезнь почек, водно-солевая нагрузка, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, СПИД.

Kravchuk A.V., Nykytenko O.P., Sirman V.M., Kuznietsova K.S., Romaniv L.V., Hozhenko A.I.

State Enterprise «Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Odessa, Ukraine

PATHOPHYSIOLOGICAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS OF DETERMINING RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN CLINICAL NEPHROLOGY

Summary. The article pathogenetically substantiates the feasibility of using methods for determining functional renal reserve through salt and water loading of 0.5% sodium chloride in an amount of 0.5% of the body weight in patients suffering from chronic kidney disease. The informative value of determining the functional renal reserve in clinical nephrology on the example of patients with essential hypertension, diabetes mellitus, and AIDS is shown when assessing the nature and extent of nephron damage.

Key words: glomerular filtration rate, renal functional reserve, chronic kidney disease, salt and water loading, hypertension, diabetes mellitus, AIDS.

УДК 616.24-006+616.61

ДУМАНСКИЙ Ю.В.¹, СИНЯЧЕНКО О.В.¹, СТОЛЯРОВА О.Ю.², СТЕПКО В.А.¹, ЕГУДИНА Е.Д.³¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Красный Лиман²Национальный институт рака, г. Киев³Государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

ПОЧЕЧНЫЕ АСПЕКТЫ РАКА ЛЕГКИХ

Резюме. Метастазы в почки, паранефральные забрюшинные лимфатические узлы и надпочечники наблюдаются соответственно у 2, 2 и 3 % от числа больных раком легкого, а в 6 % случаев осложнений радиохимиотерапии развивается острый тубулоинтерстициальный нефрит, что ухудшает выживаемость пациентов, зависит от формы и локализации первичного опухолевого процесса, степени его дифференциации, интегральной тяжести и применения в комплексном лечении противоопухолевых препаратов (таксанов).

Ключевые слова: рак, легкое, почки.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости лидирующие позиции занимает рак легкого (РЛ) [4, 6, 7], ежегодная смертность от которого в разных регионах планеты увеличивается на 5–15 % [9]. Существует общность взаимоотношений первичного и метастатического характера злокачественных новообразований легкого и почки («легкое в почку», «почка в легкое») [1, 3], а метастазы РЛ в почки и надпочечники наблюдаются у каждого шестого-седьмого больного [5]. Актуальность проблемы почечной патологии у таких пациентов возрастает в связи с тем, что ряд используемых при РЛ противоопухолевых химиотерапевтических препаратов обладает выраженным нефротоксичным действием [2, 11].

В настоящее время не изучены частота метастазирования в почки, надпочечники и забрюшинные паранефральные лимфатические узлы, характер такой патологии и острой нефропатии, индуцированной радиохимиотерапией, а также влияние на выживаемость больных РЛ, что стало целью и задачами данного исследования.

Материал и методы

Под наблюдением находились 1071 больной РЛ в возрасте от 24 до 86 лет (в среднем 59,20 ± 0,31 года). Среди этих пациентов было 887 (82,8 %) мужчин и 184 (17,2 %) женщины. Никто из больных ранее не был

прооперирован по поводу РЛ, а после установления диагноза все пациенты получали лучевую терапию, 73,1 % из них — комбинированную радиохимиотерапию. Все пациенты находились в Национальном институте рака (г. Киев) с 2005 по 2015 год, где с момента начала и в течение дальнейшего наблюдения проводилось, помимо прочего, обследование почек (клинический анализ мочи, количественное исследование ее осадка, уровень креатинина в сыворотке крови с подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта — Гольта).

Правосторонняя локализация РЛ констатирована в 59,9 % наблюдений, левосторонняя — в 38,9 %, двусторонняя — в 1,1 %. Поражение верхних долей легких установлено в 27,0 % случаев, нижних — в 15,3 %, верхненижней локализации слева — в 18,7 %, средневерхней — в 25,0 %, средненижней — в 1,4 %, средней доли — в 3,7 %. Медиастинальный вариант болезни имел место у 8,9 % от числа больных, а у 1,2 % мужчин диагностирована верхушечная опухоль

Адрес для переписки с авторами:
Думанский Юрий Васильевич
E-mail: oncologdopc@gmail.com

© Думанский Ю.В., Синяченко О.В.,
Столярова О.Ю., Степко В.А., Егудина Е.Д., 2016
© «Почки», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

Панкоста — Тобиаса. У 78,7 % обследованных отмечена центральная форма РЛ, у 21,3 % — периферическая. Мелкоклеточный гистологический вариант заболевания обнаружен в 17,6 % случаев, а немелкоклеточный — в 82,5 %, среди которых аденокарцинома констатирована в 38,8 % случаев от общего числа обследованных пациентов и в 47,1 % от числа лиц с немелкоклеточной формой, плоскоклеточная карцинома — соответственно в 33,4 и 40,5 %, крупноклеточная карцинома — в 10,2 и 12,3 %. IA стадия заболевания установлена у 0,3 % пациентов, IB — у 0,6 %, IIA — у 1,1 %, IIB — у 3,3 %, IIIA — у 35,1 %, IIIB — у 23,7 %, IV — у 36,0 %. Средний показатель дифференциации РЛ составил $1,190 \pm 0,038$ балла, интегральной стадийности — $5,870 \pm 0,032$ о.е., тяжести опухолевого процесса — $2,850 \pm 0,024$ о.е., которую оценивали по формуле: $\ln[T + N^2 + (\Sigma M)^2]$, где \ln — десятичный логарифм, T — международный показатель характера первичной опухоли, N — международный показатель метастатического поражения региональных лимфатических узлов, ΣM — сумма метастазов в отдаленных органах. Среднее число метастазов РЛ в лимфатические узлы составило $1,570 \pm 0,030$, а в отдаленные органы — $1,360 \pm 0,037$.

Для диагностики РЛ и его метастазов применяли методы обычной рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и сонографии (аппараты «Multix-Compact-Siemens», Германия, «Somazom-Emotion-6-Siemens», Германия, «Gygoscan-Intera-Philips», Нидерланды, «Envisor-Philips», Нидерланды), эзофагогастроскопии (фиброскоп «Olympus-GIF-Q20», Япония). Посредством иммуноферментного, биохимического и физико-химического анализа (ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франция, анализатор «Olympus-AU640», Япония, компьютерный тензиометр «PAT2-Sinterface», Германия) изучали в сыворотке крови уровень креатинина, а в моче — параметры фибронектина, β_2 -микроглобулина, мочевой кислоты, поверхностного натяжения и модуля вязкоэластичности. У 2,0 % от числа больных отмечена сопутствующая хроническая болезнь почек I стадии (мочекаменная болезнь или хронический некалькулезный пиелонефрит).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, однофакторного (ANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD), коэффициенты корреляции (r), критерии множественной регрессии (R), дисперсии (D), Стьюдента (t), Макнемара — Фишера (χ^2) и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение

Метастазы в почки, надпочечники и паранефральные забрюшинные лимфатические узлы на-

блюдаются соответственно у 1,8, 3,4 и 2,0 % от числа больных РЛ. Необходимо отметить, что метастазирование в почки установлено только в группе мужчин ($\chi^2 = 4,01$; $p = 0,045$). Как свидетельствует выполненный дисперсионный анализ, развитие метастазов в почки, надпочечники и забрюшинные лимфоузлы при РЛ высокодостоверно зависело ($p < 0,001$) от интегральной тяжести опухолевого процесса (соответственно $D = 36,65$, $D = 37,66$, $D = 28,44$). На процессы метастазирования в почки влияла локализация опухолевого процесса в легких ($D = 4,84$; $p = 0,028$), а на поражение лимфоузлов — параметры дифференциации РЛ ($D = 4,26$; $p = 0,04$).

Обращал на себя внимание следующий факт: у 73,7 % от числа больных метастатическое поражение констатировано в правой почке, а в 84,2 % случаев первичное новообразование локализовалось в левом легком, то есть наблюдался некий «перекрест» сторон опухолевых изменений. Метастазы в 3/4 наблюдений располагались в верхнем полюсе почки, всегда были односторонними, в 89,5 % случаев проявлялись гематурией, в 52,6 % — появлением болевого синдрома (или его усиления у больных с сопутствующей хронической болезнью почек) в поясничной области и над фланками живота. Метастатическое поражение вовлекало в патологический процесс почечную паренхиму, а в каждом третьем случае — и лоханку.

Всем обследованным пациентам с РЛ выполняли лучевую терапию, а 73,1 % из них — и химиотерапию, используя препараты платины, подофиллотоксины, антимаболиты, алкиланты, таксаны, камптотецины, алкалоиды барвинка и антрациклиновые антибиотики. Средние дозы противоопухолевых препаратов $\{< M + SD\}$ определяли как минимальные (1 балл), дозы $\{M + SD \div M + 2SD\}$ — как умеренные (2 балла), $\{M + 2SD \div M + 3SD\}$ — как высокие (3 балла) и $\{> M + 3SD\}$ — как очень высокие (4 балла). Мощность радиотерапии (Ω) и химиотерапии (ψ) подсчитывали по формуле: $\Omega(\psi) = (a + b + c + d) : n$, где a, b, c, d — соответственно количество зон облучения или препаратов в 1, 2, 3 и 4 балла, n — суммарное число облучения и общее количество использованных медикаментозных средств.

На фоне лечения у 16 (1,5 %) больных РЛ (или у 6,4 % с осложнениями терапии) развился острый тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), который протекал в виде появления полиурии, протеинурии (если она ранее отсутствовала) и глюкозурии, изменений поверхностных физико-химических свойств мочи, снижения скорости клубочковой фильтрации. Показатели мочи в процессе радиохимиотерапии представлены в табл. 1. Оказалось, что спустя 2–5 недель наблюдалось достоверное повышение параметров фибронектинурии на 13 %, β_2 -микроглобулинурии — на 14 % и модуля вязкоэластичности — на 21 % при снижении уровня урикурии на 25 % и поверхностного натяжения на 7 %.

Как показал ANOVA, наличие метастазов в почках не оказывало влияния на развитие ТИН

Таблица 1. Показатели мочи в процессе радиохимиотерапии у больных РЛ

Показатель	Этап обследования				Отличия этапов	
	первый		второй			
	M ± m	< SD >	M ± m	< SD >	t	p
Фибронектин, мг/л	590,00 ± 18,31	401,4 ÷ 778,6	664,80 ± 17,41	485,5 ÷ 844,1	3,81	0,001
β ₂ -микроглобулин, мг/л	56,30 ± 2,49	30,7 ÷ 82,0	63,90 ± 2,48	38,4 ÷ 89,4	2,64	0,013
Мочевая кислота, ммоль/л	2,40 ± 0,13	1,1 ÷ 3,7	1,80 ± 0,11	0,7 ÷ 2,9	4,16	< 0,001
Поверхностное натяжение, мН/м	47,80 ± 0,61	41,5 ÷ 54,1	44,30 ± 0,31	41,1 ÷ 47,5	5,22	< 0,001
Вязкоэластичность, мН/м	21,30 ± 0,94	11,6 ÷ 31,0	25,70 ± 0,44	21,2 ÷ 30,2	4,49	< 0,001

(D = 0,21; p = 0,643), но таким действием обладала сопутствующая мочекаменная болезнь (D = 19,29; p < 0,001). Следует подчеркнуть, что у каждого второго больного с ТИН отмечен медиастинальный вариант РЛ, тогда как среди остальных пациентов он диагностирован только в 8,3 % случаев ($\chi^2 = 18,39$; p < 0,001), соответственно, центральная форма болезни обнаружена в 100,0 и 78,4 % ($\chi^2 = 4,39$; p = 0,036).

Такие морфологические признаки, как лимфогистиоцитарная и нейтрофильная инфильтрация стромы почек, ее периваскулярный и интертубулярный склероз, гиалиновая, зернистая и вакуольная дистрофия эпителия канальцев, его атрофия, утолщение и расщепление базальной мембраны с кистозным расширением и некрозом тубулярных клеток, наблюдались у всех умерших больных РЛ, независимо от развития радиохимиотерапевтического ТИН и мощности соответствующего лечения. В связи с этим можно сделать два заключения: 1) ТИН относится к частым (постоянным?) проявлениям РЛ; 2) хронический опухолевый ТИН при РЛ является фоном для наложения острого радиационно-медикаментозного ТИН. Нужно отметить, что ни в одном секционном наблюдении мы не обнаружили мембранозного варианта хронического гломерулонефрита и амилоидоза почек.

С параметрами ψ острый ТИН не был связан, тогда как почечная патология зависела от Ω , что демонстрируют дисперсионный (D = 15,14; p < 0,001) и регрессионный (R = +3,89; p < 0,001) анализы. При этом показатель Ω прямо коррелирует с тяжестью ТИН (r = +0,147; p = 0,020).

Повреждение почек в виде ТИН у больных РЛ чаще развивается на фоне применения производного платины цисплатина (карбоплатина, нуклеоплата, платидиам, полиплатиллена), обладающего нефротоксичными свойствами [2, 11]. Цисплатин-индуцированный ТИН протекает с повышением в крови уровней моноцитарного хемотаксического белка 1 и нейтрофильного желатинсвязывающего липокалина при возрастании активности в моче N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы и концентрации β_2 -микроглобулина [10].

Мы не обнаружили негативного влияния цисплатина и его аналогов на состояние почек у больных РЛ, но подобным эффектом обладали таксаны (доцетаксел, паклитаксел), что показал ANOVA (D = 72,72; p < 0,001). Суммарная доза доцетаксела составила $525,30 \pm 96,06$ мг, а паклитаксела — $876,80 \pm 138,69$ мг. Противоопухолевое действие таксанов у больных РЛ обусловлено угнетением активности «раковых» фибробластов, стимуляцией апоптоза клеток линии A549 и синтеза протеина GRP78 [8, 12].

Доза таксанов в наших исследованиях прямо коррелировала с тяжестью ТИН (r = +0,252; p < 0,001). Необходимо подчеркнуть, что ранее описывались осложнения таксанов со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и периферической нервной системы, а мы обнаружили достоверное дисперсионное влияние этой группы противоопухолевых препаратов, помимо ТИН, на возникновение у больных РЛ тромбофлебитов (D = 4,97; p = 0,026) и тромбоза мезентериальных сосудов (D = 3,92; p = 0,047).

Продолжительность жизни умерших больных РЛ с метастазами в почки и без таковых мало различалась между собой, соответственно составляя $11,50 \pm 2,22$ месяца и $11,80 \pm 0,43$ месяца, тогда как выживаемость пациентов с общей почечной патологией (метастазы + ТИН) оказалась хуже, чем у остальных обследованных (рис. 1).

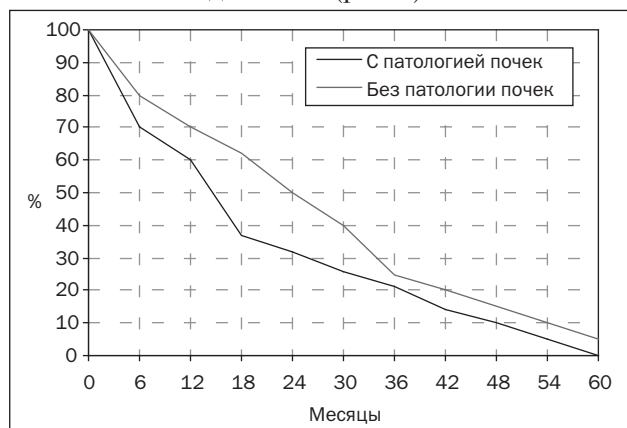


Рисунок 1. Выживаемость больных РЛ в зависимости от наличия и отсутствия патологии почек

Выводы

1. Метастазы в почки (исключительно у мужчин и чаще справа), в паранефральные забрюшинные лимфатические узлы и в надпочечники наблюдаются соответственно у 1,8, 2,0 и 3,4 % от числа больных РЛ, что зависит от локализации первичного опухолевого процесса, степени его дифференциации и интегральной тяжести.

2. В 6,4 % случаев осложнений радиохимиотерапии развивается острый ТИН на фоне предсуществующих хронических стромально-канальцевых изменений, что ухудшает выживаемость пациентов, причем в процессе лечения происходит повышение параметров фибронектинурии, β_2 -микроглобулинурии и модуля вязкоэластичности мочи при снижении уровней урикурии и поверхностного натяжения.

3. Факторами риска ТИН являются медиастиальный вариант и центральная форма РЛ, а также применение в комплексном лечении таксанов (доцетаксела, паклитаксела).

4. Полученные данные будут полезными для разработки рациональной медицинской технологии радиохимиотерапии больных РЛ с метастазами в почки.

Конфликт интересов. При подготовке материала к публикации авторы не получали гонораров и не имели другой материальной заинтересованности.

Рецензенты: акад. НАМН Украины, член-корр. НАН Украины, профессор Л.А. Пыриг
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg, Germany.

Список литературы

1. Agrawal A. Pulmonary manifestations of renal cell carcinoma / A. Agrawal, S. Sahni, A. Ifitkhar, A. Talwar // *Respir. Med.* — 2015. — Vol. 9, № 10. — P. 142-149.
2. Ahmadzadeh A. Comparison between the effects of one-day treatment regimen with cisplatin on renal function and various bio-

chemical parameters in patients with gastric and lung cancer compared with two-days divided cisplatin treatment regimen / A. Ahmadzadeh, H. Shahbazian, N. Safapour [et al.] // *J. Renal. Inj. Prev.* — 2015. — Vol. 4, № 3. — P. 87-91.

3. Boca C. Synchronous primary lung cancer and contralateral pulmonary renal cell carcinoma metastases / C. Boca, D. Leonte, M. Radulescu [et al.] // *Pneumologia.* — 2015. — Vol. 64, № 2. — P. 41-43.

4. Cenicerros L. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients / L. Cenicerros, J. Aristu, E. Castanon [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* — 2015. — Vol. 55, № 8. — P. 213-219.

5. Chaari A. Metastatic non-small cell lung cancer: a tunisian retrospective study about 100 cases / A. Chaari, S. Ben Nasr, S. Labidi [et al.] // *Tunis Med.* — 2015. — Vol. 93, № 5. — P. 294-296.

6. Gradalska-Lampart M. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002-2011 / M. Gradalska-Lampart, B. Karczmarek-Borowska, A. U. Radziszewska // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2015. — Vol. 83, № 2. — P. 109-119.

7. Kukulj S. Smoking behaviors and lung cancer epidemiology: a cohort study / S. Kukulj, F. Popovic, B. Budimir [et al.] // *Psychiatr. Danub.* — 2014. — Vol. 26, № 3. — P. 485-489.

8. Mao K. Re-expression of LKB1 in LKB1-mutant EKVX cells leads to resistance to paclitaxel through the up-regulation of MDR1 expression / K. Mao, F. Liu, X. Liu [et al.] // *Lung Cancer.* — 2015. — Vol. 88, № 2. — P. 131-138.

9. Qu H.M. Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001-2010 / H.M. Qu, Y.N. Bai, N. Cheng [et al.] // *Biomed. Environ. Sci.* — 2015. — Vol. 28, № 5. — P. 364-369.

10. Shinke H. Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients / H. Shinke, S. Masuda, Y. Togashi [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 76, № 5. — P. 989-996.

11. Yan F. Mechanism of platinum derivatives induced kidney injury / F. Yan, J. Duan, J. Wang // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* — 2015. — Vol. 18, № 9. — P. 580-586.

12. Ying L. Cancer associated fibroblast-derived hepatocyte growth factor inhibits the paclitaxel-induced apoptosis of lung cancer A549 cells by up-regulating the PI3K/Akt and GRP78 signaling on a microfluidic platform / L. Ying, Z. Zhu, Z. Xu [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, № 6. — E. 0129593.

Получено 14.12.15

Получено в исправленном виде 01.02.16

Принято в печать 02.02.16 ■

Думанський Ю.В.¹, Синяченко О.В.¹, Столярова О.Ю.²,
Степко В.А.¹, Єгудіна Є.Д.³

¹Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького, м. Красний Лиман

²Національний інститут раку, м. Київ

³Державна медична академія, м. Дніпропетровськ

НИРКОВІ АСПЕКТИ РАКУ ЛЕГЕНІВ

Резюме. Метастази у нирки, паранефральні заочеревинні лімфатичні вузли та надниркові залози спостерігаються відповідно у 2, 2 і 3 % від числа хворих на рак легенів, а у 6 % випадків ускладнень радіохіміотерапії розвивається гострий тубулоінтерстиціальний нефрит, що погіршує виживаність пацієнтів, залежить від форми й локалізації первинного пухлинного процесу, ступеня його диференціації, інтегральної тяжкості та застосування в комплексному лікуванні проти-пухлинних препаратів (таксанів).

Ключові слова: рак, легені, нирки.

Dumanskyi Yu.V.¹, Syniachenko O.V.¹, Stolarova O.Yu.²,
Stepko V.A.¹, Yehudyna Ye.D.³

¹Donetsk National Medical University named after M. Horkyi,
Krasnyi Liman

²National Cancer Institute, Kyiv

³Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipropetrovsk, Ukraine

KIDNEY ASPECTS OF THE LUNG CANCER

Summary. Metastases in the kidney, perirenal retroperitoneal lymph nodes and adrenal glands occur in 2, 2, and 3 % of patients with lung cancer, respectively, and acute tubulointerstitial nephritis develops in 6 % of cases of radiochemotherapy complications, which impairs the survival of patients, depends on the shape and location of the primary tumor process, the degree of its differentiation, integrated severity and the use of anticancer drugs (taxanes) in combined treatment.

Key words: cancer, lung, kidneys.

National Clinical Guideline Centre.
ВЕДЕННЯ АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ
НИРОК. — Лондон (Великобританія): National Institute
for Health and Care Excellence (NICE). —
3 червня 2015 року. — 43 с. (NICE керівництво, № 8)

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)

Рекомендації

Основні рекомендації

Примітка від національного керівництва Clearinghouse (NGC). Керівництво було опрацьовано Державним клінічним центром керівництв від імені Національного інституту охорони здоров'я та передового догляду (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)). Дивись поле «Наявність супутніх документів» для повної версії цього керівництва.

Формулювання, що використовуються в рекомендації цього керівництва (наприклад, такі слова, як «пропонується» і «розглядається») означають визначеність, із якою створено рекомендації (сила рекомендації) і визначаються в кінці тексту «Основні рекомендації».

Рекомендації, позначені як [нові 2015], [2011], [2006], [2011, внесено зміни 2015] або [2006 року внесено зміни 2015]:

— [нова 2015] вказує, що докази були переглянуті й рекомендації додані або оновлені;

— [2011] вказує на те, що докази не переглядалися з 2011 року;

— [2006] вказує на те, що докази не переглядалися з 2006 року;

— [2006, внесено зміни 2015] вказує на те, що докази не переглядалися з 2006 року, але до формулювання рекомендації були внесені зміни, що змінюють її значення;

— [2011, внесено зміни 2015] вказує на те, що докази не переглядалися з 2011, але до формулювання рекомендації були внесені зміни, що змінюють її значення.

Recommendations

Major Recommendations

Note from the National Guideline Clearinghouse (NGC). This guideline was developed by the National Clinical Guideline Centre on behalf of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). See the «Availability of Companion Documents» field for the full version of this guidance.

The wording used in the recommendations in this guideline (for example, words such as «offer» and «consider») denotes the certainty with which the recommendation is made (the strength of the recommendation), and are defined at the end of the «Major Recommendations» field.

Recommendations are marked as [new 2015], [2011], [2006], [2011, amended 2015] or [2006, amended 2015]:

— [new 2015] indicates that the evidence has been reviewed and the recommendation has been added or updated;

— [2011] indicates that the evidence has not been reviewed since 2011;

— [2006] indicates that the evidence has not been reviewed since 2006;

— [2006, amended 2015] indicates that the evidence has not been reviewed since 2006, but changes have been made to the recommendation wording that change the meaning;

— [2011, amended 2015] indicates that the evidence has not been reviewed since 2011, but changes have been made to the recommendation wording that change the meaning.

Діагностична оцінка та підхід до анемії

Діагностична роль рівня гемоглобіну (Hb)

Розгляньте необхідність вивчення та ведення анемії у хворих із хронічним захворюванням нирок (ХХН), якщо:

- рівень гемоглобіну знижується до 110 г/л або менше (або 105 г/л та менше, якщо вік до 2 років) **або**
- у них розвиваються симптоми, пов'язані з анемією (наприклад, втома, утруднене дихання, млявість і серцебиття) [2011].

Діагностична роль визначення швидкості клубочкової фільтрації

При розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) менше ніж 60 мл/хв/1,73м² слід з'ясувати причину і встановити, чи зумовлена анемія ХХН. Коли рШКФ є більшою або дорівнює 60 мл/хв/1,73м², анемія, ймовірно, пов'язана з іншими причинами [2006].

Діагностичні тести визначення статусу заліза та ймовірна відповідь на терапію залізом

Проводьте тестування з метою діагностики дефіциту заліза і визначення потенційної чутливості до терапії залізом та довгострокових потреб у залізі кожні 3 місяці (кожні 1–3 місяці для хворих, які отримують гемодіаліз).

— Використовуйте відсоток гіпохромних еритроцитів (%ГЕР; більше ніж 6 %), але тільки якщо обробка зразків крові можлива протягом 6 годин.

— Якщо застосування %ГЕР неможливе, використовуйте значення вмісту гемоглобіну в ретикулоцитах (CHr; менше ніж 29 пг) або еквівалентний тест (наприклад, еквівалентом є ретикулоцитарний уміст гемоглобіну).

— Якщо ці тести недоступні або у пацієнта таласемія чи її ознаки, для діагностики використовуйте поєднання насичення трансферином (менше ніж 20 %) і вимірювання сироваткового феритину (менше ніж 100 мкг/л) [нова 2015].

Не визначаєте насиченість трансферином або не вимірюєте феритин сироватки окремо для оцінки статусу дефіциту заліза в осіб з анемією при ХХН [нова 2015].

Вимірювання еритропоєтину

Не використовуйте регулярне вимірювання рівнів еритропоєтину для діагностики або корекції анемії у хворих з анемією при ХХН [2006].

Ведення анемії

Ініціювання терапії еритропоез-стимулюючими агентами (ЕСА) у хворих із дефіцитом заліза

ЕСА терапія не повинна проводитись за наявності абсолютного дефіциту заліза без корекції його вмісту [2006].

Максимальні рівні заліза у пацієнтів з анемією при ХХН

У пацієнтів, які лікуються препаратами заліза, сироватковий рівень феритину не повинен перевищувати 800 мкг/л. Для запобігання цьому дози заліза повинні бути переглянуті при досягненні рівня сироваткового феритину 500 мкг/л [2006].

Клінічна користь терапії ЕСА в пацієнтів, кров яких насичена залізом

Плюси й мінуси дослідження корекції анемії мають обговорюватися лікарями, пацієнтами з анемією при

Diagnostic Evaluation and Assessment of Anaemia

Diagnostic Role of Haemoglobin (Hb) Levels

Consider investigating and managing anaemia in people with chronic kidney disease (CKD) if:

- Their Hb level falls to 110 g/litre or less (or 105 g/litre or less if younger than 2 years) **or**
- They develop symptoms attributable to anaemia (such as tiredness, shortness of breath, lethargy, and palpitations) [2011].

Diagnostic Role of Glomerular Filtration Rate

An estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60 ml/min/1.73m² should trigger investigation into whether anaemia is due to CKD. When the eGFR is greater than or equal to 60 ml/min/1.73m² the anaemia is more likely to be related to other causes [2006].

Diagnostic Tests to Determine Iron Status and Predict Response to Iron Therapy

Carry out testing to diagnose iron deficiency and determine potential responsiveness to iron therapy and long-term iron requirements every 3 months (every 1 to 3 months for people receiving haemodialysis).

— Use percentage of hypochromic red blood cells (%HRC; more than 6 %), but only if processing of blood sample is possible within 6 hours.

— If using %HRC is not possible, use reticulocyte Hb content (CHr; less than 29 pg) or equivalent tests — for example, reticulocyte Hb equivalent.

— If these tests are not available or the person has thalassaemia or thalassaemia trait, use a combination of transferrin saturation (less than 20 %) and serum ferritin measurement (less than 100 micrograms/litre) [new 2015].

Do not request transferrin saturation or serum ferritin measurement alone to assess iron deficiency status in people with anaemia of CKD [new 2015].

Measuring Erythropoietin

Do not routinely consider measurement of erythropoietin levels for the diagnosis or management of anaemia in people with anaemia of CKD [2006].

Managing Anaemia

Initiation of Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Therapy in Iron-Deficient Patients

ESA therapy should not be initiated in the presence of absolute iron deficiency without also managing the iron deficiency [2006].

Maximum Iron Levels in People with Anaemia of CKD

In people treated with iron, serum ferritin levels should not rise above 800 micrograms/litre. In order to prevent this, the dose of iron should be reviewed when serum ferritin levels reach 500 micrograms/litre [2006].

Clinical Utility of ESA Therapy in Iron-Replete Patients

The pros and cons of a trial of anaemia management should be discussed between the clinician, the

ХХН та членами їх сімей або опікунами, якщо це доречно [2006].

ЕСА не повинні призначатись тоді, коли наявні супутні захворювання або прогноз, найімовірніше, зводить нанівець переваги корекції анемії [2006].

Ініціювати пошук способів корекції анемії, коли існує невизначеність щодо наявності супутніх захворювань або прогнозу, що може звести нанівець користь від корекції анемії за допомогою ЕСА [2006].

При застосуванні початкової терапії ЕСА необхідно оцінити рівень ефективності пробного лікування після узгодження часового інтервалу. У разі потреби необхідно узгодити взаємні рішення між лікарями й особою з анемією при ХХН та її сім'єю або опікунами про доцільність продовження терапії ЕСА [2006].

Огляньте всіх пацієнтів, які почали терапію ЕСА після узгодженого інтервалу, для того щоб вирішити, чи варто продовжувати використання ЕСА [2006].

Харчові добавки

Не слід призначати вітамін С, фолієву кислоту або карнітин як допоміжні речовини для лікування анемії при ХХН [2006].

Андрогени

У пацієнтів з анемією при ХХН андрогени не повинні бути використані для лікування анемії [2006].

Гіперпаратиреоз

У хворих з анемією при ХХН клінічно наявний гіперпаратиреоз потрібно лікувати для поліпшення корекції анемії [2006].

Пацієнт-орієнтований догляд: ЕСА

Надавати особам, яким запропонована терапія ЕСА, та їх лікарям загальної практики інформацію про те, чому терапія ЕСА необхідна, як вона працює і які переваги та небажані ефекти можуть бути [2006].

Під час менеджменту лікування хворих з анемією при ХХН повинні бути узгоджені протоколи, які визначають ролі та відповідальність медичних працівників на етапі первинної та вторинної допомоги [2006].

Інформувати пацієнтів, які отримують ЕСА-терапію, про важливість узгодження проведення терапії та наслідки неузгодження [2006].

У разі призначенні ЕСА-терапії медичні працівники повинні враховувати побажання пацієнта щодо лікування під наглядом або самостійно, частоти дози, наявності болю при ін'єкції, методу введення ЕСА та їх зберігання [2006].

Для того, щоб пацієнти самостійно визначали введення своїх ЕСА способом, що є клінічно ефективним і безпечним, домовленості повинні бути досягнуті заздалегідь, зі зрозумілим та безперервним доступом до необхідних заходів [2006].

Програми навчання пацієнта

Пропонуємо культурні та відповідні до віку програми навчання для всіх пацієнтів із діагнозом анемії при ХХН (та їх сімей та опікунів). Програми варто повторювати на прохання і відповідно до змін обставин пацієнта. Вони повинні передбачати наявність таких ключових питань:

— Практична інформація про ведення анемії при ХХН.

person with anaemia of CKD, and their families and carers if applicable [2006].

ESAs need not be administered where the presence of comorbidities, or the prognosis, is likely to negate the benefits of correcting the anaemia [2006].

Initiate a trial of anaemia correction when there is uncertainty over whether the presence of comorbidities, or the prognosis, would negate benefit from correcting the anaemia with ESAs [2006].

Where a trial of ESA therapy has been performed, assess the effectiveness of the trial after an agreed interval. Where appropriate, a mutual decision should be agreed between the clinician, the person with anaemia of CKD and their families and carers on whether or not to continue ESA therapy [2006].

Review all people started on ESA therapy after an agreed interval in order to decide whether or not to continue using ESAs [2006].

Nutritional Supplements

Supplements of vitamin C, folic acid, or carnitine should not be prescribed as adjuvants specifically for the treatment of anaemia of CKD [2006].

Androgens

In people with anaemia of CKD, androgens should not be used to treat the anaemia [2006].

Hyperparathyroidism

In people with anaemia of CKD, clinically relevant hyperparathyroidism should be treated to improve the management of the anaemia [2006].

Patient-centred Care: ESAs

Give people offered ESA therapy and their general practitioners (GPs) information about why ESA therapy is required, how it works and what benefits and side effects may be experienced [2006].

When managing the treatment of people with anaemia of CKD, there should be agreed protocols defining roles and responsibilities of healthcare professionals in primary and secondary care [2006].

Inform people receiving ESA therapy about the importance of concordance with therapy and the consequences of poor concordance [2006].

When prescribing ESA therapy, healthcare professionals should take into account patient preferences about supervised- or self-administration, dose frequency, pain on injection, method of supplying ESA, and storage [2006].

In order for people to self-administer their ESA in a way that is clinically effective and safe, arrangements should be made to provide ready, reasonable and uninterrupted access to supplies [2006].

Patient Education Programmes

Offer culturally and age-appropriate patient education programmes to all people diagnosed with anaemia of CKD (and their families and carers). These should be repeated as requested, and according to the changing circumstances of the patient. They should include the following key areas:

— Practical information about how anaemia of CKD is managed.

— Знання (наприклад, про симптоми, дозування заліза, причини анемії, взаємодію з іншими ліками, етапи лікування).

— Професійна підтримка (наприклад, контактна інформація, комунальні послуги, безперервність догляду, моніторинг та відгуки про ефективність результатів).

— Спосіб життя (наприклад, дієта, фізичні вправи, підтримання нормального способу життя і зустрічі з іншими пацієнтами).

— Адаптація до хронічних захворювань (наприклад, попередня інформація та можливі хвороби і ліквідація симптомів) [2006].

Оцінка та оптимізація еритропоезу

Користь від лікування ЕСА

Пропонуйте лікування ЕСА пацієнтам з анемією при ХХН, якщо, ймовірно, може бути користь від неї для покращення якості життя і фізичного стану [2006].

Переливання крові

Уникайте переливання крові, якщо це можливо, у хворих з анемією при ХХН, у яких трансплантація нирки є опцією лікування [2006].

У пацієнтів з анемією при ХХН виникають ситуації, коли клінічно показаним є переливання крові. У цих випадках дотримуйтеся відповідних національних керівництв [2006, внесено зміни 2015].

Порівняння ЕСА

Обговорюйте вибір ЕСА з пацієнтом з анемією при ХХН, коли починаєте лікування і в подальшому спостереженні, беручи до уваги стан пацієнта відносно діалізу, шлях призначення та локальну наявність ЕСА. Немає ніяких доказів про різницю ЕСА з точки зору ефективності [2006].

Упорядкування догляду

Хворі з анемією при ХХН повинні мати доступ до призначеної контактної особи або осіб, які відповідальні за корекцію анемії та які мають навички в таких видах діяльності:

— Моніторинг та управління певною кількістю пацієнтів відповідно до локально узгоджених протоколів.

— Надання інформації, знань та підтримки для розширення можливостей пацієнтів та їх сімей та осіб, які беруть участь у догляді їх.

— Координація послуг до корекції анемії в пацієнтів із ХХН, забезпечення взаємодії між вторинною та первинною ланками медичного догляду із тісним контактом для забезпечення догляду найвищого рівня.

— Призначення лікарських засобів для корекції анемії та моніторинг їх ефективності [2006].

Забезпечення ЕСА

Терапія ЕСА повинна бути клінічно ефективною, послідовною і безпечною у хворих з анемією при ХХН. Для досягнення цієї мети лікуючий лікар та пацієнт повинні узгодити план, що орієнтований на пацієнта і включає:

- безперервність постачання ліків;
- гнучкість призначення та введення препарату;
- урахування способу життя та уподобань пацієнта;
- вартість забезпечення препаратом;

— Knowledge (for example, about symptoms, iron management, causes of anaemia, associated medications, phases of treatment).

— Professional support (for example, contact information, community services, continuity of care, monitoring, and feedback on progress of results).

— Lifestyle (for example, diet, physical exercise, maintaining normality, and meeting other patients).

— Adaptation to chronic disease (for example, previous information and expectations, and resolution of symptoms) [2006].

Assessment and Optimisation of Erythropoiesis

Benefits of Treatment with ESAs

Offer treatment with ESAs to people with anaemia of CKD who are likely to benefit in terms of quality of life and physical function [2006].

Blood Transfusions

Avoid blood transfusions where possible in people with anaemia of CKD in whom kidney transplant is a treatment option [2006].

In people with anaemia of CKD, there may be situations where a transfusion is indicated clinically. In these cases, follow the relevant national guidance [2006, amended 2015].

Comparison of ESAs

Discuss the choice of ESA with the person with anaemia of CKD when initiating treatment and at subsequent review, taking into consideration the patient's dialysis status, the route of administration and the local availability of ESAs. There is no evidence to distinguish between ESAs in terms of efficacy [2006].

Coordinating Care

People with anaemia of CKD should have access to a designated contact person or persons who have principal responsibility for their anaemia management and who have skills in the following activities:

— Monitoring and managing a caseload of patients in line with locally agreed protocols.

— Providing information, education and support to empower patients and their families and carers to participate in their care.

— Coordinating an anaemia service for people with CKD, working between secondary and primary care and providing a single point of contact, to ensure patients receive a seamless service of the highest standard.

— Prescribing medicines related to anaemia management and monitoring their effectiveness [2006].

Providing ESAs

ESA therapy should be clinically effective, consistent and safe in people with anaemia of CKD. To achieve this, the prescriber and patient should agree a plan that is patient-centred and includes:

- continuity of drug supply;
- flexibility of where the drug is delivered and administered;
- the lifestyle and preferences of the patient;
- cost of drug supply;

- бажання самостійного догляду, якщо можливо;
- регулярний перегляд плану у контексті змін потреб [2006].

ЕСА: оптимальний шлях введення

Пацієнт з анемією при ХХН та лікуючий лікар повинні узгодити (і, відповідно, переглядати) шлях введення ЕСА, беручи до уваги такі чинники:

- популяція пацієнтів (наприклад, гемодіалізні пацієнти);
- болючість ін'єкцій;
- частота призначення;
- спосіб життя та уподобання пацієнта;
- ефективність (наприклад, підшкірний або внутрішньовенний шлях введення, порівняння препаратів короткої та тривалої дії);

— вартість препарату [2006].

Лікуючому лікарю слід враховувати, що під час застосування ЕСА короткої дії підшкірне введення дозволяє використовувати більш низькі дози препаратів, ніж внутрішньовенне [2006].

ЕСА: дози і частота введення

Коли корегується анемія при ХХН, доза і частота введення ЕСА повинні бути:

- визначені за тривалістю дії та шляху призначення ЕСА;
- скореговані для підтримки швидкості приросту рівня гемоглобіну у межах 10–20 г/л/місяць [2006].

Оптимальні рівні гемоглобіну

При визначенні індивідуальних бажаних рівнів гемоглобіну в осіб з анемією при ХХН, візьміть до уваги:

- уподобання пацієнта;
- симптоми і супутні захворювання;
- необхідне лікування [2011];

Корекція гемоглобіну до нормального рівня в пацієнтів з анемією при ХХН за допомогою ЕСА зазвичай не рекомендується.

— зазвичай бажані до підтримки рівні гемоглобіну варіюють у межах між 100 і 120 г/л для дорослих, молодих людей та дітей віком 2 років і більше та між 95 та 115 г/л для дітей віком молодше 2 років, що відображають нижній нормальний діапазон цієї вікової групи;

— щоб зберегти рівні гемоглобіну в рамках бажаного діапазону, не потрібно чекати виходу рівнів гемоглобіну за бажані межі перед налаштуванням лікування (наприклад, вживати заходів, коли рівні гемоглобіну в межах 5 г/л до межі нижнього діапазону) [2011, внесено зміни 2015].

Розгляньте питання про прийняття рівнів гемоглобіну нижче від бажаного діапазону, якщо:

- необхідні високі дози ЕСА для досягнення бажаного діапазону або
- бажаний діапазон не досягнуто попри підвищення дози ЕСА [2011].

Вік сам по собі не повинен бути визначним фактором для лікування анемії при ХХН [2006].

Налаштування лікування препаратами ЕСА

Оптимізувати стан заліза перед чи одночасно з початком терапії ЕСА і під час терапії з ЕСА [2006, внесено зміни 2011].

- desire for self-care where appropriate;
- regular review of the plan in light of changing needs [2006].

ESAs: Optimal Route of Administration

The person with anaemia of CKD and the prescriber should agree (and revise as appropriate) the route of administration of ESAs, taking into account the following factors:

- patient population (for example, haemodialysis patients);
- pain of injection;
- frequency of administration;
- the lifestyle and preferences of the patient;
- efficacy (for example, subcutaneous versus intravenous administration, or long-acting versus short-acting preparations);

— cost of drug supply [2006].

The prescriber should take into account that when using short-acting ESAs, subcutaneous injection allows the use of lower doses of drugs than intravenous administration [2006].

ESAs: Dose and Frequency

When correcting anaemia of CKD, the dose and frequency of ESA should be:

- determined by the duration of action and route of administration of the ESA;
- adjusted to keep the rate of Hb increase between 10 and 20 g/litre/month [2006].

Optimal Hb Levels

When determining individual aspirational Hb ranges for people with anaemia of CKD, take into account:

- patient preferences;
- symptoms and comorbidities;
- the required treatment [2011].

The correction to normal levels of Hb with ESAs is not usually recommended in people with anaemia of CKD.

— Typically maintain the aspirational Hb range between 100 and 120 g/litre for adults, young people and children aged 2 years and older, and between 95 and 115 g/litre for children younger than 2 years of age, reflecting the lower normal range in that age group.

— To keep the Hb level within the aspirational range, do not wait until Hb levels are outside the aspirational range before adjusting treatment (for example, take action when Hb levels are within 5 g/litre of the range's limits) [2011, amended 2015].

Consider accepting Hb levels below the agreed aspirational range if:

- High doses of ESAs are required to achieve the aspirational range or
- The aspirational range is not achieved despite escalating ESA doses [2011].

Age alone should not be a determinant for treatment of anaemia of CKD [2006].

Adjusting ESA Treatment

Optimise iron status before or coincident with the initiation of ESA administration and during maintenance treatment with ESAs [2006, amended 2011].

Використання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністів рецепторів ангіотензину II типу не виключається; проте, якщо вони використовуються, слід розглянути необхідність збільшення дози ЕСА [2006].

Врахуйте необхідність вимірювань рівня гемоглобіну при визначенні дози і частоти призначення ЕСА.

— З'ясууйте причину неочікуваних змін рівня гемоглобіну (супутні хвороби, кровотеча), щоб вчасно втрутитись та оптимізувати статус заліза.

— Збільшення або зменшення дози ЕСА та/або частоти, коли рівні гемоглобіну виходять за встановлений поріг (зазвичай нижче від 105 г/літр або вище від 115 г/л), або, наприклад, коли швидкість зміни рівня гемоглобіну має певну тенденцію (наприклад, більше ніж 10 г/л/міс) [2006, внесено зміни 2011].

Лікування дефіциту заліза: корекція

Пропонуйте пацієнтам з анемією при ХХН, які отримують ЕСА-залізотерапію, досягнення:

— %ГЕР менше ніж 6 % (доки рівні феритину вищі за 800 мкг/кг).

— Досягнення гемоглобіну ретикулоцитів або еквівалентне дослідження вище від 29 пг (доки рівні сироваткового феритину вищі за 800 мкг/кг).

Якщо вищезазначені тести недоступні або пацієнт має таласемію чи її ознаки, терапія залізом повинна підтримувати рівні насичення трансферином понад 20 % і феритину сироватки понад 100 мкг/л (доки рівні сироваткового феритину вищі за 800 мкг/л). Більшість пацієнтів потребують 500–1000 мг заліза для дорослих або еквівалентну дозу для дітей єдиною або розділеною дозою залежно від підготовки. Внутрішньовенно залізо повинно вводиться в умовах доступного обладнання для реанімації [нова 2015].

Лікування дефіциту заліза: тактика

Якщо %ГЕР становить менше ніж 6 %, ретикулоцитарний уміст гемоглобіну або еквівалентний тест перевищує 29 пг або насиченість трансферином є більшою ніж 20 % і феритин сироватки понад 100 мкг/л, пропонуємо корекцію рівнів заліза у пацієнтів з анемією при ХХН, які отримують ЕСА.

Режим дозування буде залежати від модальності, наприклад, пацієнти на гемодіалізі потребують еквівалент 50–60 мг внутрішньовенного заліза на тиждень (еквівалентна доза для дітей 1 мг/кг/тиждень) [нова 2015].

ЕСА: моніторинг статусу заліза під час лікування

Запропонуйте терапію залізом пацієнтам, які отримують терапію ЕСА для підтримання:

— %ГЕР до 6 % (доки рівні феритину вищі за 800 мкг/л);

— ретикулоцитарний рівень гемоглобіну або еквівалентний тест перевищує 29 пг (доки рівні феритину вищі за 800 мкг/л);

— рівень насиченості трансферином понад 20 % і рівень феритину сироватки понад 100 мкг/л (доки рівні феритину вищі за 800 мкг/л).

Маркер статусу заліза повинен контролюватися кожні 1–3 місяці у хворих, які отримують гемодіаліз.

Use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin type II receptor antagonists is not precluded, but if they are used, an increase in ESA therapy should be considered [2006].

Take into account Hb measurements when determining the dose and frequency of ESA administration.

— Investigate the cause of an unexpected change in Hb level (that is, intercurrent illness, bleeding) to enable intervention and optimise iron status.

— Increase or decrease ESA dose and/or frequency when Hb measurements fall outside action thresholds (usually below 105 g/litre or above 115 g/litre), or for example when the rate of change of Hb suggests an established trend (for example, greater than 10 g/litre/month) [2006, amended 2011].

Treating Iron Deficiency: Correction

Offer people with anaemia of CKD who are receiving ESAs iron therapy to achieve:

— %HRC less than 6 % (unless ferritin is greater than 800 micrograms/litre).

— Reticulocyte Hb count or equivalent tests above 29 pg (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre).

If the above tests are not available or the person has thalassaemia or thalassaemia trait, iron therapy should maintain transferrin saturation greater than 20 % and serum ferritin level greater than 100 micrograms/litre (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre).

Most patients will need 500 to 1000 mg of iron for adults or equivalent doses for children, in a single or divided dose depending on the preparation. Intravenous iron should be administered in a setting with facilities for resuscitation [new 2015].

Treating Iron Deficiency: Maintenance

Once %HRC is less than 6 %, reticulocyte Hb count or equivalent tests are above 29 pg, or transferrin saturation is greater than 20 % and serum ferritin level is greater than 100 micrograms/litre, offer maintenance iron to people with anaemia of CKD who are receiving ESAs.

The dosing regimen will depend on modality, for example haemodialysis patients will need the equivalent of 50 to 60 mg intravenous iron per week (or an equivalent dose in children of 1 mg/kg/week) [new 2015].

ESAs: Monitoring Iron Status During Treatment

Offer iron therapy to people receiving ESA maintenance therapy to keep their:

— %HRC less than 6 % (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre);

— Reticulocyte Hb count or equivalent tests above 29 pg (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre);

— Transferrin saturation level above 20 % and serum ferritin level above 100 micrograms/litre (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre).

The marker of iron status should be monitored every 1 to 3 months in people receiving haemodialysis.

У пацієнтів на стадії переддіалізу або у тих, хто отримує перитонеальний діаліз, рівні зазвичай відстежуються кожні 3 місяці. Якщо ці хворі мають нормальну формулу крові, мало користі в перевірці статусу заліза [новий 2015].

Терапія залізом у пацієнтів із дефіцитом заліза, які не отримують терапію ЕСА

Запропонуйте терапію залізом хворим з анемією при ХХН із дефіцитом заліза, які не отримують терапію ЕСА, до обговорення призначення терапії ЕСА.

— Обговорюйте ризики та переваги варіантів лікування. Беріть до уваги вибір пацієнта.

— Для хворих, які не отримують гемодіаліз, розгляньте питання про призначення препаратів заліза перорально, перш ніж пропонувати внутрішньовенне введення. Якщо існує непереносимість пероральних препаратів заліза, або цільові рівні гемоглобіну не були досягнуті протягом 3 місяці (див. «Оптимальні рівні гемоглобіну»), пропонують терапію препаратами заліза внутрішньовенно.

Для хворих, які отримують гемодіаліз, запропонуйте внутрішньовенний шлях введення заліза. Запропонуйте пероральний шлях введення заліза для пацієнтів, які отримують гемодіаліз, тільки якщо:

— внутрішньовенне введення заліза протипоказане **або**

— хворий вирішує не вводити залізо внутрішньовенно після обговорення відносної ефективності та побічних ефектів перорального та внутрішньовенного шляхів [нова 2015].

Обговорюйте результати терапії залізом із пацієнтом, або, за необхідності, з його сім'єю, або опікунами і запропонуйте терапію ЕСА за необхідності (див. «Переваги лікування ЕСА») [нова 2015].

Терапія залізом для хворих із дефіцитом заліза, які отримують терапію ЕСА

Запропонуйте лікування залізом хворим з анемією при ХХН із дефіцитом заліза, які отримують терапію ЕСА.

— Обговоріть ризики та переваги варіантів лікування. Зважайте на вибір пацієнта.

— Для дорослих і молодих людей пропонують внутрішньовенний шлях введення заліза.

— Для дітей, які отримують гемодіаліз, пропонуйте внутрішньовенний шлях введення заліза.

— Для дітей, які не отримують гемодіаліз, розгляньте можливість перорального шляху введення заліза. Якщо у дитини непереносимість пероральних форм заліза або цільовий рівень гемоглобіну не може бути досягнутий протягом 3 місяців (див. «Оптимальні рівні гемоглобіну»), пропонуйте внутрішньовенний шлях введення заліза [нова 2015].

Запропонуйте пероральне лікування залізом дорослим та молодим людям, які отримують терапію ЕСА, лише якщо:

— внутрішньовенний шлях введення протипоказаний **або**

— пацієнт вирішує не вводити залізо внутрішньовенно після обговорення відносної ефективності та побічних ефектів перорального та внутрішньовенного шляхів [нова 2015].

In people who are pre-dialysis or receiving peritoneal dialysis, levels are typically monitored every 3 months. If these people have a normal full blood count there is little benefit in checking iron status [new 2015].

Iron Therapy for People Who Are Iron Deficient and Not on ESA Therapy

Offer iron therapy to people with anaemia of CKD who are iron deficient and who are not receiving ESA therapy, before discussing ESA therapy.

— Discuss the risks and benefits of treatment options. Take into account the person's choice.

— For people who are not receiving haemodialysis, consider a trial of oral iron before offering intravenous iron therapy. If they are intolerant of oral iron or target Hb levels are not reached within 3 months (see «Optimal Hb Levels»), offer intravenous iron therapy.

For people who are receiving haemodialysis, offer intravenous iron therapy. Offer oral iron therapy to people who are receiving haemodialysis only if:

— intravenous iron therapy is contraindicated **or**

— the person chooses not to have intravenous iron therapy after discussing the relative efficacy and side effects of oral and intravenous iron therapy [new 2015].

Discuss the results of the iron therapy with the person or, where appropriate, with their family or carers and offer ESA therapy if needed (see «Benefits of treatment with ESAs») [new 2015].

Iron Therapy for People Who Are Iron Deficient and Receiving ESA Therapy

Offer iron therapy to people with anaemia of CKD who are iron deficient and who are receiving ESA therapy.

— Discuss the risks and benefits of treatment options. Take into account the person's choice.

— For adults and young people, offer intravenous iron therapy.

— For children who are receiving haemodialysis, offer intravenous iron therapy.

— For children who are not receiving haemodialysis, consider oral iron. If the child is intolerant of oral iron or target Hb levels are not reached within 3 months (see «Optimal Hb Levels»), offer intravenous iron therapy [new 2015].

Offer oral iron therapy to adults and young people who are receiving ESA therapy only if:

— intravenous iron therapy is contraindicated **or**

— the person chooses not to have intravenous iron therapy after discussing the relative efficacy and side effects of oral and intravenous iron therapy [new 2015].

When offering intravenous iron therapy to people not receiving haemodialysis, consider high-dose low-frequency intravenous iron as the treatment of

Коли пропонуєте внутрішньовенний шлях введення заліза пацієнтам, які не отримують гемодіаліз, розгляньте високі дози з низькою частотою внутрішньовенно як терапію вибору для дорослих і молодих людей при спробі досягти відновлення рівня заліза. Візьміть до уваги таке:

- уподобання пацієнта з анемією при ХХН, або, за необхідності, сім'ї, або опікунів;
- витрати на призначення та догляд;
- вартість місцевого надходження препарату;
- наявність засобів реанімації.

Внутрішньовенне призначення заліза в низькій дозі і з високою частотою може бути доцільнішим для всіх дітей і для дорослих, які отримують гемодіаліз у відповідних центрах [нова 2015].

Моніторинг лікування анемії при ХХН

Моніторинг статусу заліза

Хворі з анемією при ХХН не повинні перевіряти рівень заліза раніше ніж через один тиждень після отримання внутрішньовенних препаратів заліза. Тривалість часу для моніторингу стану заліза залежить від призначеного препарату й умісту заліза [2006].

Плановий моніторинг заліза за рівнем феритину сироватки для запобігання перенасиченню слід проводити раз на 1–3 місяці [2006, внесено зміни 2015].

Монітування рівнів гемоглобіну

У хворих з анемією при ХХН контролюйте гемоглобін:

- Кожні 2–4 тижні у фазі індукції терапії ЕСА.
- Кожні 1–3 місяці у фазі терапії підтримання ЕСА.
- Частіше після корекції дози ЕСА.
- У клінічних умовах оберіть час після обговорення з пацієнтом з урахуванням зручності й місцевої системи охорони здоров'я [2006].

Виявлення резистентності до ЕСА

Після того, як інші причини анемії, такі як супутні хвороби або хронічні крововтрати, були виключені, пацієнти з анемією при ХХН можуть вважатися резистентними до ЕСА, якщо:

- бажані рівні гемоглобіну не були досягнуті, незважаючи на лікування епоетином 300 МО/кг/тиждень або більше підшкірно, або 450 МО/кг/тиждень або більше внутрішньовенно, або дарбепоетином 1,5 мкг/кг/тиждень, або

— наявна постійна необхідність у призначенні високих доз ЕСА для підтримки бажаного рівня гемоглобіну [2006].

У пацієнтів із ХХН істинна еритроцитарна аплазія (ІЕА) характеризується низьким числом ретикулоцитів разом з анемією і наявністю нейтралізуючих антитіл. ІЕА підтверджується наявністю антитіл до еритропоетину разом з відсутністю клітин-попередників еритроїдного ряду в кістковому мозку [2006].

У хворих з анемією при ХХН алюмінієву токсичність слід розглядати як потенційну причину зниженої відповіді на ЕСА після виключення інших причин, таких як супутні хвороби і хронічні крововтрати [2006].

Менеджмент резистентності до ЕСА

У пацієнтів з анемією при ХХН, які знаходяться на діалізі і в яких підозрюється алюмінієва токсичність,

choice for adults and young people when trying to achieve iron repletion. Take into account all of the following:

- preferences of the person with anaemia of CKD or, where appropriate, their family or carers;
- nursing and administration costs;
- cost of local drug supply;
- provision of resuscitation facilities.

Intravenous iron administered at a low dose and high frequency may be more appropriate for all children and for adults who are receiving in-centre haemodialysis [new 2015].

Monitoring Treatment of Anaemia of CKD

Monitoring Iron Status

People with anaemia of CKD should not have iron levels checked earlier than 1 week after receiving intravenous iron. The length of time to monitoring of iron status is dependent on the product used and the amount of iron given [2006].

Routine monitoring of iron stores to prevent iron overload using serum ferritin should be at intervals of 1 to 3 months [2006, amended 2015].

Monitoring Hb Levels

In people with anaemia of CKD, monitor Hb:

- Every 2 to 4 weeks in the induction phase of ESA therapy.
- Every 1 to 3 months in the maintenance phase of ESA therapy.
- More actively after an ESA dose adjustment.
- In a clinical setting chosen in discussion with the patient, taking into consideration their convenience and local healthcare systems [2006].

Detecting ESA Resistance

After other causes of anaemia, such as intercurrent illness or chronic blood loss, have been excluded, people with anaemia of CKD should be considered resistant to ESAs when:

- an aspirational Hb range is not achieved despite treatment with 300 IU/kg/week or more of subcutaneous epoetin or 450 IU/kg/week or more of intravenous epoetin or 1.5 micrograms/kg/week of darbepoetin or

— there is a continued need for the administration of high doses of ESAs to maintain the aspirational Hb range [2006].

In people with CKD, pure red cell aplasia (PRCA) is indicated by a low reticulocyte count, together with anaemia and the presence of neutralising antibodies. Confirm PRCA by the presence of anti-erythropoietin antibodies together with a lack of pro-erythroid progenitor cells in the bone marrow [2006].

In people with anaemia of CKD, aluminium toxicity should be considered as a potential cause of a reduced response to ESAs after other causes, such as intercurrent illness and chronic blood loss, have been excluded [2006].

Managing ESA Resistance

In haemodialysis patients with anaemia of CKD in whom aluminium toxicity is suspected, perform

виконайте тест із дефероксаміном та перегляньте відповідно до їх ведення [2006].

Розгляньте питання про направлення до спеціаліста для виключення ЕСА-індукованої ІЕА [2006, внесено зміни 2011].

Роль переливання крові при резистентності до ЕСА

Розгляньте можливе направлення пацієнта до відділення гематології, особливо якщо є підозра на гематологічне захворювання [нова 2015].

Оцініть і обговоріть ризики та переваги переливання еритроцитів із пацієнтом або, за необхідності, з його сім'єю чи опікуном [новий 2015].

Візьміть до уваги наявні симптоми пацієнта, якість життя, існуючі хвороби і шанс майбутньої успішної трансплантації нирки відповідно до рівнів гемоглобіну, розмірковуючи про необхідність переливання еритроцитів [нова 2015].

Перегляньте об'єм еритроцитів для переливання і розгляньте випробувальний період припинення ЕСА у людей, які резистентні до ЕСА (зазвичай на гемодіалізі і на високій дозі ЕСА) і в разі частих переливань, коли:

- усі оборотні причини резистентності до ЕСА були враховані і виключені та
- стан людини нестабільний (без супутніх захворювань, таких як інфекції) та
- пацієнт отримує адекватний діаліз.

Перегляньте об'єм еритроцитів для переливання між 1 та 3 місяцями після припинення терапії ЕСА. Якщо об'єм переливань збільшився, розгляньте відновлення терапії ЕСА [нова 2015].

a desferrioxamine test and review patient's management accordingly [2006].

Consider specialist referral for ESA-induced PRCA [2006, amended 2011].

Role of Blood Transfusion in Managing ESA Resistance

Consider referring people with ESA resistance to a haematology service, particularly if an underlying haematological disorder is suspected [new 2015].

Evaluate and discuss the risks and benefits of red cell transfusion with the person or, where appropriate, with their family or carers [new 2015].

Take into account the person's symptoms, quality of life, underlying conditions and the chance of a future successful kidney transplant, in addition to Hb levels, when thinking about the need for red cell transfusion [new 2015].

Review the rate of red cell transfusion and consider a trial period of stopping ESA in people who have ESA resistance (typically on haemodialysis and on high-dose ESA) and are having frequent transfusions when:

- all reversible causes of ESA resistance have been taken into account and excluded and
- the person's condition is otherwise 'stable' (without intercurrent illness such as infection) and
- the person is receiving adequate dialysis.

Review the rate of red cell transfusion between 1 and 3 months after stopping ESA therapy. If the rate of transfusion has increased, consider restarting ESA therapy [new 2015].

Переклад: к.м.н. Іванова М.Д., проф. Іванов Д.Д.

Редактор: академік НАМН України, член-кор. НАН України проф. Пиріг Л.А. ■

Венюфер®

Заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс

Без
декстрану

Коли безпека
має значення

ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ

- Не містить декстрану¹
- Високий профіль безпеки²⁻⁸
- Швидке поповнення дефіциту заліза^{1, 4, 9-11}



1. Інструкція для медичного застосування препарату. 2. Geisser P, Baer M. and Schaub E. (1992) Structure/toxicity 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., Cerasola 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: 41-47. 5. Macdougall I.C. // Nephrol Dial Transplant (2000) 15: 1743-1745. 6. Macdougall I.C., Belle 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. Breyman 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 anaemia — 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 внутрішньовенного ін'єкції. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби. Препарати заліза. Код АТХ: B03A C02. **Показання.** Залізодefіцитні станки 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 сахарозного заліза складається з багаточисельних центрів заліза (III) гідроксиду, оточених зовні великою кількістю нековалентно зв'язаних молекул сахарози. Комплекс був розроблений для забезпечення контролюваного чиним засвоєного заліза для транспортування заліза та збереження протеїнів в організмі (трансферин та феритин відповіли). **Побічні реакції.** До найбільш поширених побіжних реакцій на препарат, про які повідомлялося, увійшли диспепсія, нудота, блювота, прехсія й сонливість, реакції в місці введення препарату та нудота, що спостерігалась у 0,5-1,5% пацієнтів. Категорія відпуску. За рецептом. **Р.М. МОЗ України:** № UA/8015/01/01 від 05.07.2013. **Виробник.** Віфоро (інтернаціонал) Інк., Швейцарія/Vifor (International) Inc., Switzerland. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату, інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



VENO-FER-820/13-003

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



За редакцією Пирого Л.А., Іванова Д.Д.

НЕФРОЛОГІЯ

Вперше

Національний підручник

з нефрології



У національному підручнику з нефрології розглядаються питання етіології, патогенезу, класифікації, діагностики та сучасних методів лікування з позицій сучасної медицини та згідно з останніми клінічними практичними настановами. Дотримано вимоги сучасної міжнародної номенклатури. Національний підручник складено відповідно до навчального плану й уніфікованої програми спеціалізації та передатестаційної підготовки за спеціальністю «нефрологія».

Національний підручник створено для підготовки лікарів-інтернів та лікарів — слухачів циклів підвищення кваліфікації закладів (факультетів) післядипломної освіти.



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



С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

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

**СТАНДАРТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, 2016
(выдержки из рекомендаций Американской
диабетической ассоциации, 2016)**

**STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES
(Extracts from American Diabetes Association
Guidelines, 2016)**

<http://care.diabetesjournals.org/site/misc/2016-Standards-of-Care.pdf>

**2. Классификация
и диагноз диабета**

Классификация

Диабет можно разделить на следующие основные категории:

1. Диабет 1-го типа (результат разрушения β -клеток, что, как правило, приводит к абсолютному дефициту инсулина).

2. Диабет 2-го типа (прогрессирующее снижение секреции инсулина на фоне инсулинорезистентности).

3. Гестационный сахарный диабет (ГСД) (диабет, диагностируемый во втором или третьем триместре беременности, не являющийся (в строгом смысле) явным сахарным (т.е. отсутствовал до беременности)).

4. Специфические типы диабета вследствие других причин, в том числе моногенные синдромы диабета (например, диабет новорожденных и диабет взрослого типа у молодых (MODY-тип)), болезни экзокринной части поджелудочной железы (такие как муковисцидоз), медикаментозно- или химически-индуцированный диабет (например, при лечении ВИЧ/СПИДа или после трансплантации органов).

Диабет 2-го типа

Рекомендации

— Проведение теста для выявления сахарного диабета 2-го типа у бессимптомных пациентов следует считать целесообразным у взрослых любого возраста с избыточным весом или ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 или ≥ 23 кг/м² у американцев азиатского происхождения), имеющих один или более дополнительный фактор риска сахарного диабета. (B)

— У всех пациентов тестирование должно начинаться в возрасте 45 лет. (B)

— Если анализы в норме, повторное обследование целесообразно проводить по крайней мере 1 раз в 3 года. (C)

**2. Classification and Diagnosis
of Diabetes**

Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1): S13-S22. DOI: 10.2337/dc16-S005

Classification

Diabetes can be classified into the following general categories:

1. Type 1 diabetes (due to β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency).

2. Type 2 diabetes (due to a progressive loss of insulin secretion on the background of insulin resistance).

3. Gestational diabetes mellitus (GDM) (diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy that is not clearly overt diabetes).

4. Specific types of diabetes due to other causes, e.g., monogenic diabetes syndromes (such as neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young (MODY)), diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis), and drug- or chemical-induced diabetes (such as with glucocorticoid use, in the treatment of HIV/AIDS or after organ transplantation).

Type 2 Diabetes

Recommendations

— Testing to detect type 2 diabetes in asymptomatic people should be considered in adults of any age who are overweight or obese (body mass index (BMI) ≥ 25 or ≥ 23 kg/m² in Asian Americans) and who have one or more additional risk factors for diabetes. (B)

— For all patients, testing should begin at age 45 years. (B)

— If tests are normal, repeat testing carried out at a minimum of 3-year intervals is reasonable. (C)

— To test for type 2 diabetes, fasting plasma glucose, 2-h plasma Glucose after 75-g oral glucose tolerance test, and A1c are equally appropriate. (B)

Таблица 2.1. Критерии диагностики сахарного диабета

ГПН ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л). Натощак определяется как отсутствие потребления калорий в течение как минимум 8 ч*
или
2-часовая глюкоза в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе. Тестирование должно быть выполнено как описано Всемирной организацией здравоохранения с использованием нагрузки глюкозой в эквиваленте 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде*
A1c $\geq 6,5$ % (48 ммоль/моль). Тест должен проводиться в лаборатории с использованием метода, сертифицированного NGSP и стандартизированного для контроля диабета и его осложнений*
или
У пациентов с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза при случайном выявлении глюкозы в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л)

Примечания: ГПН — глюкоза плазмы натощак; * — при отсутствии однозначной гипергликемии результат должен быть подтвержден при повторном тестировании; NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) — Национальная программа стандартизации гликогемоглобина.

Таблица 2.3. Категории повышенного риска развития диабета (преддиабета)

ГПН 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) до 125 мг/дл (6,9 ммоль/л) (нарушение гликемии натощак)
или
2-часовая глюкоза в плазме крови при проведении теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы от 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) до 199 мг/дл (11,0 ммоль/л) (нарушение толерантности к глюкозе)
или
A1c 5,7–6,4 % (39–46 ммоль/моль)

— Для выявления диабета определение ГПН, 2-часовой глюкозы плазмы крови в нагрузочном тесте с 75 г глюкозы и A1c одинаково приемлемы. (B)

— У пациентов с диабетом необходимо выявление и, если требуется, коррекция других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. (B)

— Проведение тестов для выявления диабета 2-го типа должно рассматриваться у детей и подростков с избыточной массой тела или ожирением, а также у тех, кто имеет 2 и более фактора риска развития диабета. (E)

Гестационный сахарный диабет

Рекомендации

— Исследование для выявления недиагностированного сахарного диабета 2-го типа при первом пренатальном визите у пациенток, имеющих факторы риска, с использованием стандартных диагностических критериев. (B)

Table 2.1. Criteria for the diagnosis of diabetes

FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h*
or
2-h PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water*
or
A1c ≥ 6.5 % (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay*
or
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

Notes: FPG — fasting plasma glucose; * — in the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing; NGSP — National Glycohemoglobin Standardization Program.

Table 2.3. Categories of increased risk for diabetes (prediabetes)

FPG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) to 125 mg/dL (6.9 mmol/L) (impaired fasting glucose)
or
2-h PG in the 75-g oral glucose tolerance test 140 mg/dL (7.8 mmol/L) to 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (impaired fasting glucose)
or
A1c 5.7–6.4 % (39–46 mmol/mol)

— In patients with diabetes, identify and, if appropriate, treat other cardiovascular disease risk factors. (B)

— Testing to detect type 2 diabetes should be considered in children and adolescents who are overweight or obese and who have two or more additional risk factors for diabetes. (E)

Gestational Diabetes Mellitus

Recommendations

— Test for undiagnosed type 2 diabetes at the first prenatal visit in those with risk factors, using standard diagnostic criteria. (B)

— Test for gestational diabetes mellitus at 24–28 weeks of gestation in pregnant women not previously known to have diabetes. (A)

— Screen women with gestational diabetes mellitus for persistent diabetes at 6–12 weeks post-

— Тест на наличие гестационного диабета (ГСД) у женщин, находящихся на 24–28-й неделе беременности, у которых ранее не было известно о наличии диабета. (A)

— Обследование женщин с гестационным СД на наличие персистирующего диабета проводится в послеродовом периоде 6–12 недель с использованием перорального теста толерантности к глюкозе и диагностических критериев, принятых для небеременных. (E)

— Женщины с гестационным СД в анамнезе должны проходить пожизненный скрининг для выявления развития диабета или преддиабета по крайней мере каждые 3 года. (B)

— Женщины с гестационным СД в анамнезе и установленным преддиабетом должны соблюдать соответствующий образ жизни или получать метформин для предупреждения развития сахарного диабета. (A)

Изменения в разделе 2

Порядок и представление диагностических тестов (уровень глюкозы в плазме натощак, 2-ч глюкоза плазмы после 75-г перорального теста толерантности к глюкозе и уровень A1c) были пересмотрены, чтобы было ясно, что ни один из них не является предпочтительным при диагностике диабета.

Чтобы прояснить взаимосвязь между возрастом, ИМТ, риском развития диабета 2-го типа и преддиабетом, Американская диабетическая ассоциация (АДА) пересмотрела рекомендации по скринингу. Теперь они предполагают проведение тестирования у всех людей по достижении 45-летнего возраста независимо от веса.

Также рекомендуется обследование бессимптомных пациентов любого возраста с избыточным весом или ожирением, которые имеют один или более дополнительный фактор риска диабета (см. главу 2 для следования рекомендациям при гестационном сахарном диабете).

При моногенных диабетических синдромах существуют конкретные указания касательно обследования, диагностики и оценки лиц и членов их семей.

5. Целевые значения гликемии

A1c тестирование

Рекомендации

— Определять уровень A1c по крайней мере два раза в год у пациентов, у которых достигнуты цели лечения (и у тех, у кого контроль гликемии стабильный). (E)

— Определять уровень A1c ежеквартально у пациентов, у которых терапия изменилась или не были достигнуты целевые значения гликемии. (E)

— Использование выборочного определения A1c дает возможность более своевременного изменения лечения. (E)

Целевые значения A1c

Рекомендации

— У многих небеременных взрослых целесообразно достижение целевого уровня A1c < 7 % (53 ммоль/моль). (A)

— Было бы разумно предлагать более жесткие целевые значения A1c (например, < 6,5 %) у отдельных пациентов, если эти значения могут быть достигнуты без выраженной гипогликемии или других побочных эффектов

partum, using the oral glucose tolerance test and clinically appropriate non-pregnancy diagnostic criteria. (E)

— Women with a history of gestational diabetes mellitus should have lifelong screening for the development of diabetes or prediabetes at least every 3 years. (B)

— Women with a history of gestational diabetes mellitus found to have prediabetes should receive lifestyle interventions or metformin to prevent diabetes. (A)

Changes in Section 2

The order and discussion of diagnostic tests (fasting plasma glucose, 2-h plasma glucose after a 75-g oral glucose tolerance test, and A1c criteria) were revised to make it clear that no one test is preferred over another for diagnosis.

To clarify the relationship between age, BMI, and risk for type 2 diabetes and prediabetes, the American Diabetes Association (ADA) revised the screening recommendations. The recommendation is now to test all adults beginning at age 45 years, regardless of weight.

Testing is also recommended for asymptomatic adults of any age who are overweight or obese and who have one or more additional risk factors for diabetes. Please refer to Section 2 for testing recommendations for gestational diabetes mellitus.

For monogenic diabetes syndromes, there is specific guidance and text on testing, diagnosing, and evaluating individuals and their family members.

5. Glycemic Targets

Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1): S39-S46. DOI: 10.2337/dc16-S008

A1c Testing

Recommendations

— Perform the A1c test at least two times a year in patients who are meeting treatment goals (and who have stable glycemic control). (E)

— Perform the A1c test quarterly in patients whose therapy has changed or who are not meeting glycemic goals. (E)

— Point-of-care testing for A1c provides the opportunity for more timely treatment changes. (E)

A1c Goals

Recommendations

— A reasonable A1c goal for many nonpregnant adults is < 7 % (53 mmol/mol). (A)

— Providers might reasonably suggest more stringent A1c goals (such as < 6.5 % (48 mmol/mol)) for selected individual patients if this can be achieved without significant hypoglycemia or other adverse effects of treatment. Appropriate patients might in-

лечения. К таким пациентам могут быть отнесены люди, которые имеют малую длительность диабета, получают лечение по поводу СД 2-го типа только в виде модификации образа жизни или метформина, пациенты с большой ожидаемой продолжительностью жизни или не имеющие существенных сердечно-сосудистых заболеваний. (C)

— Менее жесткие целевые значения A1c (например, < 8 %) могут быть целесообразными у пациентов с тяжелой гипогликемией в анамнезе, ограниченной продолжительностью жизни, выраженными микрососудистыми или макрососудистыми осложнениями, серьезными сопутствующими заболеваниями, у больных, давно страдающих сахарным диабетом, у которых трудно достичь целевого значения гликемии, несмотря на самоконтроль диабета, достаточный контроль глюкозы и эффективные дозы нескольких сахароснижающих препаратов, включая инсулин. (B)

Изменения в разделе 5. Гликемические цели

Из-за растущего числа пожилых людей с инсулин-зависимым сахарным диабетом АДА добавила рекомендацию о том, что люди, использующие непрерывное мониторирование глюкозы и инсулиновые помпы, должны иметь постоянную возможность доступа после достижения ими 65-летнего возраста.

7. Подходы к лечению гликемии Фармакологическая терапия сахарного диабета 2-го типа

Рекомендации

— Метформин, если он не противопоказан и хорошо переносится, является предпочтительным начальным фармакологическим средством для лечения диабета 2-го типа. (A)

Таблица 5.2. Резюме рекомендаций гликемии для небеременных взрослых с диабетом

HbA1c	< 7,0 % (53 ммоль/моль)*
Тошачковая глюкоза капиллярной крови	80–130 мг/дл* (4,4–7,2 ммоль/л)
Пиковая глюкоза постпрандиальной капиллярной крови**	< 180 мг/дл* (< 10,0 ммоль/л)

Примечания: * — более или менее строго придерживаться целевой гликемии приемлемо у отдельных пациентов. Целевые значения должны индивидуализироваться исходя из длительности диабета, возраста и ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний или микрососудистых осложнений, риска гипогликемии и состояния конкретного пациента; ** — уровень постпрандиальной глюкозы может быть выбран в качестве мишени, если не достигнуты целевые значения HbA1c, несмотря на достижения целевых уровней тошачковой глюкозы. Измерения содержания постпрандиальной глюкозы должны быть выполнены через 1–2 ч после начала приема пищи, что, как правило, соответствует пиковым уровням гликемии у больных сахарным диабетом.

clude those with short duration of diabetes, type 2 diabetes treated with lifestyle or metformin only, long life expectancy, or no significant cardiovascular disease. (C)

— Less stringent A1c goals (such as < 8 % (64 mmol/mol)) may be appropriate for patients with a history of severe hypoglycemia, limited life expectancy, advanced microvascular or macrovascular complications, extensive comorbid conditions, or long-standing diabetes in whom the general goal is difficult to attain despite diabetes self-management education, appropriate glucose monitoring, and effective doses of multiple glucose-lowering agents including insulin. (B)

Changes in Section 5 Section 5. Glycemic Targets

Because of the growing number of older adults with insulin-dependent diabetes, the ADA added the recommendation that people who use continuous glucose monitoring and insulin pumps should have continued access after they turn 65 years of age.

7. Approaches to Glycemic Treatment

Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1): S52-S59. DOI: 10.2337/dc16-S010

Pharmacological Therapy for Type 2 Diabetes Recommendations

— Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A)

Table 5.2. Summary of glycemic recommendations for nonpregnant adults with diabetes

A1c	< 7.0 % (53 mmol/mol)*
Preprandial capillary plasma glucose	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose**	< 180 mg/dL* (10.0 mmol/L)

Note: * — more or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients. Goals should be individualized based on duration of diabetes, age/life expectancy, comorbid conditions, known CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, and individual patient considerations; ** — postprandial glucose may be targeted if A1c goals are not met despite reaching preprandial glucose goals. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.

— У пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и наличием выраженных симптомов и/или значительно повышенными уровнями глюкозы в крови или уровня А1с следует рассмотреть вопрос о назначении инсулинотерапии (с использованием дополнительных медикаментозных средств или без него). (E)

— Если при неинсулиновой монотерапии в максимально переносимой дозе не удается достичь и поддерживать целевой уровень А1с в течение 3 месяцев, добавьте второй пероральный препарат, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) или базальный инсулин. (A)

— Пациент-ориентированный подход должен быть использован при выборе фармакологического препарата. На принятие решения о выборе препарата влияют его эффективность, стоимость, возможные побочные эффекты, масса тела, сопутствующие заболевания, риск гипогликемии и предпочтения пациента. (E)

— У пациентов с СД 2-го типа, у которых не достигнуты целевые значения гликемии, не следует откладывать назначение инсулинотерапии. (B)

— Consider initiating insulin therapy (with or without additional agents) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1c. (E)

— If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1c target over 3 months, then add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 (GPP-1) receptor agonist, or basal insulin. (A)

— A patient-centered approach should be used to guide the choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, weight, co-morbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. (E)

— For patients with type 2 diabetes who are not achieving glycemic goals, insulin therapy should not be delayed. (B)

8. Сердечно-сосудистые заболевания и управление рисками

Гипертензия/контроль артериального давления

Рекомендации

Скрининг и диагностика

— Артериальное давление (АД) следует измерять при каждом плановом визите. При выявлении у паци-

8. Cardiovascular Disease and Risk Management

Hypertension/Blood Pressure Control

Recommendations

Screening and Diagnosis

— Blood pressure should be measured at every routine visit. Patients found to have elevated blood pressure should have blood pressure confirmed on a separate day. (B)

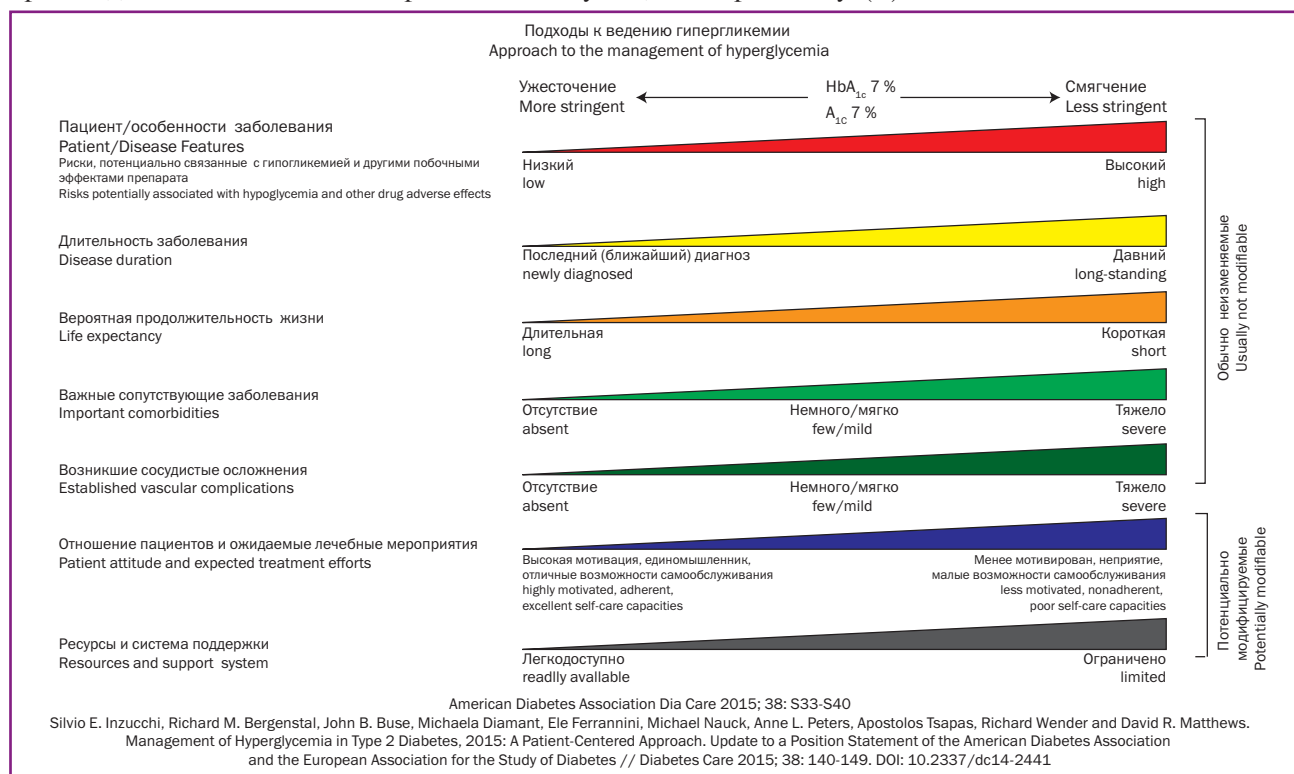


Рисунок 5.1. Факторы болезни и характеристики пациента, используемые для определения оптимальных целей А1с. Характеристики и индикаторы, расположенные слева, отражают большие усилия по снижению уровня HbA1с; те, что справа, — меньшие. Адаптировано с разрешения Inzucchi и др. [53]

Figure 5.1. Depicted are patient and disease factors used to determine optimal A1c targets. Characteristics and predicaments toward the left justify more stringent efforts to lower A1c; those toward the right suggest less stringent efforts. Adapted with permission from Inzucchi et al. [53]

либо несколькими дополнительными факторами риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, если это не требует чрезмерных лечебных мероприятий. (С)

Целевые значения диастолического АД

— Пациентов с сахарным диабетом следует лечить до достижения целевого диастолического АД (ДАД) < 90 мм рт.ст. (А)

Более низкое целевое АД, такое как < 80 мм рт.ст., может быть целесообразным у некоторых людей, например молодых пациентов, больных с альбуминурией и/или гипертензией и одним либо несколькими дополнительными факторами риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, если это не требует чрезмерных лечебных мероприятий. (В)

Diastolic Targets

— Individuals with diabetes should be treated to a diastolic blood pressure goal of < 90 mmHg. (A)

— Lower diastolic targets, such as < 80 mmHg, may be appropriate for certain individuals with diabetes, such as younger patients, those with albuminuria, and/or those with hypertension and one or more additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, if they can be achieved without undue treatment burden. (B)

Treatment

— Patients with blood pressure > 120/80 mmHg should be advised on lifestyle changes to reduce blood pressure. (B)

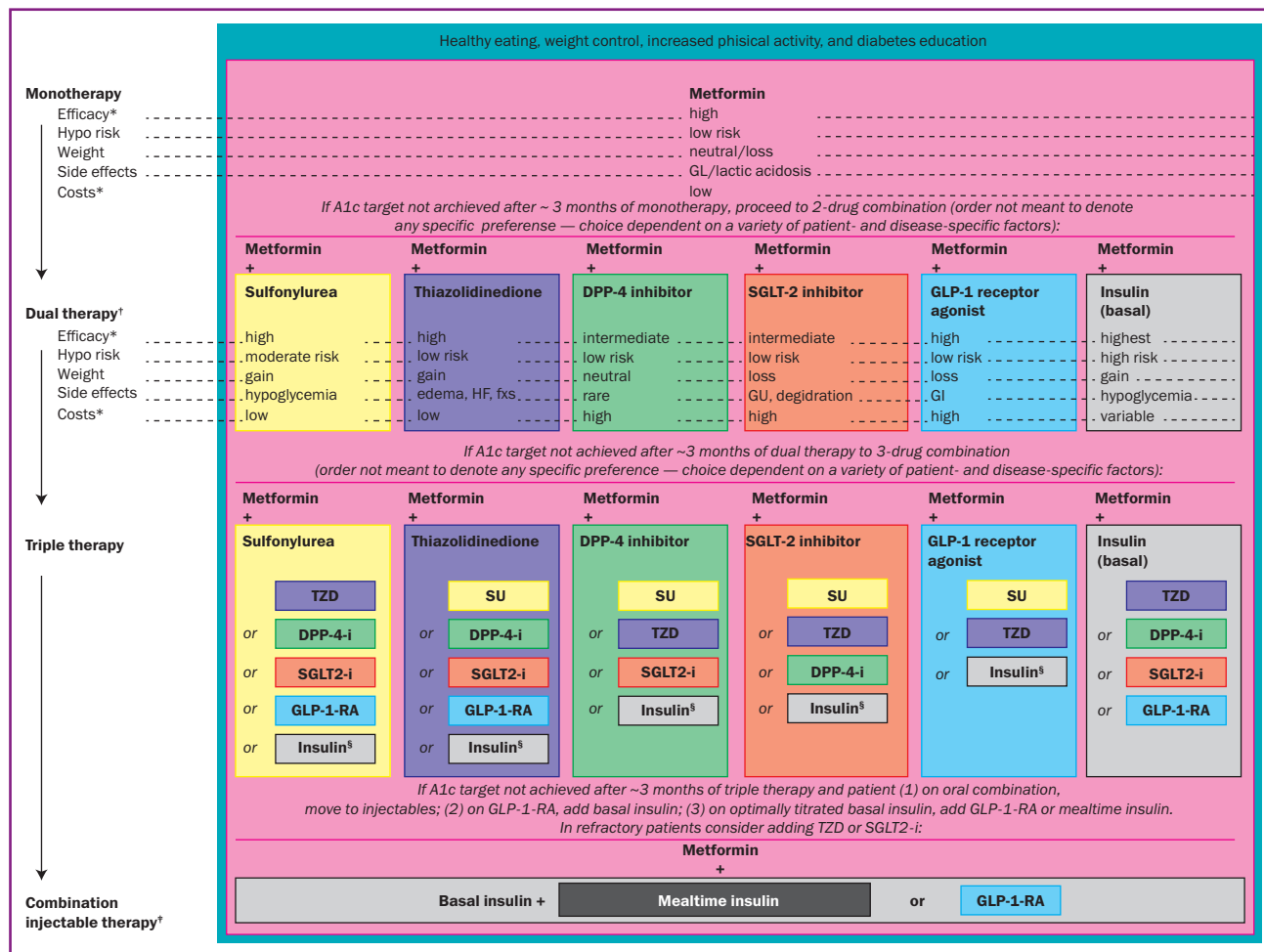


Figure 7. 1. Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations [17]. The order in the chart was determined by historical availability and the route of administration, with injectables to the right; it is not meant to denote any specific preference. Potential sequences of antihyperglycemic therapy for patients with type 2 diabetes are displayed, with the usual transition moving vertically from top to bottom (although horizontal movement within therapy stages is also possible, depending on the circumstances) Notes: DPP-4-i — dipeptidyl peptidase-4inhibitor; fxs — fractures; GI — gastrointestinal; GLP-1-RA — GLP-1 receptor agonist; GU — genitourinary; HF — heart failure; Hypo — hypoglycemia; SGLT2-i — sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor; SU — sulfonylurea; TZD — thiazolidinedione; * — see ref. 17 for description of efficacy categorization; † — consider starting at this stage when A1c is ≥ 9 % (75 mmol/mol); ‡ — consider starting at this stage when blood glucose is ≥ 300–350 mg/dL (16.7–19.4 mmol/L) and/or A1C is ≥ 10–12 % (86–108 mmol/mol), especially if symptomatic or catabolic features are present, in which case basal insulin + mealtime insulin is the preferred initial regimen; § — usually a basal insulin (NPH, glargine, detemir, degludec). Adapted with permission from Inzucchi et al. [17].

Лечение

— Пациентам с АД > 120/80 мм рт.ст. следует рекомендовать изменение образа жизни для снижения кровяного давления. (B)

— У больных с подтвержденным АД > 140/90 мм рт.ст. в дополнение к модификации образа жизни следует незамедлительно начинать и в последующем своевременно титровать фармакологическую терапию для достижения целевого артериального давления. (A)

— У возрастных пациентов фармакологическая терапия для достижения целевого АД < 130/70 мм рт.ст. не рекомендуется; при снижении систолического АД < 130 мм рт.ст. не отмечено улучшения сердечно-сосудистых исходов, а уменьшение диастолического артериального давления < 70 мм рт.ст. было связано с более высокой смертностью. (C)

— Коррекция образа жизни у пациентов с повышенным артериальным давлением включает снижение массы тела, если имеет место избыточный вес или ожирение; использование DASH (диеты для контроля гипертензии) в структуре питания, в том числе снижение потребления натрия и увеличение — калия, умеренность в употреблении алкоголя и повышение физической активности. (B)

— Фармакологическая терапия у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией должна включать в себя ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА), но не оба средства. (B). Если один класс плохо переносится, то его заменяют другим. (C)

— Комбинированная лекарственная терапия (включающая тиазидный диуретик и ИАПФ/БРА в максимальных дозах), как правило, необходима для достижения целевого артериального давления. (B)

— Если используются ингибиторы АПФ, БРА или диуретики, следует мониторировать сывороточную концентрацию креатинина/расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и сывороточный уровень калия. (E)

— У беременных с сахарным диабетом и хронической гипертензией целевое артериальное давление 110–129/65–79 мм рт.ст. предлагается в интересах долгосрочного здоровья матери и сведения к минимуму нарушений в развитии плода. (E)

Контроль липидов

Рекомендации

— У взрослых, не принимающих статины, целесообразно исследовать липидный профиль в момент диагностики диабета, при начальном медицинском обследовании и затем каждые 5 лет или чаще, если это показано. (E)

— Исследуйте липидный профиль перед началом терапии статинами и периодически в дальнейшем, так как это поможет контролировать ответ на терапию и оценить ее переносимость. (E)

— Пациентам с диабетом для улучшения липидного профиля рекомендуется изменение образа жизни, сфокусированное на снижении массы тела (если показано), уменьшении потребления насыщенных жиров, трансжиров и холестерина, увеличении — омега-3 жирных кислот, вязких волокон и растительных стано-

— Patients with confirmed office-based blood pressure > 140/90 mmHg should, in addition to lifestyle therapy, have prompt initiation and timely subsequent titration of pharmacological therapy to achieve blood pressure goals. (A)

— In older adults, pharmacological therapy to achieve treatment goals of < 130/70 mmHg is not recommended; treating to systolic blood pressure < 130 mmHg has not been shown to improve cardiovascular outcomes and treating to diastolic blood pressure < 70 mmHg has been associated with higher mortality. (C)

— Lifestyle therapy for elevated blood pressure consists of weight loss, if overweight or obese; a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) — style dietary pattern including reducing sodium and increasing potassium intake; moderation of alcohol intake; and increased physical activity. (B)

— Pharmacological therapy for patients with diabetes and hypertension should comprise a regimen that includes either an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker but not both. (B). If one class is not tolerated, the other should be substituted. (C)

— Multiple-drug therapy (including a thiazide diuretic and ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker, at maximal doses) is generally required to achieve blood pressure targets. (B)

— If ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, or diuretics are used, serum creatinine/estimated glomerular filtration rate and serum potassium levels should be monitored. (E)

— In pregnant patients with diabetes and chronic hypertension, blood pressure targets of 110–129/65–79 mmHg are suggested in the interest of optimizing long-term maternal health and minimizing impaired fetal growth. (E)

Lipid Management

Recommendations

— In adults not taking statins, it is reasonable to obtain a lipid profile at the time of diabetes diagnosis, at an initial medical evaluation, and every 5 years thereafter, or more frequently if indicated. (E)

— Obtain a lipid profile at initiation of statin therapy and periodically thereafter as it may help to monitor the response to therapy and inform adherence. (E)

— Lifestyle modification focusing on weight loss (if indicated); the reduction of saturated fat, trans fat, and cholesterol intake; increase of omega-3 fatty acids, viscous fiber, and plant stanols/sterols intake; and increased physical activity should be recommended to improve the lipid profile in patients with diabetes. (A)

— Intensify lifestyle therapy and optimize glycemic control for patients with elevated triglyceride levels (≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)) and/or low HDL

лов/стеролов; а также повышение физической активности. (A)

— Интенсифицируйте изменение образа жизни и оптимизируйте гликемический контроль у пациентов с повышенными уровнями триглицеридов (≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л)) и/или низким содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (< 40 мг/дл (1,0 ммоль) у мужчин, < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин). (C)

— У больных с тошачковыми уровнями триглицеридов ≥ 500 мг/дл (5,7 ммоль/л) ищите вторичные причины этого состояния и рассмотрите необходимость медикаментозной терапии с целью снижения риска панкреатита. (C)

— У пациентов всех возрастных групп с диабетом и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями высокоинтенсивная терапия статинами должна дополнять изменение образа жизни. (A)

— У больных с диабетом в возрасте до 40 лет и дополнительными факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотрите возможность назначения статинотерапии умеренно-высокой интенсивности одновременно с изменением образа жизни. (C)

— У пациентов с диабетом в возрасте 40–75 лет без дополнительных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотрите возможность использования статинотерапии умеренной интенсивности и изменение образа жизни. (A)

— У больных с диабетом в возрасте 40–75 лет, имеющих дополнительные факторы риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, рассмотрите возможность использования статинотерапии высокой интенсивности и изменение образа жизни. (B)

— У пациентов с диабетом старше 75 лет без дополнительных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотрите возможность использования статинотерапии умеренной интенсивности и изменение образа жизни. (B)

— У больных с диабетом старше 75 лет с дополнительными факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотрите возможность использования статинотерапии умеренной или высокой интенсивности и изменение образа жизни. (B)

— В клинической практике может возникать необходимость в проведении интенсивной терапии статинами с учетом индивидуального ответа пациента на назначение препарата (например, побочные эффекты, переносимость, уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)). (E)

— Добавление эзетимиба к терапии статинами умеренной интенсивности имеет дополнительные кардиоваскулярные преимущества по сравнению с монотерапией статинами умеренной интенсивности и может рассматриваться как выбор у пациентов с недавним острым коронарным синдромом и ХС ЛПНП ≥ 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) или у тех больных, которые не переносят терапию статинами высокой интенсивности. (A)

cholesterol (< 40 mg/dL (1.0 mmol/L) for men, < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) for women). (C)

— For patients with fasting triglyceride levels ≥ 500 mg/dL (5.7 mmol/L), evaluate for secondary causes of hypertriglyceridemia and consider medical therapy to reduce the risk of pancreatitis. (C)

— For patients of all ages with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease, high-intensity statin therapy should be added to lifestyle therapy. (A)

— For patients with diabetes aged < 40 years with additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, consider using moderate-intensity or high-intensity statin and lifestyle therapy. (C)

— For patients with diabetes aged 40–75 years without additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, consider using moderate-intensity statin and life-style therapy. (A)

— For patients with diabetes aged 40–75 years with additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, consider using high-intensity statin and lifestyle therapy. (B)

— For patients with diabetes aged > 75 years without additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, consider using moderate-intensity statin therapy and lifestyle therapy. (B)

— For patients with diabetes aged > 75 years with additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, consider using moderate-intensity or high-intensity statin therapy and lifestyle therapy. (B)

— In clinical practice, providers may need to adjust intensity of statin therapy based on individual patient response to medication (e.g., side effects, tolerability, LDL cholesterol levels). (E)

— The addition of ezetimibe to moderate-intensity statin therapy has been shown to provide additional cardiovascular benefit compared with moderate-intensity statin therapy alone and may be considered for patients with a recent acute coronary syndrome with LDL cholesterol ≥ 50 mg/dL (1.3 mmol/L) or for those patients who cannot tolerate high-intensity statin therapy. (A)

— Combination therapy (statin/fibrate) has not been shown to improve atherosclerotic cardiovascular disease outcomes and is generally not recommended. A However, therapy with statin and fenofibrate may be considered for men with both triglyceride level ≥ 204 mg/dL (2.3 mmol/L) and HDL cholesterol level ≤ 34 mg/dL (0.9 mmol/L). (B)

— Combination therapy (statin/niacin) has not been shown to provide additional cardiovascular benefit above statin therapy alone and may increase the risk of stroke and is not generally recommended. (A)

— Statin therapy is contraindicated in pregnancy. (B)

— Комбинированное лечение (статины/фибрат) не улучшило исходы атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и в целом не рекомендуется. Однако терапия статином и фенофибратом может рассматриваться у мужчин с уровнем триглицеридов ≥ 204 мг/дл (2,3 ммоль/л) и ХС ЛПВП ≤ 34 мг/дл (0,9 ммоль/л). (B)

— При комбинированной терапии (статины/ниацин) не отмечено дополнительных кардиоваскулярных преимуществ в сравнении с монотерапией статинами, а также может увеличиваться риск развития инсульта, поэтому, как правило, она не рекомендуется. (A)

— Терапия статинами противопоказана при беременности. (B)

Антитромбоцитарные препараты

Рекомендации

Рассматривайте терапию аспирином (75–162 мг/сут) в качестве первичной профилактики у пациентов с диабетом 1-го или 2-го типа и повышенным сердечно-сосудистым риском (10-летний риск $> 10\%$) — у большинства мужчин и женщин с диабетом в возрасте старше 50 лет, имеющих по крайней мере один из дополнительных значимых факторов риска (семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гипертония, курение, дислипидемия или альбуминурия) и не имеющих повышенного риска кровотечений. (C)

— Аспирин не следует рекомендовать для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сахарным диабетом и низким риском сердечно-сосудистых заболеваний (10-летний риск ССЗ $< 5\%$), например у мужчин и женщин в возрасте < 50 лет без основных дополнительных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, так как потенциальные негативные последствия от кровотечения, вероятно, не могут компенсировать потенциальные преимущества аспирина. (C)

— У больных с сахарным диабетом в возрасте < 50 лет и многочисленными факторами риска (например, 10-летним риском 5–10%) требуется клинический подход. (E)

— Используйте терапию аспирином (75–162 мг/сут) в качестве вторичной стратегии профилактики у пациентов, страдающих сахарным диабетом и имеющих анамнез атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. (A)

— У больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и документально подтвержденной аллергией на аспирин следует использовать клопидогрель (75 мг/сут). (B)

— Двойная антитромбоцитарная терапия в течение года оправдана после перенесенного острого коронарного синдрома. (B)

Ишемическая болезнь сердца

Рекомендации

Скрининг

— У бессимптомных пациентов рутинный скрининг для выявления ишемической болезни сердца не рекомендуется, так как он не улучшает результаты лечения, при условии проводимой терапии факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. (A)

Antiplatelet Agents

Recommendations

— Consider aspirin therapy (75–162 mg/day) as a primary prevention strategy in those with type 1 or type 2 diabetes who are at increased cardiovascular risk (10-year risk $> 10\%$). This includes most men or women with diabetes aged ≥ 50 years who have at least one additional major risk factor (family history of premature atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, smoking, dyslipidemia, or albuminuria) and are not at increased risk of bleeding. (C)

— Aspirin should not be recommended for atherosclerotic cardiovascular disease prevention for adults with diabetes at low atherosclerotic cardiovascular disease risk (10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk $< 5\%$), such as in men or women with diabetes aged < 50 years with no major additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, as the potential adverse effects from bleeding likely offset the potential benefits. (C)

— In patients with diabetes < 50 years of age with multiple other risk factors (e.g., 10-year risk 5–10%), clinical judgment is required. (E)

— Use aspirin therapy (75–162 mg/day) as a secondary prevention strategy in those with diabetes and a history of atherosclerotic cardiovascular disease. (A)

— For patients with atherosclerotic cardiovascular disease and documented aspirin allergy, clopidogrel (75 mg/day) should be used. B

— Dual antiplatelet therapy is reasonable for up to a year after an acute coronary syndrome. (B)

Coronary Heart Disease

Recommendations

Screening

— In asymptomatic patients, routine screening for coronary artery disease is not recommended as it does not improve outcomes as long as atherosclerotic cardiovascular disease risk factors are treated. (A)

— Consider investigations for coronary artery disease in the presence of any of the following: atypical cardiac symptoms (e.g., unexplained dyspnea, chest discomfort); signs or symptoms of associated vascular disease including carotid bruits, transient ischemic attack, stroke, claudication, or peripheral arterial disease; or electrocardiogram abnormalities (e.g., Q waves). (E)

Treatment

— In patients with known atherosclerotic cardiovascular disease, use aspirin and statin therapy (if not contraindicated) (A) and consider ACE inhibitor therapy (C) to reduce the risk of cardiovascular events.

— In patients with prior myocardial infarction, β -blockers should be continued for at least 2 years after the event. (B)

— Рассматривайте необходимость обследования по поводу ишемической болезни сердца при наличии любого из следующих признаков: атипичные кардиальные симптомы (например, необъяснимая одышка, дискомфорт в грудной клетке); признаки или симптомы, связанные с сосудистыми болезнями, в том числе сонных артерий, транзиторные ишемические атаки, инсульты, хромота или болезнь периферических артерий; или изменения на электрокардиограмме (например, зубцы Q). (E)

Лечение

— У пациентов с уже известными сердечно-сосудистыми заболеваниями используйте терапию статином и аспирином (если нет противопоказаний) (A) и рассмотрите возможность применения ингибиторов АПФ (C) с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых событий.

— У пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда терапию β-блокаторами следует продолжать в течение не менее 2 лет после перенесенного события. (B)

— Не используйте тиазолидиндион у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью. (A)

— Метформин можно применять у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при нормальной функции почек, однако его назначения следует избегать у нестабильных или госпитализированных больных с ХСН. (B)

Изменения в разделе 8. Заболевания сердечно-сосудистой системы и коррекция риска

«Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь» (АСКВБ) заменила термин «кардиоваскулярная болезнь» (или сердечно-сосудистое заболевание), так как АСКВБ — это более конкретный термин.

Была добавлена новая рекомендация относительно фармакологического лечения пожилых пациентов.

Для отражения новых доказательств риска АСКВБ у женщин рекомендация по поводу применения аспирина у женщин в возрасте > 60 лет была изменена с включением женщин в возрасте ≥ 50 лет. Также была добавлена рекомендация по назначению антитромбоцитарной терапии пациентам в возрасте < 50 лет с несколькими факторами риска.

Рекомендация была создана, чтобы отразить новые доказательства того, что добавление эзетимиба к терапии статинами умеренной интенсивности обеспечивает дополнительные кардиоваскулярные преимущества у отдельных лиц с диабетом, и возможность такой терапии должна быть учтена.

Добавлена новая таблица, отражающая эффективность и дозы терапии статинами высокой и умеренной интенсивности.

9. Микрососудистые осложнения и уход за ногами

Диабетическая нефропатия

Рекомендации

Скрининг

— Следует по крайней мере раз в год выполнять анализ экскреции альбумина с мочой (например, отноше-

— In patients with symptomatic heart failure, thiazolidinedione treatment should not be used. (A)

— In patients with type 2 diabetes with stable congestive heart failure, metformin may be used if renal function is normal but should be avoided in unstable or hospitalized patients with congestive heart failure. (B)

Changes in Section 8. Cardiovascular Disease and Risk Management

«Atherosclerotic cardiovascular disease» (ASCVD) has replaced the former term «cardiovascular disease» (CVD), as ASCVD is a more specific term.

A new recommendation for pharmacological treatment of older adults was added.

To reflect new evidence on ASCVD risk among women, the recommendation to consider aspirin therapy in women aged > 60 years has been changed to include women aged ≥ 50 years. A recommendation was also added to address antiplatelet use in patients aged < 50 years with multiple risk factors.

A recommendation was made to reflect new evidence that adding ezetimibe to moderate-intensity statin provides additional cardiovascular benefits for select individuals with diabetes and should be considered.

A new table provides efficacy and dose details on high- and moderate-intensity statin therapy.

9. Microvascular Complications and Foot Care

Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1): S72-S80. DOI: 10.2337/dc16-S012

Diabetic Kidney Disease

Recommendations

Screening

— At least once a year, assess urinary albumin (e.g., spot urinary albumin-to-creatinine ratio) and estimated glomerular filtration rate in patients with type 1 diabetes with duration of ≥ 5 years, in all patients with type 2 diabetes, and in all patients with comorbid hypertension. (B)

Treatment

— Optimize glucose control to reduce the risk or slow the progression of diabetic kidney disease. (A)

— Optimize blood pressure control (< 140/90 mmHg) to reduce the risk or slow the progression of diabetic kidney disease. (A)

— For people with nondialysis-dependent diabetic kidney disease, dietary protein intake should be 0.8 g/kg body weight per day (the recommended daily allowance). For patients on dialysis, higher levels of dietary protein intake should be considered. (A)

ние альбумин/креатинин мочи) и рСКФ у пациентов с диабетом 1-го типа продолжительностью ≥ 5 лет и у всех больных с диабетом 2-го типа, а также пациентов с сопутствующей гипертензией. (B)

Лечение

— Оптимизируйте контроль глюкозы для снижения риска прогрессирования диабетической болезни почек. (A)

— Оптимизируйте контроль АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) для уменьшения риска или замедления прогрессирования диабетической болезни почек. (A)

— У пациентов с додиализной диабетической болезнью почек диетическое потребление белка должно составлять $0,8$ г/кг массы тела в день (рекомендуемая суточная доза). У больных, находящихся на диализе, должны рассматриваться более высокие уровни диетического потребления белка. (A)

— Ингибиторы АПФ или БРА рассматриваются для лечения небеременных пациентов с диабетом и умеренно повышенной альбуминурией ($30\text{--}299$ мг/24 ч) (B) и рекомендуются пациентам, имеющим уровень экскреции альбумина с мочой ≥ 300 мг/24 ч или рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². (A)

— При использовании ингибиторов АПФ, БРА или диуретиков следует периодически контролировать уровень креатинина и калия сыворотки крови для установления повышения креатинина или изменения концентрации калия. (E)

— Для оценки ответа на лечение и прогрессирования диабетической болезни почек целесообразен постоянный мониторинг соотношения альбумин/креатинин у пациентов с альбуминурией, получающих лечение ингибитором АПФ или БРА. (E)

— ИАПФ или БРА не рекомендуются для первичной профилактики диабетической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом, которые имеют нормальное артериальное давление, нормальное соотношение альбумин/креатинин (< 30 мг/г) и нормальную скорость клубочковой фильтрации. (B)

— Когда скорость клубочковой фильтрации составляет < 60 мл/мин/1,73 м², оценивайте и корригируйте возможные осложнения хронической болезни почек. (E)

— Пациенты должны быть направлены к врачу для оценки необходимости начала почечной заместительной терапии, если расчетная скорость клубочковой фильтрации у них < 30 мл/мин/1,73 м². (A)

— Незамедлительно обращайтесь к врачу, имеющему опыт в лечении заболеваний почек, при неопределенности в этиологии заболевания почек, сложных вопросах ведения таких пациентов или при прогрессирующей болезни почек. (B)

Изменения в разделе 9. Микрососудистые осложнения и уход за ногами

Термин «нефропатия» был изменен на «диабетическая болезнь почек», чтобы подчеркнуть, что, хотя нефропатии могут иметь различные причины, внимание акцентируется на болезни почек, которая напрямую связана с диабетом. Есть несколько незначительных правок в этом разделе. Наиболее существенные из них с учетом новых доказательств такие.

— Either an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is recommended for the treatment of nonpregnant patients with diabetes and modestly elevated urinary albumin excretion ($30\text{--}299$ mg/day) (B) and is strongly recommended for those with urinary albumin excretion ≥ 300 mg/day and/or estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m². (A)

— Periodically monitor serum creatinine and potassium levels for the development of increased creatinine or changes in potassium when ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, or diuretics are used. (E)

— Continued monitoring of urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with albuminuria treated with an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is reasonable to assess the response to treatment and progression of diabetic kidney disease. (E)

— An ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is not recommended for the primary prevention of diabetic kidney disease in patients with diabetes who have normal blood pressure, normal urinary albumin-to-creatinine ratio (< 30 mg/g), and normal estimated glomerular filtration rate. (B)

— When estimated glomerular filtration rate is < 60 mL/min/1.73 m², evaluate and manage potential complications of chronic kidney disease. (E)

— Patients should be referred for evaluation for renal replacement treatment if they have estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m². (A)

— Promptly refer to a physician experienced in the care of kidney disease for uncertainty about the etiology of kidney disease, difficult management issues, and rapidly progressing kidney disease. (B)

Changes in Section 9. Microvascular Complications and Foot Care

«Nephropathy» was changed to «diabetic kidney disease» to emphasize that, while nephropathy may stem from a variety of causes, attention is placed on kidney disease that is directly related to diabetes.

There are several minor edits to this section. The significant ones, based on new evidence, are as follows.

Diabetic kidney disease: guidance was added on when to refer for renal replacement treatment and when to refer to physicians experienced in the care of diabetic kidney disease.

11. Children and Adolescents

Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1): S86-S93. DOI: 10.2337/dc16-S014

Диабетическая болезнь почек: в руководство добавлены положения, когда следует обращаться к врачу для начала почечной заместительной терапии и когда обращаться к врачам, имеющим опыт в ведении пациентов с диабетической болезнью почек.

11. Дети и подростки

Гликемический контроль

Рекомендация

— Целевой A1c < 7,5 % (58 ммоль/л) рекомендуется детям всех возрастных групп. (E)

Коррекция сердечно-сосудистых факторов риска

Гипертензия

Рекомендации

Скрининг

— Артериальное давление следует измерять при каждом очередном визите. У детей с установленным высоким нормальным артериальным давлением (САД или ДАД \geq 90-го перцентиля по возрасту, полу и росту) или гипертензией (САД или ДАД \geq 95-го перцентиля по возрасту, полу и росту) эти значения артериального давления должны быть подтверждены в течение трех отдельных дней. (B)

Лечение

— Начальное лечение высокого нормального артериального давления (САД или ДАД постоянно \geq 90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста) включает в себя диетические мероприятия и повышенную физическую активность, если это необходимо, направленные на контроль массы тела. Если целевое артериальное давление не достигнуто в течение 3–6 месяцев таких изменений образа жизни, следует подумать о назначении медикаментозного лечения. (E)

— В дополнение к модификации образа жизни необходимость фармакологического лечения гипертензии (САД или ДАД постоянно \geq 95-го перцентиля для данного возраста, пола и роста) следует рассматривать, как только гипертензия подтверждена. (E)

— Ингибиторы АПФ или БРА следует рассматривать как начальную медикаментозную терапию гипертензии после соответствующей консультации по вопросу репродукции в связи с их возможным тератогенным действием. (E)

Цель лечения заключается в достижении артериального давления < 90-го перцентиля по возрасту, полу и росту. (E)

Дислипидемия

Рекомендации

Тесты

— Исследуйте тощакковый липидный профиль у детей в возрасте \geq 10 лет после постановки диагноза (после того, как достигнут контроль уровня глюкозы). (E)

— Если содержание липидов отличается от нормы, целесообразно проводить ежегодный мониторинг. Если значения ХС ЛПНП в пределах допустимого риска (< 100 мг/дл (2,6 ммоль/л)), липидный профиль целесообразно исследовать каждые 3–5 лет. (E)

Лечение

— Начальная терапия может состоять из оптимизации контроля глюкозы и использования 2-го шага ди-

Glycemic Control

Recommendation

— An A1c goal of < 7.5 % (58 mmol/mol) is recommended across all pediatric age-groups. (E)

Management of Cardiovascular Risk Factors

Hypertension

Recommendations

Screening

— Blood pressure should be measured at each routine visit. Children found to have high-normal blood pressure (systolic blood pressure or diastolic blood pressure \geq 90th percentile for age, sex, and height) or hypertension (systolic blood pressure or diastolic blood pressure \geq 95th percentile for age, sex, and height) should have blood pressure confirmed on 3 separate days. (B)

Treatment

— Initial treatment of high-normal blood pressure (systolic blood pressure or diastolic blood pressure consistently \geq 90th percentile for age, sex, and height) includes dietary modification and increased exercise, if appropriate, aimed at weight control. If target blood pressure is not reached with 3–6 months of initiating lifestyle intervention, pharmacological treatment should be considered. (E)

— In addition to lifestyle modification, pharmacological treatment of hypertension (systolic blood pressure or diastolic blood pressure consistently \geq 95th percentile for age, sex, and height) should be considered as soon as hypertension is confirmed. (E)

— ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers should be considered for the initial pharmacological treatment of hypertension, following reproductive counseling due to the potential teratogenic effects of both drug classes. (E)

— The goal of treatment is blood pressure consistently < 90th percentile for age, sex, and height. (E)

Dyslipidemia

Recommendations

Testing

— Obtain a fasting lipid profile in children \geq 10 years of age soon after the diagnosis (after glucose control has been established). (E)

— If lipids are abnormal, annual monitoring is reasonable. If LDL cholesterol values are within the accepted risk level (< 100 mg/dL (2.6 mmol/L)), a lipid profile repeated every 3–5 years is reasonable. (E)

Treatment

— Initial therapy should consist of optimizing glucose control and medical nutrition therapy using a Step 2 American Heart Association diet to decrease the amount of saturated fat in the diet. (B)

еты, предложенной Американской ассоциации сердца и направленной на уменьшение количества насыщенных жиров в рационе. (B)

— Назначение статина целесообразно после 10-летнего возраста тем пациентам, у которых, несмотря на диету и изменения образа жизни, сохраняется уровень ХС ЛПНП > 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) или отмечаются уровень ХС ЛПНП > 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) и один или более фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. (E)

— Цель терапии состоит в достижении значения ХС ЛПНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). (E)

Микрососудистые осложнения

Нефропатия

Рекомендации

Скрининг

— У детей рассматривайте необходимость по крайней мере ежегодного скрининга на альбуминурию посредством анализа случайно выбранного образца мочи для определения соотношения альбумин/креатинин при длительности заболевания диабетом более 5 лет. (B)

— Измеряйте скорость клубочковой фильтрации при первичном осмотре, а затем в зависимости от возраста, длительности диабета и лечения. (E)

Лечение

— Лечение ИАПФ, который титруют до нормализации экскреции альбумина, назначают при повышенном соотношении альбумин/креатинин (> 30 мг/г), подтвержденном по меньшей мере в двух из трех образцов мочи. Эта терапия должна быть начата после 6-месячного периода мер по нормализации гликемии и артериального давления в соответствии с возрастом. (B)

Переход из педиатрической во взрослую службу

Рекомендации

— При переходе подростков во взрослую службу семьи и медицинские работники должны начать подготовку подростков с начала до середины подросткового возраста и как минимум за 1 год до этого перехода. (E)

— Как педиатры, так и работники взрослой медицинской службы должны оказывать содействие в обеспечении всесторонней поддержки и доступа к соответствующим ресурсам подростковой и взрослой помощи. (B)

Изменения в разделе 11.

Дети и подростки

Объем данного раздела носит всеобъемлющий характер, охватывая нюансы лечения сахарного диабета в популяции детей. Это включает в себя новые рекомендации по решению проблем диабета, обучению самоконтролю и поддержке, психосоциальные проблемы и главные принципы лечения сахарного диабета 2-го типа у молодежи.

Рекомендации по исследованию тощакового липидного профиля у детей начиная с возраста 2 лет изменились на возраст 10 лет в соответствии с протоколом Американской ассоциации сердца и ADA по ведению пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

— After the age of 10 years, addition of a statin is suggested in patients who, despite medical nutrition therapy and lifestyle changes, continue to have LDL cholesterol > 160 mg/dL (4.1 mmol/L) or LDL cholesterol > 130 mg/dL (3.4 mmol/L) and one or more cardiovascular disease risk factors. (E)

— The goal of therapy is an LDL cholesterol value < 100 mg/dL (2.6 mmol/L). (E)

Microvascular Complications

Nephropathy

Recommendations

Screening

— Annual screening for albuminuria with a random spot urine sample for albumin-to-creatinine ratio should be considered once the child has had diabetes for 5 years. (B)

— Estimate glomerular filtration rate at initial evaluation and then based on age, diabetes duration, and treatment. (E)

Treatment

— Treatment with an ACE inhibitor, titrated to normalization of albumin excretion, should be considered when elevated urinary albumin-to-creatinine ratio (> 30 mg/g) is documented with at least two of three urine samples. These should be obtained over a 6-month interval following efforts to improve glycemic control and normalize blood pressure. (B)

Transition from Pediatric to Adult Care

Recommendations

— Health care providers and families should begin to prepare youth in early to mid-adolescence and, at the latest, at least 1 year before the transition to adult health care. (E)

— Both paediatricians and adult health care providers should assist in providing support and links to resources for the teen and emerging adult. (B)

Changes in Section 11. Children and Adolescents

The scope of this section is more comprehensive, capturing the nuances of diabetes care in the pediatric population. This includes new recommendations addressing diabetes self-management education and support, psychosocial issues, and treatment guidelines for type 2 diabetes in youth.

The recommendation to obtain a fasting lipid profile in children starting at age 2 years has been changed to age 10 years, based on a scientific statement on type 1 diabetes and cardiovascular disease from the American Heart Association and the ADA.

Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1): S60-S71.

DOI: 10.2337/dc16-S011

Перевод: проф. Д. Иванов, к.м.н. М. Иванова

Научный консультант: д.м.н. Л. Соколова ■

КЕРІВНИЦТВА КОНСОРЦІУМУ З ВПРОВАДЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ (CPIC) ДЛЯ ГЕНОТИПУ CYP3A5 ТА ДОЗУВАННЯ ТАКРОЛІМУСУ

CLINICAL PHARMACOGENETICS IMPLEMENTATION CONSORTIUM (CPIC) GUIDELINES FOR CYP3A5 GENOTYPE AND TACROLIMUS DOSING

Бібліографічні джерела

Birdwell K.A., Decker B., Barbarino J.M., Peterson J.F., Stein C.M., Sadee W., Wang D., Vinks A.A., He Y., Swen J.J., Leeder J.S., van Schaik R.H.N., Thummel K.E., Klein T.E., Caudle K.E., MacPhee I.A.M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing // Clin. Pharmacol. Ther. — 2015 Jul. — 98(1). — 19-24. [40 references] PubMed

Рекомендації

Основні рекомендації

Сила терапевтичних рекомендацій (сильні, помірні, необов'язкові) визначається в кінці поля «Основні рекомендації».

Інтерпретація генетичних тестів

Кожна названа * алель визначається генотипом в одному або більше конкретних одонуклеотидних поліморфізмів (див. табл. S1 — поле «Наявність супровідної документації»). Функції, пов'язані з цими варіантами алелей узагальнені в табл. S2. Розподіл фенотипу, імовірно, цитохрому P450 (CYP) 3A5 (CYP3A5) базується на основі * диплотипів алелей, що наведено в табл. 1. Алелі CYP3A5 були добре вивчені у групах із різним географічним походженням (див. табл. S3). Одним з обмежень, властивих лише для генотипного тесту, є те, що рідкісні або *de novo* варіанти не можуть бути включені в комерційно доступні генотипові тести.

Терапевтичні рекомендації

Це керівництво не призначене для заохочення чи застерігання від тестування генотипу CYP3A5 у трансплантації. Поточні дані щодо користі генотипування CYP3A5 для створення керівництва з дозування такролімусу обмежуються впливом CYP3A5 на фармакокінетичні параметри такролімусу, без прямих доказів поліпшення клінічної імунодепресивної дії. Як наслідок, автори не створюють рекомендацій з приводу того, варто чи ні проводити тест генотипування CYP3A5 при трансплантації, але вони дають

Bibliographic Source(s)

Birdwell K.A., Decker B., Barbarino J.M., Peterson J.F., Stein C.M., Sadee W., Wang D., Vinks A.A., He Y., Swen J.J., Leeder J.S., van Schaik R.H.N., Thummel K.E., Klein T.E., Caudle K.E., MacPhee I.A.M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing // Clin. Pharmacol. Ther. — 2015 Jul. — 98(1). — 19-24. [40 references] PubMed

Recommendations

Major Recommendations

The strength of therapeutic recommendations (Strong, Moderate, Optional) is defined at the end of the «Major Recommendations» field.

Genetic Test Interpretation

Each named * allele is defined by the genotype at one or more specific single-nucleotide polymorphisms (see Supplementary Table S1 — see the «Availability of Companion Documents» field). The function associated with these allelic variants is summarized in Supplementary Table S2. The assignment of the likely cytochrome P450 (CYP) 3A5 (CYP3A5) phenotype, based on * allele diplotypes, is summarized in Table 1 below. CYP3A5 alleles have been extensively studied in groups with diverse geographic ancestries (see Supplementary Table S3). One of the limitations inherent in a genotype-only test is that rare or *de novo* variants may not be included in commercially available genotyping tests.

Therapeutic Recommendations

This guideline is not intended to recommend for or against CYP3A5 genotype testing in transplants. The current evidence for utility of CYP3A5 genotyping to guide tacrolimus dosing is limited to CYP3A5's effect on tacrolimus pharmacokinetic parameters, with no direct evidence for improved clinical immunosuppressant outcome. As a result, the authors are not recommending whether or not to test for the CYP3A5 genotype in transplants, but they are pro-

рекомендації про те, як використовувати інформацію про генотип CYP3A5, якщо він встановлений. Оскільки досягнення цільових концентрацій у крові є стандартною клінічною практикою, автори рекомендують індивідуалізувати початкове лікування такролімусом, використовуючи генотип CYP3A5 для дозування, як зазначено в табл. 2, якщо генотип CYP3A5 відомий. Реципієнти трансплантата із фенотипом повільного метаболізму (табл. 1) повинні отримувати стандартну дозу препарату, зазначену в інструкції. Реципієнти із швидким або середнім фенотипом метаболізму загалом потребуватимуть підвищення дози такролімусу для досягнення терапевтичних концентрацій препарату. Автори рекомендують дозу, що в 1,5–2 рази вища від стандартної, але не вища ніж 0,3 мг/кг/день, із подальшим моніторингом препарату (ПМП), враховуючи ризик артеріальної вазоконстрикції, гіпертензії та нефротоксичності, що можуть виникнути при концентрації такролімусу, вищій від терапевтичної.

Крім того, супутні препарати, порушення функції печінки або наявність клінічних станів, таких як діарея, повинні бути взяті до уваги при дозуванні такролімусу (див. розділ «Інші міркування» в оригінальному керівництві).

З огляду на наявність ПМП генетичне тестування дуже корисне на початку лікування з метою більш швидкого досягнення концентрації терапевтичної дози. Це було показано в рандомізованому контрольованому дослідженні, у якому цільові концентрації такролімусу в крові були досягнуті раніше в нових реципієнтів ниркового трансплантата, у яких доза базувалася на підставі генотипування CYP3A5, на відміну від контрольної групи, у якій дозування такролімусу визначали на підставі маси тіла. У цьому дослідженні пацієнти отримали ін-

viding recommendations on how to use CYP3A5 genotype information if it is known. Since it is typical clinical practice to achieve target blood concentrations as quickly as possible, the authors do recommend if CYP3A5 genotype is known, to individualize initial tacrolimus treatment using CYP3A5 genotype to guide tacrolimus dosing, as outlined in Table 2.

Transplant recipients with the poor metabolizer phenotype (Table 1) should receive the standard dosing of medication based on the tacrolimus package insert. Those recipients with an extensive or intermediate metabolizer phenotype will generally require an increased dose of tacrolimus to achieve therapeutic drug concentrations. The authors recommend a dose 1.5 to 2 times higher than standard dosing, but not to exceed 0.3 mg/kg/day, followed by therapeutic drug monitoring (TDM), given the risk of arterial vasoconstriction, hypertension, and nephrotoxicity that can occur with supratherapeutic tacrolimus concentrations.

In addition, concomitant medications, abnormal liver function, or presence of clinical conditions, such as diarrhea, must be taken into consideration when dosing tacrolimus (see the section «Other Considerations» in the original guideline document).

Given the availability of TDM, genetic testing is most helpful before initiation of the drug in order to more rapidly achieve therapeutic drug concentrations. This was illustrated in a randomized controlled trial in which target tacrolimus blood concentrations were achieved earlier in new kidney transplant recipients whose tacrolimus dose was chosen based on CYP3A5 genotype versus a control group that started tacrolimus based on standard weight-based dosing. In this study, patients re-

Таблиця 1. Визначення ймовірних фенотипів метаболізму на підставі диплотипів CYP3A5

Імовірний фенотип	Генотип	Приклади диплотипів ^a
Швидкий метаболізм (CYP3A5-експресор)	Індивід із двома функціонуючими алелями	*1/*1
Середній метаболізм (CYP3A5-експресор)	Індивід з однією функціонуючою алеллю та однією нефункціонуючою	*1/*3, *1/*6, *1/*7
Повільний метаболізм (CYP3A5-неекспресор)	Індивід із двома нефункціонуючими алелями	*3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*7

^aДодаткові рідкісні варіанти можуть бути знайдені, такі як CYP3A5*2, *8, та *9, функціональне значення яких невідоме. Однак якщо наявна копія *1, очікуваним фенотипом буде середній метаболізм.

Table 1. Assignment of Likely Metabolism Phenotypes Based on CYP3A5 Diplotypes

Likely Phenotype	Genotype	Examples of Diplotypes ^a
Extensive metabolizer (CYP3A5 expresser)	An individual carrying two functional alleles	*1/*1
Intermediate metabolizer (CYP3A5 expresser)	An individual carrying one functional allele and one nonfunctional allele	*1/*3, *1/*6, *1/*7
Poor metabolizer (CYP3A5 nonexpresser)	An individual carrying two nonfunctional alleles	*3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*7

^aAdditional rare variants, such as CYP3A5*2, *8, and *9 may be found, which are of unknown functional significance. However, if a copy of *1 is present, expected phenotype would be intermediate metabolizer.

дукційну терапію базиликсимабом або антитимоцитарним глобуліном. У групі зі швидким метаболізмом на підставі генотипування призначали дози такролімусу до 0,3 мг/кг/добу, у той час як пацієнти із повільним мета-

ceived induction therapy with either basiliximab or antithymocyte globulin. Extensive metabolizers in the genotyped-dosed group had an increase in tacrolimus dose to 0.3 mg/kg/day, whereas the poor

Таблиця 2. Рекомендовані дози такролімусу на підставі фенотипу CYP3A5

CYP3A5-фенотип ^a	Наслідки фармакологічного вимірювання такролімусу	Терапевтичні рекомендації ^b	Клас рекомендації
Швидкий метаболізм (CYP3A5-експресор)	Знижені дозовстановлені концентрації такролімусу і зниження шансів досягнення таргетних концентрацій	Підвищення початкової дози в 1,5–2 рази від рекомендованої початкової дози ^c . Загальна початкова доза не повинна перевищувати 0,3 мг/кг/день. Використовуйте моніторинг	Сильна
Середній метаболізм (CYP3A5-експресор)	Знижені дозовстановлені концентрації такролімусу і зниження шансів досягнення таргетних концентрацій	Підвищення початкової дози в 1,5–2 рази від рекомендованої початкової дози ^c . Загальна початкова доза не повинна перевищувати 0,3 мг/кг/день. Використовуйте моніторинг	Сильна
Повільний метаболізм (CYP3A5-неекспресор)	Вищі (нормальні) дозовстановлені концентрації такролімусу і підвищення шансів досягнення таргетних концентрацій	Початок зі стандартної рекомендованої дози. Використовуйте моніторинг	Сильна

^aТипово, як і для інших CYP-ензимів, швидкий метаболізм був би класифікований як нормальний метаболізм, тому доза препарату не змінювалась би залежно від генотипу пацієнта. Однак у випадку взаємодії гена CYP3A5 і такролімусу експресор CYP3A5 (CYP3A5-експресор з хорошим або помірним метаболізмом) потребує вищої початкової дози, а неекспресор CYP3A5 (слабкий метаболізм) потребуватиме стандартної рекомендованої дози.

^bЦя рекомендація включає використання такролімусу в пацієнтів із трансплантатом нирки, серця, легень, стовбурових клітин кровотворної системи і печінки, у яких генотипи донора та реципієнта є ідентичними.

^cПодальший підбір дози або вибір альтернативної терапії може бути необхідним через вплив інших клінічних факторів (взаємодія лікарських препаратів, функція печінки тощо).

Table 2. Dosing Recommendations for Tacrolimus Based on CYP3A5 Phenotype

CYP3A5 Phenotype ^a	Implications for Tacrolimus Pharmacologic Measures	Therapeutic Recommendations ^b	Classification of Recommendations
Extensive metabolizer (CYP3A5 expresser)	Lower dose-adjusted trough concentrations of tacrolimus and decreased chance of achieving target tacrolimus concentrations	Increase starting dose 1.5 to 2 times recommended starting dose ^c . Total starting dose should not exceed 0.3 mg/kg/day. Use therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments	Strong
Intermediate metabolizer (CYP3A5 expresser)	Lower dose-adjusted trough concentrations of tacrolimus and decreased chance of achieving target tacrolimus concentrations	Increase starting dose 1.5 to 2 times recommended starting dose. Total starting dose should not exceed 0.3 mg/kg/day. Use therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments	Strong
Poor metabolizer (CYP3A5 nonexpresser)	Higher («normal») dose-adjusted trough concentrations of tacrolimus and increased chance of achieving target tacrolimus concentrations	Initiate therapy with standard recommended dose. Use therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments	Strong

^aTypically, with other CYP enzymes, an extensive metabolizer would be classified as a «normal» metabolizer, and, therefore, the drug dose would not change based on the patient's genotype. However, in the case of CYP3A5 and tacrolimus, a CYP3A5 expresser (i.e., CYP3A5 extensive metabolizer or intermediate metabolizer) would require a higher recommended starting dose and the CYP3A5 nonexpresser (i.e., poor metabolizer) would require the standard recommended starting dose.

^bThis recommendation includes the use of tacrolimus in kidney, heart, lung, and hematopoietic stem cell transplant patients, and liver transplant patients in which the donor and recipient genotypes are identical.

^cFurther dose adjustments or selection of alternative therapy may be necessary because of other clinical factors (e.g., medication interactions, or hepatic function).

болізом отримували до 0,15 мг/кг/день, контрольна група — 0,2 мг/кг/добу. ПМП було використано в обох групах. Через три дні після початку лікування такролімусом значно більше реципієнтів трансплантата з групи генотипування досягли цільового рівня порівняно з контрольною групою (близько 43,2 проти 29,1 % відповідно). Однак слід зазначити, що такролімус не призначався до сьомого дня в очікуванні результатів тесту генотипування, що може відрізнитися від стандартних схем лікування, коли такролімус призначається під час трансплантації. Не було жодних відмінностей у виживанні пацієнтів, нефротоксичності або частоті гострого відторгнення транспланта між цими групами протягом наступних трьох місяців спостереження.

З цього дослідження, що є єдиним з опублікованих рандомізованих контрольованих, випливає, що потрібно більше даних для розуміння, чи впливає дозування такролімусу на підставі генетичного тестування на клінічні результати. Однак останні дані метааналізу, у тому числі 21 дослідження, які оцінювали вплив поліморфізму CYP3A5 на реципієнта ниркового трансплантата, дозволили дійти висновку, що є значно підвищений ризик відторгнення трансплантата в пацієнтів із генотипом CYP3A5*1/*1 або CYP3A5*1/*3 ($P = 0,04$; відношення шансів = 1,32). Крім того, у хворих із генотипом CYP3A5*3/*3 (неекспресори) встановлені дози були скореговані в концентрації, в 1,8–2,5 раза вищій, ніж у CYP3A5-експресорів, протягом першого року після трансплантації.

Таким чином, на даний момент не існує переконливих доказів для твердження, що генотип-кероване дозування такролімусу впливає на віддалені клінічні результати. Однак є вагомі докази для підтримки його впливу на досягнення цільової концентрації у крові, що є рутинною клінічною практикою для більшості центрів (див. табл. S4). Крім початкової дози, генотип-кероване дозування може також бути корисним для пацієнтів, у яких є складним досягнення терапевтичної концентрації, у таких випадках генотип може надати деяку додаткову інформацію для розуміння його причини.

У реципієнтів трансплантата печінки генотип CYP3A5 донора може не бути таким же, як генотип CYP3A5 кишечника реципієнта. У цих випадках, можливо, при визначенні дози буде необхідно враховувати генотипи як донора, так і реципієнта. Однак дослідження на сьогодні були безрезультатними щодо встановлення взаємного впливу генотипів донорів і реципієнтів і з'ясування того, чи генотипи донорів печінки й генотипи кишечника реципієнтів вступають у невідповідність у різні моменти після трансплантації. Хоча деякі дослідження показують, що генотип донора впливає на концентрації призначених доз на першому тижні після трансплантації, інші показали, що генотип перестає відігравати провідну роль до досягнення другого тижня або навіть шостого місяця після трансплантації.

Докази також неоднозначні щодо кишкового генотипу реципієнта: кілька досліджень показують, що він ніколи не має значного впливу на концентрації такролімусу, тоді як інші показують, що його вплив на концентрації є істотним лише до тієї точки, на якій ге-

metabolizers had a decrease to 0.15 mg/kg/day, and the control group received 0.2 mg/kg/day. TDM was used in both groups. At three days after starting treatment with tacrolimus, significantly more of the transplant recipients in the genotyping group compared with control recipients had achieved target range (43.2 vs. 29.1 % respectively). However, it should be noted that tacrolimus was not started until day seven while awaiting genotyping test results, which may differ from standard treatments with a start of tacrolimus at the time of transplantation. No differences were seen in patient survival, nephrotoxicity, or acute rejection between the groups over the three-month follow-up.

With this study as the only published randomized control trial, more data are needed to understand if dosing tacrolimus by genotype will affect clinical outcomes. However, a recent meta-analysis including 21 studies evaluating the effect of CYP3A5 polymorphism on kidney transplant recipients concluded that there is a significantly increased risk for transplant rejection for those with the CYP3A5*1/*1 or CYP3A5*1/*3 genotype ($P = 0.04$; odds ratio = 1.32). Furthermore, patients with the CYP3A5*3/*3 (nonexpresser) genotype exhibited dose adjusted trough concentrations 1.8 to 2.5 times higher than CYP3A5 expressers during the first year after transplantation.

Thus, at present, there is no definitive evidence to indicate that genotype-guided dosing for tacrolimus affects long-term clinical outcomes. However, there is strong evidence to support its effect on achieving target trough whole blood concentrations, which is routine clinical practice for most centers (see Supplementary Table S4). Besides initial dose, genotype-guided dosing may also be useful in patients in whom achieving therapeutic blood concentrations has been difficult, where the genotype may provide some additional information to discern the reason.

In liver transplant recipients, the CYP3A5 genotype of the donor liver may not be the same as the CYP3A5 genotype of the recipient intestine. In these cases, it may be necessary to account for both the donor and recipient genotypes when determining the dose. However, studies to date have been inconclusive as to the relative influence of the donor and recipient genotypes, and whether donor liver and recipient intestinal genotypes come into play at different points post-transplant. While some studies show that the donor genotype affects dose-adjusted trough concentrations from the first week post-transplant, others show that it does not begin to play a role until the second week or even the sixth month post-transplant.

Evidence is also conflicting for recipient intestinal genotype: a few studies show that it never significantly affects tacrolimus concentrations, whereas others show its influence on concentrations is only significant up to the point at which the donor geno-

нотип донора стає суттєвим. Через невелику кількість досліджень, присвячених аналізу цих випадків, а також некоректні результати ця рекомендація включає лише поради для пацієнтів після трансплантації нирок, серця, легень і стовбурових клітин гемопоєзу, а також пацієнтів із трансплантатом печінки, у яких генотип збігається з генотипом донора.

Педіатрія

Ефект генотипу CYP3A5 на концентрації такролімусу зі скорегованими дозами в педіатричній практиці був вивчений у декількох клінічних ситуаціях, включаючи трансплантацію серця та печінки, але найширше — при трансплантації нирки.

На жаль, наявні дані варіюють в плані тривалості дослідження після трансплантації і включення додаткових факторів, що впливають на зв'язок дози та ефекту. У цілому хоча зв'язок доза — ефект змінюється з плином часу незалежно від генотипу концентрації скорегованої дози такролімусу в 1,5–2 рази вищі в пацієнтів із пересаженою ниркою при генотипі CYP3A5*3/*3 порівняно з пацієнтами з генотипом CYP3A5*1/*1 або *1/*3 протягом перших двох-чотирьох тижнів після трансплантації, через шість місяців і протягом першого року після трансплантації. Однак вік пацієнта й супровідне лікування також сприяють варіабельності зв'язку дози та ефекту такролімусу в дітей. Наприклад, у постпубертаті пацієнти з трансплантованою ниркою (вік > 12 років) мають більш високі кореговані дози концентрації такролімусу порівняно з дітьми молодшого віку в перші два-три тижні після трансплантаційного періоду або протягом першого року після трансплантації, що свідчить про потребу в більш низькій дозі для досягнення цільових концентрацій, придатних для порівняння. Таким чином, для дітей та підлітків із принаймні однією алеллю CYP3A5*1 рекомендація підвищення дози в 1,5–2 рази з подальшим контролем ПМП, як для дорослих, здається доречною.

type becomes significant. Because of the small number of studies analyzing these cases, as well as inconsistent results, this guideline recommendation only includes kidney, heart, lung, and hematopoietic stem cell transplant patients, and liver transplant patients in which the donor and recipient genotypes are identical.

Pediatrics

The effect of CYP3A5 genotype on dose-corrected tacrolimus concentration in pediatric populations has been studied in several clinical settings, including heart and liver transplantation, but most extensively following kidney transplantation.

Unfortunately, available data vary in terms of study duration following transplant and inclusion of additional factors that impact the dose-exposure relationship. In general, although the dose-exposure relationship changes over time regardless of genotype, dose-corrected tacrolimus trough concentrations are 1.5- to 2-fold higher in kidney transplant patients with CYP3A5*3/*3 genotypes compared with patients with CYP3A5*1/*1 or *1/*3 genotypes over the first two to four weeks post-transplant, at six months, and throughout the first year post-transplant. However, patient age and concurrent drug therapy also contribute to variability in the tacrolimus dose-exposure relationship in children. For example, post-pubertal renal transplant patients (age > 12 years) have higher dose-corrected tacrolimus concentrations compared with younger children in the first two to three week posttransplantation period or over the first year post-transplant, indicative of a lower dose requirement to achieve a comparable target concentration. Thus, for children and adolescents with at least one CYP3A5*1 allele, a 1.5- to 2-fold increase in dose followed by TDM as recommended for adults seems appropriate.

<http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=49492&osrc=12>

Переклад: к. м. н. Іванова М. Д. ■

УДК 616.62-022.7-085:615.254/.33

УРОАНТИСЕПТИКИ ИЛИ АНТИБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ?

Состояние проблемы

Рекомендации Европейской ассоциации урологов, являющиеся прототипом для назначения лечения в связи с инфекцией нижних мочевых путей или неосложненной инфекцией по классификации EAU (2016), предполагают назначение следующих препаратов (табл. 1) [1].

Анализ приведенных в табл. 1 рекомендаций свидетельствует, что большинство предлагаемых молекул не используется в клинической рутинной практике в силу тех или иных причин:

- фосфомицин не обеспечивает стойкого эффекта, хотя остается интересным в акушерской практике из-за высокой безопасности;

- макрокристаллы нитрофурантоина малодоступны в Украине;

- пивмециллиам не зарегистрирован в Украине;

- альтернативные препараты, такие как:

- фторхинолоны — обычно назначаются при сопутствующей инфекции, передающейся половым путем (чаще левофлоксацин, чем офлоксацин), рецидиве ИМП (ципрофлоксацин; норфлоксацин обоснованно из этого списка исключен с 2015 года);

- цефалоспорины 1–2-го поколения — целесообразнее замещать цефалоспоринами 3-го поколения (например, цефиксимом);

- триметоприм/сульфаметоксазол — получил такой негативный общественный резонанс (чаще неподтвержденный для Украины), что его назначение нередко вызывает непонимание у пациентов. Фактически его применяют только для профилактического лечения.

Европейская ассоциация урологов в 2014 году констатировала, что пероральные цефалоспорины в целом не так эффективны в качестве кратковременной терапии и не рекомендуются для эмпирического лечения, хотя и могут быть использованы в отдельных случаях. Эти отдельные случаи хорошо понятны клиницистам, а именно: рецидив ИМП (без носительства внутриклеточ-

ных возбудителей), диагностические сложности в определении точной топики ИМП, детская возрастная группа.

Традиционно в странах постсоветского пространства для стартовой терапии неосложненных инфекций (нижних) мочевых путей используются уроантисептики. История их применения привела к отказу от нитроксилина, фурагина и повсеместному использованию магниевой соли фурагина и в последнее время — Макмирора. Сохранение высокой чувствительности кишечной палочки к этой фармакологической группе дает хорошие клинические результаты при 5-дневном терапевтическом курсе (при рецидиве — 7-дневном приеме). Одновременно эти же препараты, наряду с триметопримом/сульфаметоксазолом используют у лиц женского пола с генитальными рисками в качестве профилактической дозы, составляющей 1/3–1/4 от эффективной терапевтической, однократно на ночь. Справедливости ради следует отметить, что эти молекулы имеют и региональные традиции. Так, фурамаг активно используют в Прибалтике, а Макмирор в стране-производителе Италии разрешен для беременных и детей с момента рождения, в России — с 2-летнего возраста, в Украине — с 6-летнего.

Среди самих названных уроантисептиков в практике сложились определенные группы для предпочтительной терапии. Магниевую соль фурагина обычно используют при отсутствии рисков генитальной контаминации при ИМП, Макмирор — при сопутствующих вульвитах самой различной природы (поэтому этот препарат активно используют гинекологи) [2].

Адрес для переписки с автором:

Иванов Дмитрий Дмитриевич

E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

© Иванов Д.Д., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

Таблиця 1. Резюме рекомендацій по антибактеріальній терапії в урології

Діагноз	Найбільш часті возбудители/види	Начальна емпірична антимікробна терапія	Длительность терапії
Бессимптомная бактеріурия	<i>E. coli</i> (низковирулентная). Также могут определяться другие возбудители	Лечение не назначается. Исключение: перед урологическим хирургическим вмешательством и во время беременности (в стадии обсуждения)	За 3–5 дней до операции в соответствии с данными культуры мочи ¹
Острый неосложненный цистит у практически здоровых женщин	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Staphylococci</i>	Фосфомицина трометамол Макрокристаллы нитрофурантоина Пивмециллинам Альтернативно Цефалоспорины (1-й или 2-й генерации) ТМП-СМК ² Фторхинолон ^{3,4}	Одна доза 3 г однократно 5 дней 3–5 дней 3 дня 3 дня 3 дня

Примечания: ¹ — бактеріурия является фактором риска, однако в доступной литературе тактика не определена окончательно. Данная рекомендация является целесообразной по мнению эксперта; ² — только в регионах с уровнем резистентности менее 20 % для кишечной палочки; ³ — фторхинолоны с преимущественным путем экскреции почками; ⁴ — избегайте назначения фторхинолонов при остром спорадическом цистите, когда это возможно; ТМП — триметоприм; СМК — сульфаметоксазол.

Клинические ситуации



Профиль пациента

- 16 лет.
- Клинико-лабораторные признаки острого цистита, первый эпизод, возникший после переохлаждения.
- ЗППП: здорова.

Группа выбора?

1. Защищенный пенициллин.
 2. Цефалоспорины.
 - 3) Уроантисептик.
- Верно: уроантисептик, при определенных клинических ситуациях — цефалоспорин.

Длительность лечения?

1. Один день.
2. Три — пять дней.
3. Семь дней.
4. Десять дней.

Верно: три — пять дней в зависимости от выбранного препарата.

Доза Макмирора (А) или цефиксима (Б)

А	Б
1. 200 мг в сутки	1. 200 мг в сутки
2. 400 мг в сутки	2. 400 мг в сутки
3. 800 мг в сутки	3. 800 мг в сутки

Верно: А — 3, Б — 2.

Список литературы

1. Guidelines on Urological Infections / Grabe M. (Chair), R. Bartoletti, Bjerklund Johansen T.E., Cai T. (Guidelines Associate), Çek M., Köves B. (Guidelines Associate), Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B.; European Association of Urology, 2015.
2. Осипенко О.Д. Імплементация урологічних настанов з лікування інфекцій сечових шляхів в

належну практику України // Нирки. — 2015. — № 4(13). — С. 21-23.

Подготовил проф. Иванов Д.Д.
Зав. кафедрой нефрологии
и ПЗТ НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Получено 20.01.16 ■

УДК 616.61-008.64-036.12-06:[616.1-008:616.24-008.4]-07-085.835.32

ЛИСЯНСКАЯ О.Ю.
Киевская областная клиническая больница

ГИПОКСИЯ — ВЕДУЩИЙ ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Резюме. Современные данные свидетельствуют об участии гипоксии в процессе формирования фиброза в почках и прогрессирования хронической болезни почек. Одним из основных факторов в цепочке повреждения при тканевом дефиците кислорода является индуцированный гипоксией фактор. Понимание процесса повреждения почки при гипоксии может дополнить представление о нефропротекции пациентов с хронической болезнью почек, даст возможность улучшить рекомендации по ведению данной группы больных.

Ключевые слова: гипоксия, хроническая болезнь почек, фиброз, индуцированный гипоксией фактор.

Достаточное снабжение кислородом клеток и тканей — неотъемлемое условие для нормального функционирования организма. Нарушение баланса между потребностью клеток и доставкой кислорода приводит к развитию гипоксии.

Необходимо понимать, что нормоксия — это состояние, при котором концентрация (напряжение) кислорода в окружающей клетке 85–90 мм рт.ст., соответственно, гипоксия — все, что ниже [17]. Понятия эти весьма условны, так как большинство тканей в норме прибывает в условиях так называемой физиологической гипоксии.

Последние данные свидетельствуют об участии гипоксии в процессе формирования фиброза в почках и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [5].

Физиологическая гипоксия почки. Особенности строения

Несмотря на интенсивное кровоснабжение почки (400 мл на 100 г/мин, что составляет около 20 % от сердечного выброса) и соответствующую доставку кислорода, напряжение кислорода в почечной ткани соответствует примерно 30 мм рт.ст., меньше всего в мозговом слое — около 5 мм рт.ст. [3]. Такая физиологическая гипоксия почек связана с особенностями кровоснабжения. Между параллельно расположенными артериальными и венозными прегломерулярными и постгломерулярными сосудами возникает шунт диффузии. Кислород через шунт диффузии переходит из артериол в венозную систему [11].

Гипоксия и индуцированный гипоксией фактор

При гипоксии клетки включают адаптивные реакции, чтобы выжить в условиях кислородного голодания. Среди них гипоксией индуцированный

фактор (HIF), играющий решающую роль как в адаптивных процессах, так и в процессах апоптоза (Peter Carmeliet, 1998).

История изучения фактора начиналась с исследования вопроса, регулирующего активность промотора гена эритропоэтина в условиях гипоксии. Первооткрывателем был молодой врач-педиатр Грегг Семенза из госпиталя Джонса Хопкинса.

Так, в 1995 году стало известно, что фактор представляет собой гетеродимер, в котором одна из субъединиц является кислородзависимой. В 2001 году был определен механизм, благодаря которому происходит регуляция стабильности кислородзависимой субъединицы — гидроксилирование с помощью пролилгидроксилаз. Фактору дали название «гипоксией индуцированный фактор» (hypoxia-induced factor — HIF).

Первоначально HIF был открыт как транскрипционный активатор эритропоэза. Однако вскоре стало ясно, что функции HIF значительно шире, и он прямо или косвенно регулирует несколько сотен генов. HIF является ключевым медиатором клеточного гомеостаза кислорода. Играет главную роль в системном ответе на гипоксию, и его действие можно проследить в каждой реакции, в результате которой высвобождается кислород [8].

HIF представляют собой гетеродимерные белки, состоящие из HIF-β субъединицы и одной из трех кислородзависимых HIF-α субъединиц (HIF-1α, HIF-2α или HIF-3α), которые формируют при диме-

Адрес для переписки с автором:

Лисянская Оксана Юрьевна
E-mail: oksana_bardina@mail.ru

© Лисянская О.Ю., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

ризации с β -субъединицами соответственно HIF-1, HIF-2 и HIF-3 [8].

Функции гипоксией индуцированного фактора — вазомоторная регуляция, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, апоптоз, клеточная пролиферация и множество других процессов, влияние как на межклеточное взаимодействие («клетка — клетка»), так и взаимодействие «клетка — субстрат» [7, 16].

Наиболее изучены HIF-1 и HIF-2. HIF-1 — не тканеспецифичный, регулирует экспрессию основных ферментов гликолиза, ряд антиапоптотических факторов, активирует факторы роста сосудов. HIF-2 — тканеспецифичный, в том числе к ткани почки. Регулирует экспрессию факторов созревания сосудов, эритропоэтин и циклин [14].

HIF в условиях гипоксии и нормоксии

В условиях нормоксии HIF разрушается пролилгидроксилазой с двухвалентным железом.

При гипоксии происходит каскад реакций, активируя HIF; α - и β -субъединицы образуют гетеродимер, перемещаются в ядро и взаимодействуют с особыми последовательностями в промоторах генов HRE (hypoxia responsive elements), что приводит к экспрессии HIF-зависимых генов (рис. 1).

При острой (кратковременной) гипоксии происходят процессы: переход на гликолиз, активация механизма защиты клеток от апоптоза, продукция факторов роста. В петле Генле эта активация приводит к ренопротекции острого ишемического повреждения [2].

При длительной хронической гипоксии на первых этапах активируются оба фактора HIF, доминирует HIF-1 [4]. Постепенно при умеренной и длительной гипоксии переходит переключение на HIF-2. Усиливается ангиогенез, формируя неполноценное микрососудистое русло (извилистость, сосудистые перемычки), происходит дополнительная пролиферация клеток, развивается интерстициальный фиброз [18]. При продолжающейся длительной гипоксии HIF индуцирует апоптоз, что

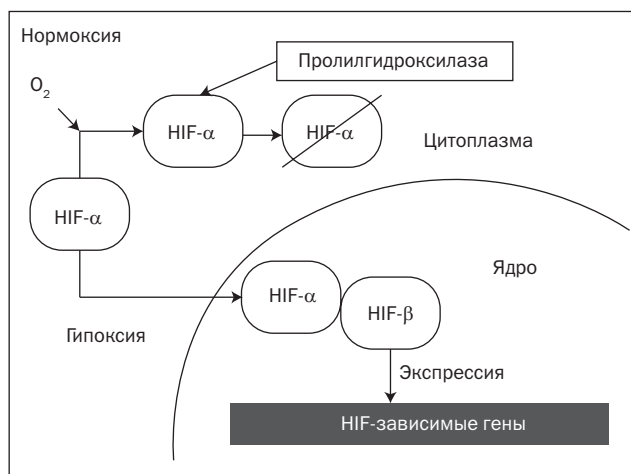


Рисунок 1. HIF в условиях гипоксии и нормоксии

приводит к некрозу клеток. Кроме того, высокая активность HIF онкогенна и может приводить к формированию опухоли почек [12].

Порочный круг: гипоксия — повреждение почки — гипоксия

Прогрессирование фиброза приводит к расширению тубулоинтерстициального пространства, увеличению расстояния между капиллярами и канальцами, что снижает эффективность диффузии кислорода и приводит к усилению гипоксии.

При ХБП дефицит кислорода в тканях усугубляется анемией, стенозом почечной артерии, уменьшением количества перитубулярных капилляров, с ослаблением их кровотока, интерстициальным фиброзом [15].

В первую очередь гипоксия вызывает канальцевое повреждение, так как проксимальные канальцы исключительно зависят от аэробного окислительного метаболизма и не способны эффективно переключаться на анаэробный гликолиз в условиях дефицита кислорода. Пораженные тубулярные клетки приводят к поражению клубочкового аппарата за счет канальцевой обструкции и нарушению тубулогломерулярной обратной связи. Кроме этого, клетки могут индуцировать интерстициальный фиброз, усугубляя гипоксию. Безусловно, этот процесс приводит к прогрессированию ХБП [6].

Формируется порочный круг, при котором повреждается почечная ткань, ухудшаются ее функции, прогрессирует хроническая болезнь почек, приводящая к дополнительному дефициту кислорода (рис. 2).

Выводы

Современное понимание роли гипоксии в прогрессировании ХБП может дополнить лечебно-профилактические мероприятия, направленные на сохранение функции почек при ХБП. Основные цели профилактики прогрессирования тубулоинтерстициальных поражений при ХБП — влияние на гипоксию и фиброз.

Можно выделить теоретические варианты снижения почечной тканевой гипоксии:

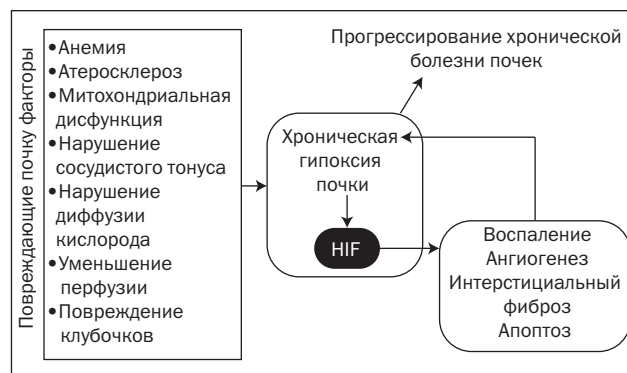


Рисунок 2. Порочный круг прогрессирования ХБП

— увеличение доставки кислорода как вариант увеличения концентрации гемоглобина (лечение анемии, оксигенотерапия);

— хирургические процедуры ревазуляризации, ангиопластика;

— ингибирование системы ренин-ангиотензина, сохранялся баланс между доставкой кислорода и потребления;

— уменьшение фиброза в тканях;

— регуляция HIF с помощью ингибиторов пролилгидроксилазы.

Вопрос влияния гипоксии и других факторов, поражающих почки, активно изучается многими научными центрами. Современные данные — это первые шаги к новым медицинским открытиям, новым методам лечения и профилактики болезни почек.

Конфликт интересов. Статья «Гипоксия — ведущий фактор прогрессирования хронической болезни почек» является литературным обзором материалов, указанных в списке литературы, с выводами автора. Материалы данной статьи можно использовать, корректно ссылаясь на источник. Статья никем не спонсировалась.

Список литературы

1. Birguel Kurt, Katharina Gerl. *Chronic Hypoxia-Inducible Transcription Factor-2 Activation Stably Transforms Juxtaglomerular Renin Cells into Fibroblast-Like Cells In Vivo* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — Mar 1, 2015. — № 26. — P. 587-596.
2. Gunnar Schley, Bernd Klanke, Johannes Schudel, Frauke Forstreuter, Deepa Shukla, Armin Kurtz, Kerstin Amann, Michael S. Wiesener, Seymour Rosen, Kai-Uwe Eckardt, Patrick H. Maxwell, Carsten Willam. *Hypoxia-Inducible Transcription Factors Stabilization in the Thick Ascending Limb Protects against Ischemic Acute Kidney Injury* // *Journal of the American Society of Nephrology.* — 2010. — № 22. — P. 2004-2015.
3. Haase Dr. Volker H. *Mechanisms of Hypoxia Responses in Renal Tissue* // *Journal of the American society of nephrology.* — April 2013. — № 24. — P. 537-541.
4. Kaelin W.G. Jr, Ratcliffe P.J. *Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway* // *Molecular Cell.* — 2008. — № 4. — P. 393-402.
5. Eckardt K.-U., Rosenberger C., Jørgensen J.S. *Wiesener Role of Hypoxia in the Pathogenesis of Renal Disease* // *Blood Purification.* — 2003. — № 3. — P. 253-257.

6. Malou Friederich-Persson, Patrik Persson, Angelica Fasching, Peter Hansell, Lina Nordquist, Fredrik Palm. *Increased kidney metabolism as a pathway to kidney tissue hypoxia and damage: effects of triiodothyronine and dinitrophenol in normoglycemic rats* // *Advanced experimental medical biology.* — 2013. — № 789. — P. 9-14.

7. Mei Yee Koh, Garth Powis. *Passing the baton: The HIF switch* // *Trends in Biochemical Sciences.* — 2012. — № 37. — P. 364-372.

8. Nanduri R. Prabhakar, Gregg L. Semenza. *Oxygen Sensing and Homeostasis* // *Physiology Published.* — 2015. — № 30. — P. 340-348.

9. Núria M. Pastor-Soler, *Muc1 is protective during kidney ischemia-reperfusion injury* // *J. Am. Soc. Renal Physiol.* — Jun 15, 2015. — № 308. — P. 452-462.

10. Peter Carmeliet, Yuval Dor, Jean-Marc Herbert, Dai Fukumura, Koen Brusselmans, Mieke Dewerchin, Michal Neeman, Françoise Bono, Rinat Abramovitch, Patrick Maxwell, Cameron J. Koch, Peter Ratcliffe, Lieve Moons, Rakesh K. Jain, Düsürü Collen. *Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis* // *Nature.* — 1998. — № 394. — P. 485-497.

11. Roger G. Evans, Bruce S. Gardiner, David W. Smith, Paul M. O'Connor. *Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis* // *American Journal of Physiology — Renal Physiology.* — 2008. — № 295. — P. 59-70.

12. Schönerberger D., Harlander S., Rajski M., Jacobs R.A., Lundby A.K., Adlesic M., Hejhal T., Wild P.J., Lundby C., Frew I.J. *Formation of renal cysts and tumors in Vhl/Trp53-deficient mice requires HIF-1 α and HIF-2 α* // *Cancer research.* — 2016. — № 1. — *Published Online First.*

13. Qingdong Ke, Max Costa. *Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1)* // *Molecular Pharmacology.* — 2006. — Vol. 70. — P. 69-80.

14. Xiaofang Yu Yi Fang, Hong Liu, Jiaming Zhu, Jianzhou Zou, Xunhui Xu, Suhua Jiang, Xiaoqiang Ding. *The balance of beneficial and deleterious effects of hypoxia-inducible factor activation by prolyl hydroxylase inhibitor in rat remnant kidney depends on the timing of administration* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — № 27. — P. 110-119.

15. Xuan Li, Hideki Kimura, Kiichi Hirota. *Hypoxia reduces the expression and anti-inflammatory effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in human proximal renal tubular cells* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — № 22. — P. 41-51.

16. Левина А.А. *Регуляция гомеостаза кислорода, фактор, индуцированный гипоксией (HIF), и его значение в гомеостазе кислорода* // *Педиатрия.* — 2009. — Т. 87, № 4. — С. 92-97.

17. Овсянников В.Г. *Патологическая физиология, типовые патологические процессы.* — Ростовский медицинский университет, 1987. — 192 с.

18. Серебровская Т.В. *Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания* // *Украинский пульмонологический журнал.* — 2005. — № 3. — С. 77-81.

Получено 25.01.16

Принято в печать 27.01.16 ■

Лисяньська О.Ю.

Київська обласна клінічна лікарня

ГІПОКСІЯ — ПРОВІДНИЙ ЧИННИК ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Резюме. Сучасні дані свідчать про участь гіпоксії в процесі формування фіброзу в нирках і прогресування хронічної хвороби нирок. Одним з основних факторів у ланцюжку пошкодження при тканинному дефіциті кисню є індукований гіпоксією фактор. Розуміння процесу пошкодження нирки при гіпоксії може доповнити уявлення про нефропротекцію пацієнтів із хронічною хворобою нирок, дасть можливість поліпшити рекомендації щодо ведення даної групи хворих.

Ключові слова: гіпоксія, хронічна хвороба нирок, фіброз, індукований гіпоксією фактор.

Lysińska O.Yu.

Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

HYPOXIA — A LEADING FACTOR OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION

Summary. Recent data indicate the involvement of hypoxia in the formation of kidney fibrosis and progression of chronic renal disease. One of the main factors in the chain of damage in the tissue oxygen deficiency is a hypoxia-induced factor. Understanding the process of kidney damage during hypoxia can complement the concept of nephroprotection in patients with chronic kidney disease, will provide an opportunity to improve the guidelines on the management of this group of patients.

Key words: hypoxia, chronic kidney disease, fibrosis, hypoxia-induced factor.

УДК 616.61-002.2:612.461.25



САВИЦЬКА Л.М.

Комуніальний заклад Київської обласної ради «Київська обласна лікарня № 2»

СЕЧОВА КИСЛОТА І ЇЇ РОЛЬ У ПРОГРЕСУВАННІ ХХН: ЧИ ДОСТАТНЬО МИ ЗНАЄМО?

Резюме. На сучасному етапі розвитку медичної науки активно обговорюється роль гіперурикемії як фактора прогресування хронічної хвороби нирок. Для оцінки взаємозв'язку між рівнем сечової кислоти і швидкістю прогресування захворювання розглянуто ряд епідеміологічних досліджень. Незважаючи на їх численність, дані щодо наявності вказаного взаємозв'язку, а також щодо впливу уратзнижуючої терапії залишаються дуже суперечливими і неоднозначними. Причина в різноманітності кінцевих точок досліджень, недостатній їх тривалості або недостатній чисельності досліджуваних, а також у відсутності дослідження альтернативних препаратів. Для уточнення прогностичного значення гіперурикемії та необхідності її корекції потрібне проведення подальших цілеспрямованих досліджень.

Ключові слова: сечова кислота, гіперурикемія, хронічна хвороба нирок, прогресування.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є актуальною проблемою для сучасної системи охорони здоров'я у зв'язку з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень [2], можливістю розвитку термінальної стадії, що потребуватиме нирково-замісної терапії. Основним завданням сьогодні є ренопротекція — своєчасне виявлення та сповільнення подальшого прогресування ХХН. У багатьох осіб ХХН залишається безсимптомним патологічним станом, що повільно розвивається, у той час як для багатьох інших ХХН є прогресуючим необоротним процесом, що зрештою призводить до нирково-замісної терапії [8]. Тому важливо визначити, що слід розуміти під терміном «прогресування» та які його критерії.

Керівництво KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) визначає прогресування захворювання нирок як зниження ниркової функції, оціненої за допомогою визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), кліренсу креатиніну або креатиніну сироватки, у пацієнта, який був обстежений у динаміці вірогідними і порівнянними методами, або початок ниркової недостатності, що визначається початком нирково-замісної терапії або симптомами чи ускладненнями зниженої функції нирок [16]. На практиці під час досліджень критерії прогресування ХХН є більш широкими. Беруть до уваги подвоєння значення креатиніну сироватки [19], перехід у термінальну стадію

ХХН [5], збільшення протеїнурії [14]. Національний інститут охорони здоров'я і клінічної майстерності (NICE) запропонував для визначення прогресування ХХН оцінку щонайменше трьох показників ШКФ за період не менше 90 днів і визначив прогресування як зниження в розрахунковій ШКФ на більше ніж 5 мл/хв/1,73 м² у межах одного року або більше 10 мл/хв/1,73 м² у межах п'яти років [14]. Клінічні практичні настанови KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) щодо визначення та контролю хронічної хвороби нирок рекомендують критерієм прогресування перехід пацієнта у нижчу категорію ХХН, що супроводжується зниженням ШКФ на 25 % або більше порівняно з вихідним [11].

Є багато ризик-факторів ХХН, які, згідно з рекомендаціями Американської спілки нефрологів, розподіляють на чотири категорії: фактори, що можуть впливати на розвиток ХХН, фактори-ініціатори ХХН, фактори прогресування, фактори кінцевої стадії ХХН. Факторами прогресування є високий рівень протеїну-

Адреса для листування з автором:

Савицька Любов Миколаївна

E-mail: likar.l.savycka@gmail.com

© Савицька Л.М., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

рії, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, паління [3]. Зараз активно обговорюється роль сечової кислоти у прогресуванні ХХН. Як відомо, сечова кислота є погано розчинним кінцевим продуктом метаболізму пуринових нуклеотидів у людини. Більшість ссавців мають додатковий фермент уриказу, який перетворює сечову кислоту в алантоїн [4], що виводиться з організму. У людини під час еволюції відбулися значні генні мутації, що призвели до інактивзації цього ферменту і неможливості перетворення сечової кислоти в алантоїн. Таким чином, фізіологічний катаболізм пуринів як ендогенного, так і екзогенного (аліментарного) походження закінчується на рівні сечової кислоти. Як наслідок, усі люди мають більш високі сироваткові рівні сечової кислоти [9], які легше піддаються впливу аліментарних факторів, ніж в інших ссавців. Наявність ішемії або надлишкове виробництво активних форм кисню може самостійно викликати окислення сечової кислоти в алантоїн та інші продукти розпаду. Нирки відповідають за виведення двох третин добової кількості сечової кислоти, а решта, одна третина, виводиться з організму через шлунково-кишковий тракт.

Саме через те, що сечова кислота виводиться в основному нирками, вивчення її ролі у прогресуванні хронічної хвороби нирок утруднене, оскільки зменшення швидкості клубочкової фільтрації неминує супроводжується підвищенням у сироватці крові рівня сечової кислоти. Більше 90 % усіх випадків гіперурикемії є результатом порушеної ниркової екскреції сечової кислоти. Було продемонстровано, що поширеність гіперурикемії збільшується паралельно зі зниженням ШКФ. Вона присутня у 40–60 % пацієнтів із ХХН I–III стадії і у 70 % пацієнтів із IV–V стадією [7].

Уперше ідею про те, що сечова кислота є причиною розвитку подагри, висунув у 1800-х роках англійський лікар Арчибалд Гаррод. З того часу гіперурикемію почали розглядати як причину захворювань серцево-судинної системи і нирок. У 1909 році французький академік Анрі Ушар зазначив, що розвиток ниркового артеріолосклерозу відбувається в осіб із гіперурикемією, і вперше припустив наявність потенційного зв'язку між сечовою кислотою й ураженням нирок. Епідеміологічні дослідження в часи, коли уратзнижуюча терапія не була значно поширеною, виявляли, що 20–60 % хворих із подагрюю мали легку або помірну ниркову недостатність, у 25–50 % із них була артеріальна гіпертензія, у 10–25 % розвивалася термінальна стадія захворювання нирок [21]. Гістологічне дослідження тканин нирок з так званою подагричною нефропатією виявляло гломерулосклероз, інтерстиційний фіброз, нирковий артеріолосклероз, часто з фокусним депонуванням кристалів в інтерстиції [3]. Ці знахідки були виявлені при розтині 79–99 % пацієнтів із подагрюю. Таким чином, з початку ХХ століття подагра і, отже, гіперурикемія почали розглядатися як значущі фактори ризику серцево-судинних захворювань й ураження нирок. Але у середині ХХ століття гіперурикемія стала розглядатися вторинною щодо зниження клубочкової фільтрації при хронічній

хворобі нирок незалежно від причин її виникнення. «Реквіємом» для сечової кислоти і її ролі в патогенезі і прогресуванні хвороби нирок була оглядова стаття в «Kidney International» в 1986 році [21]. Тому визначення сечової кислоти вилучили з переліку стандартних лабораторних обстежень і зі списку факторів ризику. У кінці 1990-х років деякі спостереження змусили фахівців переоцінити значимість сечової кислоти в розвитку серцево-судинних захворювань й ураження нирок. Аналогічним чином, встановлення факту, що зниження ШКФ викликало підвищення сечової кислоти, не виключає можливість того, що гіперурикемія може сприяти подальшому прогресуванню захворювання нирок.

Дослідження ролі сечової кислоти починалося з моделювання гіперурикемії на щурах шляхом блокування ферменту урикази, яка розщеплює сечову кислоту до алантоїну. На моделях гризунів, у яких було заблоковано цей фермент, відбувався розвиток ниркової недостатності через значні відкладення кристалів у просвіті каналців, що призводило до швидкої загибелі тварин [10]. Це не відповідало ураженням нирок у людей. Гіперурикемія у людей супроводжується відкладанням кристалів моноуратів і/чи сечової кислоти в інтерстиційній тканині мозкового шару нирок, а у щурів депонування відбувалося в просвіті каналців. Альтернативою стала модель з м'яким ступенем гіперурикемії без відкладення кристалів у каналцях, яка є більш притаманною розвитку хвороби у людини. Вона була розроблена з використанням інгібітору урикази — оксонієвої кислоти [13].

Використання цього підходу дозволило виявити, що підвищення рівня сечової кислоти може викликати окислювальний стрес [6] і дисфункцію ендотелію, в результаті чого розвивається системна і клубочкова гіпертензія в поєднанні з підвищенням ниркового судинного опору і зниженням ниркового кровотоку. У здорових щурів відбувалася активація ренін-ангіотензинової системи з розвитком ураження системи аферентних артеріол (артеріолосклероз) і клубочкова гіпертрофія. З часом спостерігалися інтерстиційне ураження і гломерулосклероз [10]. Гіперурикемія також індукувала епітеліально-мезенхімальну трансформацію [18]. Особливо вираженими ефекти були у тварин із попередньо існуючим ураженням нирок, у яких гіперурикемія прискорювала розвиток клубочкової гіпертензії і судинних уражень, в результаті чого прогресувала протеїнурія і ниркова недостатність.

Результати когортних обстежень і метааналізів не дають однозначної інформації щодо взаємозв'язку між рівнем сечової кислоти і ХХН. Можна розглянути, наприклад, результати аналізу історичної когорти японських чоловіків, які пройшли медичне обстеження в період з 1998 по 2007 р. Включені були учасники, які мали вихідні обстеження, знаходилися під наглядом не менше 1 року і були розподілені відповідно до вихідної функції нирок. Ниркова функція була класифікована як збережена (розрахована ШКФ більше 90 мл/хв/1,73 м²) або помірно зниже-

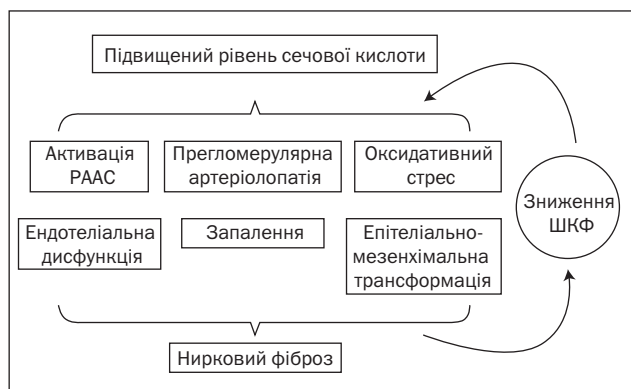


Рисунок 1. Схема ураження нирок в експериментальних тварин під впливом підвищеного рівня сечової кислоти [10]

на (ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м²). Кінцевим результатом було зменшення ШКФ до < 60 мл/хв/1,73 м². У цілому 41 632 пацієнти (середній вік 45,4 року) були включені. Під час середнього періоду спостереження, що становив близько 4 років, у 3186 (7,6 %) пацієнтів розвилася ниркова дисфункція. Суб'єкти з рівнем сечової кислоти 357 мкмоль/л мали значно підвищений ризик розвитку ниркової недостатності порівняно з суб'єктами з рівнем сечової кислоти 238–291 мкмоль/л. Критичні рівні сечової кислоти відрізнялися залежно від вихідного стану ниркової функції: 416,5 мкмоль/л для нормальної функції нирок і 357 мкмоль/л для злегка зниженої функції нирок відповідно [22].

Аналіз даних Шведського ниркового реєстру хронічної хвороби нирок SRR-CKD, в якому було проаналізовано результати обстежень 2466 пацієнтів, оглянутих з 2005 по 2011 р., із середнім часом спостереження 26 місяців, показує відсутність статистично значимої зміни в середньому зниженні ШКФ при кожному збільшенні рівня сечової кислоти на 1 мг/дл (59 мкмоль/л) порівняно з вихідним рівнем, а також відсутність зв'язку між збільшенням рівня сечової кислоти на 1 мг/дл (59 мкмоль/л) порівняно з вихідним рівнем і початком нирково-замісної терапії у пацієнтів з III–V стадіями хронічної хвороби нирок [15].

Також варто розглянути результати досліджень із застосуванням уратзнижуючих препаратів. Потенційні вигоди від зниження сечової кислоти на прогресування ХХН були оцінені в небагатьох дослідженнях. У невеликому рандомізованому дослідженні Shi та ін. пацієнтам із легкою або помірною ХНН і гіперурикемією був призначений алопуринол (100–300 мг/добу з метою нормалізації сироваткового рівня сечової кислоти) порівняно з відсутністю терапії (контроль). Час спостереження — 12 місяців. У кінці періоду значно більша кількість учасників контрольної групи (16 vs 46 %, p = 0,015) досягла комбінованої кінцевої точки зі збільшенням сироваткового креатиніну на 40 % або більше, діалізу або смерті. Інше дослідження було проведене Goicoechea та співавт.: 113 пацієнтів із ХХН і гіперурикемією були рандомізовані в групу алопурино-

лу (100 мг/добу) або контрольну групу (без лікування). За 2 роки періоду подальшого спостереження ШКФ знизилася в середньому на 3,3 мл/хв/1,73 м² в контрольній групі порівняно з групою алопуринолу, де ШКФ збільшилася на 1,3 мл/хв/1,73 м² (P = 0,018) [20]. Основними обмеженнями обох досліджень є порівняно невелике число пацієнтів і відсутність плацебо. Відкрите рандомізоване контрольоване дослідження, проведене Shi Y. та ін. також оцінювало ефективність алопуринолу, тільки у лікуванні 40 хворих IgA нефропатією. Через 6 місяців лікування алопуринол суттєво не змінив прогресування захворювання нирок або протеїнурію, хоча покращив артеріальний тиск у цих пацієнтів [19]. Невелика кількість учасників, коротка тривалість спостереження є основними обмеженнями цього дослідження.

Можливий ренопротективний ефект зниження рівня сечової кислоти був підтверджений постспеціальним аналізом дослідження RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan). У цьому дослідженні ризик ниркових ускладнень був знижений на 6 % для кожного зниження сечової кислоти на 0,5 мг/дл (29,75 мкмоль/л) в сироватці крові протягом перших 6 місяців лікування лозартаном [9]. Нижчі рівні сечової кислоти в групі лозартану, швидше за все, пов'язані з урикозуричною дією цього препарату. Хоча це дослідження припускає, що зниження сечової кислоти може сповільнити прогресування ХХН, враховуючи багато його обмежень, рутинне призначення уратзнижуючих препаратів не може бути рекомендоване.

Підсумувавши, можна сказати, що, незважаючи на численні дослідження, що показують зв'язок між рівнем сечової кислоти і ХХН, а також дані про вплив уратзнижуючої терапії, результати їх є дуже суперечливими і неоднозначними. Враховуючи різноманітність кінцевих точок досліджень, що пов'язано з відсутністю уніфікованого використання критеріїв прогресування ХХН, недостатню тривалість дослідження або чисельність досліджуваних, відсутність дослідження альтернативних препаратів (фібуксостат), на сьогодні однозначних рекомендацій щодо прогностичного значення гіперурикемії та необхідності її корекції для практичної медицини немає. Для вирішення цієї проблеми необхідне проведення подальших цілеспрямованих досліджень.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Список літератури

1. Кудашова Ф.М. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре / Ф.М. Кудашова, В.Г. Барскова, А.В. Гордеев // *Терапевтический архив*. — 2005. — Т. 77, № 5. — С. 9095.
2. Ільницька М.Р. Сечова кислота як тригерний фактор розвитку судинної патології і хронічної хвороби нирок / Ільницька М.Р., Никула Т.Д., Мойсеєнко В.О., Кисіль С.С. // *Клінічна медицина*. — 2011. — № 2. — С. 38-43.
3. Мухин И.В. Современные представления о факторах и механизмах прогрессирования хронической болезни почек и основные направления ренопротекции. Сообщение 1 / И.В. Мухин,

О.В. Морозенко // Український журнал нефрології та діалізу. — 2007. — № 3. — С. 45-49.

4. Bobulescu I.A. Renal Transport of Uric Acid: Evolving Concepts and Uncertainties / Bobulescu I.A., Orson W.M. // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* — 2012. — № 19(6). — P. 358-371. — Doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.009.

5. Bose B. Effects of uric acid — lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta — analysis / Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S., Boudville N., Brown F.G., Cass A., Zoysa J.R., Fassett R.G., Faull R., Harris D.C., Hawley C.M., Kanellis J., Palmer S.C., Perkovic V., Pascoe E.M., Rangan G.K., Walker R.J., Walters G., Johnson D.W. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2014. — № 29. — P. 406-413. — Doi: 10.1093/ndt/gft378.

6. Corry D.B. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin — angiotensin system / Corry D.B., Pirooz E., Keib Y., Michael N.D., Hirofumb M., Tuck M.L. // *Hypertens.* — 2008. — № 26. — P. 269-275. — Doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf.

7. Giordano C. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature / Giordano C., Karasik O., King-Morris K., Asmar A. // *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers.* — Vol. 2015. — Article ID 382918, 6 pages // <http://dx.doi.org/10.1155/2015/382918>

8. Jala D.I. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD / Jala D.I., Chonchol M., Chen W., Targher G. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2013. — № 61(1). — P. 134-146. — Doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021.

9. Johnson R.J. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? / Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D., Sanchez-Lozada L.G., Kang D.H., Ritz E. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2013. — № 28. — P. 2221-2228. — Doi: 10.1093/ndt/gft029.

10. Kim I.Y. The Role of Uric Acid in Kidney Fibrosis: Experimental Evidences for the Causal Relationship / Kim I.Y., Lee D.W., Lee S.B., Kwak I.S. // *Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International.* — Vol. 2014. — Article ID 638732, 9 pages // <http://dx.doi.org/10.1155/2014/638732>.

11. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney international supplements.* — 2013. — Vol. 3, Is. 1. — P. 73.

12. Marks A. Definitions of progression in chronic kidney disease — predictors and relationship to renal replacement therapy in a population cohort with a 6 year follow-up / Marks A., Fluck N., Prescott G.J., Robertson L.M., Simpson W.G., Smith W.C., Black C. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2014. — № 29. — P. 333-341. — Doi 10.1093/ndt/gft393.

13. Mazzali M. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystalindependent mechanism / M. Mazzali, J. Hughes, Y.-G. Kim // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38, № 5. — P. 1101-1106. — PMID: 11711505.

14. Momeni A. Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients / Momeni A., Shahidi S., Seirafian S., Taheri S., Kheiri S. // *Iran J. Kidney Dis.* — 2010. — № 4(2). — P. 128-132. — PMID: 20404423.

15. Nacak H. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease / Nacak H., Diepen M., Qureshi A.R., Carrero J.J., Stijnen T., Dekker F.W., Evans M. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2015. — № 30. — P. 2039-2045. — Doi: 10/1093/ndt/gfv225.

16. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — № 39. — P. 1-266.

17. Prasad O.S. Associations Between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review / Om Shankar Prasad Sah, Yu Xue Qing Sah // *Nephro Urol. Mon.* — 2015. — № 7(3). — e272-33. — Doi: 10.5812/numonthly.

18. Ryu E.S. Uric acid — induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease / Ryu E.S., M.J. Kim, H.S. Shin // *The American Journal of Physiology. Renal Physiology.* — 2013. — Vol. 304, № 5. — P. 471-480. — Doi: 10.1152/ajprenal.00560.2012.

19. Shi Y. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial / Shi Y., Chen W., Jalal D., Li Z., Chen W., Mao H., Yang Q., Johnson R.J., Yu X. // *Kidney Blood Press. Res.* — 2012. — № 35(3). — P. 153-160. — Doi: 10.1159/000331453.

20. Siu Y. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level / Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2006. — № 47. — P. 51-59. — PMID: 16377385.

21. Filiopoulos V. New Insights into Uric Acid Effects on the Progression and Prognosis of Chronic Kidney Disease / Filiopoulos V., Hadjiyannakos D., Vlassopoulos D. // *Renal Failure.* — 2012. — № 34(4). — P. 510-520. — Doi: 10.3109/0886022X.2011.653753.

22. Tadashi Toyama. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Chronic Kidney Disease in a Japanese Cohort with Normal or Mildly Reduced Kidney Function / Toyama T., Furuichi K., Shimizu M., Hara A., Iwata Y., Sakai N., Perkovic V., Kobayashi M., Mano T., Kaneko S., Wada T. // *PLoS One.* — 2015. — № 10(9). — e0137449. — Doi: 10.1371/journal.pone.0137449.

Отримано 11.02.16 ■

Савицкая Л.Н.

Коммунальное учреждение Киевского областного совета «Киевская областная больница № 2»

Savytska L.M.

Municipal Institution of Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Hospital № 2», Kyiv, Ukraine

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ РОЛЬ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХБП: ДОСТАТОЧНО ЛИ МЫ ЗНАЕМ?

Резюме. На современном этапе развития медицинской науки активно обсуждается роль гиперурикемии как фактора прогрессирования хронической болезни почек. Для оценки взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и скоростью прогрессирования заболевания рассмотрен ряд эпидемиологических исследований. Несмотря на их многочисленность, данные о наличии указанной взаимосвязи, а также о влиянии уратснижающей терапии остаются очень противоречивыми и неоднозначными. Причина в разнообразии конечных точек исследований, недостаточной их продолжительности или недостаточной численности обследуемых, а также в отсутствии исследований альтернативных препаратов. Для уточнения прогностического значения гиперурикемии и необходимости ее коррекции требуется проведение дальнейших целенаправленных исследований.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, хроническая болезнь почек, прогрессирование.

URIC ACID AND ITS ROLE IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: DO WE KNOW ENOUGH?

Summary. At the present stage of medical science development, the role of hyperuricemia as the factor of chronic kidney disease progression is actively discussed. Some epidemiological studies have been presented to evaluate the relationship between uric acid levels and the progression of disease. Despite their multiplicity, the data on the presence of this correlation, as well as on the impact of uric acid-lowering therapy remain very controversial and ambiguous. The causes are the variety in the endpoints of the studies, their insufficient duration or small number of participants, as well as the lack of researches of alternative medications. To clarify the prognostic significance of hyperuricemia and the need for its correction, further targeted studies are required.

Key words: uric acid, hyperuricemia, chronic kidney disease, progression.

УДК 616-43-616.611

СКАЛІЙ Н.М.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології і НЗТ, м. Київ

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ НА СТАДІЇ ГІПЕРФІЛЬТРАЦІЇ

Резюме. В статті висвітлена проблема пошуку ранніх доклінічних маркерів діагностики діабетичної хвороби нирок, а саме гіперфільтрації та функціонального ниркового резерву, що відображають початкові структурні та функціональні зміни при діабетичній нефропатії, запропоновані можливості корекції даних порушень з метою запобігання прогресуванню ураження нирок.

Ключові слова: діабетична нефропатія, гіперфільтрація, медикаментозна корекція, ІАПФ, БРА.

Паралельно з епідемією цукрового діабету (ЦД) 2-го типу діабетична хвороба нирок (ДХН) стала провідною причиною термінальної ниркової недостатності. Термінальна хронічна ниркова недостатність (ХНН) внаслідок діабетичної нефропатії (ДН) залишається основною причиною смертності хворих із ЦД 1-го типу, а у хворих на ЦД 2-го типу вона займає друге місце після серцево-судинної патології. Ще в 1983 році С.Е. Mogensen та його колеги виділили 5 стадій розвитку ДХН, дві доклінічні і три клінічні. Доклінічні стадії в розвитку ДН характеризуються функціональними і структурними змінами нирок при відсутності ознак ниркової патології. До них відносяться стадія гіперфільтрації і стадія початкових структурних змін (потовщення базальних мембран клубочків, розширення мезангіального матриксу). До клінічних стадій розвитку ДН відносяться стадії початкової ДН (поява альбумінурії), вираженої ДН (поява протеїнурії) і стадія хронічної ниркової недостатності. Однак у клінічній практиці ранні і, як правило, оборотні порушення на доклінічних стадіях не є значущими для діагностики ДН. До цього часу маркером розвитку діабетичної нефропатії вважається альбумінурія, тобто екскреція білка з сечею кількістю від 30 до 300 мг/добу або від 20 до 200 мкг/хв у нічній порції сечі. Альбумінурію діагностують також і по співвідношенню альбумін/креатинін у ранковій сечі, що виключає похибки добового збору сечі. Дослідження сечі на альбумінурію проводиться через 5 років після початку ЦД 1-го типу і в момент встановлення діагнозу ЦД 2-го типу, далі щорічно. Слід враховувати, що ЦД 2-го типу нерідко діагностується через 5–10 років від його дійсного початку, і поряд із діабетом більшість хворих на ЦД 2-го типу можуть мати ряд супутніх патологій (артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, атеросклероз судин нирок, порушення пуринового обміну та ін.), що сприяють пошкодженню нирок і прогресуванню ниркової недостатності.

Однак, як показали морфологічні дослідження, у хворих із ЦД і альбумінурією (і навіть у деяких із нормоальбумінурією) вже виявляються характерні зміни у тканині нирок. Наявність альбумінурії не можна вважати інформативною для доклінічної діагностики ДН, тому що початкові структурні та функціональні порушення розвиваються задовго до підвищення екскреції альбуміну з сечею. Відповідно до сучасних уявлень, альбумінурія — це прояв генералізованої дисфункції ендотелію судин, що пояснює не тільки ниркову патологію, а й залежність між альбумінурією і кардіоваскулярними подіями, що часто супроводжують і ускладнюють перебіг ЦД. Також отримані дані, що альбумінурія малоінформативна не тільки як ранній маркер розвитку ДН, але і як предиктор її прогресування. Тільки у 30–45 % хворих із ЦД 1-го типу з альбумінурією розвивається протеїнурія через 10 років перебігу хвороби, у той час як у 30 % пацієнтів альбумінурія зберігається або знижується до нормоальбумінурії. У зв'язку з цим гостро назріла проблема пошуку маркерів, інформативних для ранньої діагностики, моніторингу перебігу і оцінки прогнозу ДН.

Тривалий час розмірковували про специфічність проявів ДН при ЦД 1-го та 2-го типу. На сьогодні є дані, що базові патофізіологічні механізми, що ведуть до розвитку і прогресування ДН, однакові при обох типах діабету. Однак при ЦД 2-го типу відзначаються додаткові фактори пошкодження нирок, такі як ожиріння, гіперурикемія, дисліпідемія та інші. Патофізіологічні зміни до розвитку ЦД 2-го типу, що класифікуються як метаболічний синдром,

Адреса для листування з автором:

Скалій Наталія Миколаївна

E-mail: rhjrrhjr@ukr.net

© Скалій Н.М., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

вже можуть створити умови для розвитку ниркових ушкоджень незалежно від гіперглікемії.

Патогенез ДН комплексний і включає спадковий, метаболічний (гіперглікемія, гіперліпідемія, гіперурикемія тощо), гемодинамічний (внутрішньоклубочкова гіпертензія) компоненти, гормональні (гіперінсулінемія, активація локальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) тощо), імунні (дисбаланс продукції про- та протизапальних цитокінів, факторів росту тощо) порушення. Ще в 1982 році В. Brenner і співавтори дійшли висновку, що в основі ініціації і прогресування діабетичної нефропатії лежать порушення внутрішньониркової гемодинаміки, а саме внутрішньоклубочкова гіпертензія, гіперперфузія і гіперфільтрація. Критеріїв гіперфільтрації поки немає. Традиційно гіперфільтрацією вважаються показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що перевищують значення такої для 95-го перцентилі здорової популяції на величину, відповідну двом стандартним відхиленням (гіперфільтрація — це нормальна ШКФ > 2 SD). На практиці значеннями гіперфільтрації вважають ті, що знаходяться в діапазоні від 125 до 145 мл/хв/1,73 м². Цей механізм активізується хронічною гіперглікемією, викликаючи спочатку функціональні, а потім структурні зміни в нирках, що протікають безсимптомно і призводять до появи альбумінурії. Тривала дія внутрішньоклубочкової гіпертензії ініціює механічне подразнення прилеглих структур клубочка, що сприяє гіперпродукції колагену і накопиченню його в області мезангіума, початковим склеротичним процесам, порушенню архітекtonіки і проникності базальної мембрани клубочка. Поширеність гіперфільтрації при цукровому діабеті 1-го типу коливається від 25 до 75 %. Відповідні показники при цукровому діабеті 2-го типу значно нижчі, в діапазоні від 0 до 40 %. До факторів, що впливають на ШКФ у діапазоні гіперфільтрації, відносять, окрім неадекватного контролю глікемії, тривалість діабету, індекс маси тіла (ІМТ), стать, статус пубертату при цукровому діабеті 1-го типу і вік при цукровому діабеті 2-го типу. Однією з головних проблем в інтерпретації гіперфільтрації є зворотна кореляція ШКФ з віком. Встановлено, що в здоровій популяції після 40 років ШКФ знижується на 1 мл/хв/1,73 м². Золотим стандартом визначення ШКФ є внутрішньовенна інфузія екзогенного маркера, який повністю фільтрується в клубочках, в каналцях не абсорбується і не секретується. Використання даного методу в повсякденній практиці обмежене складністю (введення радіонукліда) і високою вартістю процедури.

У клінічній практиці широко використовується визначення кліренсу ендogenous креатиніну протягом 24 годин — проба Реберга — Тареева. При збереженій функції нирок кліренс креатиніну практично дорівнює абсолютній ШКФ.

Для виявлення гіперфільтрації застосовуються функціональні навантажувальні проби. Для досяг-

нення граничної величини ШКФ використовують навантажувальні тести з застосуванням м'ясного білка, амінокислот, допаміну в малих дозах, глюкагону, здатних підвищувати ШКФ. Факт збільшення ШКФ у відповідь на стимул свідчить про наявність резерву фільтраційної функції. Вперше термін «резерв фільтраційної функції нирок», або «функціональний нирковий резерв» (ФНР), був введений в клінічну практику J. Bosch і співавт. в 1983 році. Залежно від ступеня збільшення ШКФ 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 прирості ШКФ менше ніж на 5 %. Відсутність ФНР може виявлятися і при збереженій функції нирок, що свідчить про внутрішньоклубочкову гіпертензію і можливість прогресування хвороби. Зниження і відсутність ФНР свідчить про те, що рівень ШКФ, в режимі якого працює нирка, є гранично високим, і цей стан розглядається як еквівалент стану гіперфільтрації.

Механізм гіперфільтрації добре вивчений у хворих з інсулінозалежним діабетом, початок якого клінічно очевидніший, що дозволяє простежити саме початкові зрушення. Встановлено, що вже в перші дні хвороби ШКФ зростає в середньому приблизно на 20–40 %. Також досить добре вивчено і стан функціонального ниркового резерву у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу. Як навантаження використовувалося пероральне введення м'ясного білка. Незважаючи на відсутність клінічних ознак діабетичної нефропатії, гостре навантаження білком викликало неоднорідні зміни клубочкової фільтрації (КФ). У 60 % хворих спостерігалось виражене зниження КФ після навантаження білком, тобто виснаження ФНР. Причому чим вище був вихідний рівень КФ, тим більше було зниження ФНР. Виснаження ФНР було виявлено у хворих з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу без клініко-лабораторних ознак нефропатії. Так, у хворих з АГ у 47,2 % випадків виявлено зниження і відсутність резерву фільтрації, у пацієнтів із ЦД 2-го типу, відповідно, у 48,7 % відзначено виснаження ФНР. Зазначені факти свідчать про порушення резервної здатності нирок адекватно збільшувати ШКФ у відповідь на стимуляцію. Це опосередковано свідчить про те, що всі наявні нефрони знаходяться в стані гіперфільтрації. Виявлення виснаженого ФНР у пацієнтів без клініко-лабораторних ознак нефропатії підтверджує здатність навантажувальних проб виявляти приховану доклінічну стадію нефропатії, що є перспективним напрямком в діагностиці.

Іншим важливим відкриттям в розумінні патогенезу ДН було визначення надвисокої активності локальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при ЦД. Встановлено, що локальна ниркова концентрація ключового компонента системи ангіотензину II в тисячу разів перевищує його вміст у

плазмі крові. Механізми патогенної дії ангіотензину II при ЦД обумовлені не тільки його потужною вазоконстрикторною дією, але і проліферативною, прооксидантною і протромбогенною активністю. У нирках ангіотензин II викликає внутрішньоклубочкову гіпертензію, сприяє склерозуванню і фіброзуванню ниркової тканини опосередковано через викид цитокінів і факторів росту.

Протягом останніх десятиліть вплив інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ)/блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) на функцію нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу було доведено в численних рандомізованих контрольованих дослідженнях, де порівнювалася ефективність монотерапії інгібіторами АПФ/БРА з іншими антигіпертензивними препаратами або плацебо. Оцінювалися такі кінцеві результати, як термінальна стадія хронічної ниркової недостатності, подвоєння сироваткового креатиніну, мікросудинні ускладнення, альбумінурія, макроальбумінурія і регресія альбумінурії. В ході досліджень було показано, що прийом інгібіторів АПФ/БРА пов'язаний зі зниженням ризику подвоєння сироваткового креатиніну, макроальбумінурії і регресії альбумінурії порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами. Незважаючи на те, що ризик розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності і альбумінурії в групі, що приймала інгібітори АПФ/БРА, був нижче, зафіксовані відмінності виявилися статистично незначущими. Відзначена статистично значуща ефективність інгібіторів АПФ/БРА щодо плацебо за всіма кінцевими точкам, за винятком альбумінурії.

Є дані, що свідчать про збільшення і навіть відновлення ФНР при деяких варіантах нефропатії після адекватної терапії. У проведеному дослідженні у пацієнтів із виснаженим і зниженим ФНР після 3-місячного курсу лікування інгібіторами АПФ була виявлена вірогідна позитивна динаміка. Так, у пацієнтів із виснаженим резервом фільтрації приріст

ФНР становив 84,98 % щодо первинних величин, а у пацієнтів зі зниженим резервом фільтрації — 59,18 %. Отримані результати вказують на можливу оборотність зниження ФНР і доводять прогностичну значимість його визначення у хворих на ранніх доклінічних стадіях ураження нирок.

Таким чином, виявлення гіперфільтрації має велику практичну значимість, тому що гіперфільтрація є ранньою ознакою ураження нирок. Подальше вивчення механізмів прогресування захворювань нирок і своєчасне призначення адекватної нефропротективної терапії на стадії гіперфільтрації є найважливішим завданням. На даний час підходи до корекції гіперфільтрації не розроблені. ADA 2016 не рекомендує застосування інгібіторів АПФ/БРА для первинної профілактики ДХН у нормотензивних пацієнтів із ЦД 2-го типу з нормальним співвідношенням альбумін/креатинін у сечі і нормальною ШКФ. Починаючи застосовувати інгібітори АПФ/БРА у пацієнтів із ЦД 2-го типу лише з появою альбумінурії, ми пропускаємо початкові структурні і функціональні порушення, що розвиваються задовго до підвищення екскреції альбуміну з сечею. Поява альбумінурії свідчить про наявність склерозу не менше 20–25 % нефронів, а прогресування до стадії протеїнурії — про втрату 50–70 % клубочків, що вказує на необоротність ураження нирок, коли ефективність проведеної терапії вкрай обмежена і прогресує зниження ШКФ стає невідворотним.

Встановлене значення надлишкової активації РААС дозволяє передбачити ефективність застосування інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II для корекції гіперфільтрації, з метою відстрочити прогресування або навіть попередити розвиток діабетичної нефропатії.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Список літератури знаходиться в редакції
Отримано 12.02.16 ■

Скалий Н.Н.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, кафедра нефрологии и ПЗТ, г. Киев

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НА СТАДИИ ГИПЕРФИЛЬТРАЦИИ

Резюме. В статье освещена проблема поиска ранних доклинических маркеров диагностики диабетической болезни почек, а именно гиперфильтрации и функционального почечного резерва, отражающих начальные структурные и функциональные изменения при диабетической нефропатии, предложены возможности коррекции данных нарушений с целью предупреждения прогрессирования поражения почек.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, гиперфильтрация, медикаментозная коррекция, ИАПФ, БРА.

Skaliy N.M.

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

DRUG TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY ON HYPERFILTRATION STAGE

Summary. In the article deals with the problem of early clinical diagnosis markers of diabetic kidney disease, namely hyperfiltration and renal functional reserve, reflecting first structural and functional changes in patients with diabetic nephropathy, offered the possible ways of disorders correction to prevent the progression of renal disease.

Key words: diabetic nephropathy, hyperfiltration, drug treatment, ACEI, ARB.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ НЕФРОЛОГІЇ У ФОКУСІ VII МІЖНАРОДНОГО МЕДИЧНОГО ФОРУМУ

19–21 квітня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» відбудеться головна подія галузі охорони здоров'я України — VII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» — міжнародна професійна платформа для обміну досвідом і підвищення кваліфікації, що об'єднує потужну науково-практичну програму та найбільші в Україні спеціалізовані виставки останніх досягнень ринку охорони здоров'я. Організаторами події є Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, компанія LMT.

Захід відбудеться за підтримки Президента України та під патронатом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

Офіційна підтримка — Кабінету міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Київської міської державної адміністрації.

За сприяння медичних асоціацій, громадських об'єднань, вищих медичних навчальних закладів, соціальних фондів України та зарубіжжя.

Під егідою Форуму відбудеться V ювілейний Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». Відвідувачі зможуть підвищити рівень кваліфікації, обмінятися досвідом, дізнатися про найновіші методи та методики діагностики, профілактики і лікування та представити власні дослідження, взявши участь у понад 60 науково-практичних заходах — симпозиумах, конференціях, круглих столах, семінарах, майстер-класах.

Зокрема, 19 квітня фахівці кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика проведуть майстер-класи «Інфекції сечової системи в практиці лікаря» і «Лікування артеріальної гіпертензії при хронічній хворобі нирок і цукровому діабеті». Заходи будуть присвячені сучасним поглядам на лікування інфекцій сечової системи у дорослих і дітей, тактиці лікування артеріальної гіпертензії при ураженні нирок і діабеті.

Крім того, заплановані спеціальні програми: «Організація і управління охороною здоров'я»; «Дні приватної медицини»; «Дні лабораторної медицини»; «Медична радіологія» (ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека); «Функціональна діагностика»; «Телемедицина та медичні інформаційні системи»; «Військова медицина»; «Медицина невідкладних станів»; «Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія»; «Фізіотерапія і реабілітація»; «Травматологія та ортопедія»; «Онкологія»; «Терапія» (педіатрія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія, ендокринологія, дерматовенерологія, гематологія та трансфузіологія); «Загальна практика — сімейна медицина», «Акушерство, гінекологія, неонатологія»; «Офтальмологія»; «Отоларингологія»; «Урологія»; «Сестринська

справа»; «Health Beauty» (дерматологія, пластична хірургія, комбустіологія, дієтологія); «Організація й управління фармацією».

Тільки тут можна відвідати унікальні освітні школи, у рамках яких слухачі отримають кваліфіковану консультацію професіоналів і протестують сучасне медичне обладнання: школа головного лікаря; Українська лабораторна школа; Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики; терапевтична школа; тактична медицина; школа екстреної медичної допомоги; школа реабілітаційної терапії; школа Health Beauty; Українська школа медсестринства.

Співорганізаторами заходів є державні установи НАМН та МОЗ України, кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика, НМУ ім. О.О. Богомольця, медичні заклади МО України і профільні українські та міжнародні асоціації.

Конгрес внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, що проводяться у 2016 році (№ 3, с. 8 розділу «Конгреси»). Учасники науково-практичних заходів отримають **сертифікати** про підвищення кваліфікації.

Доповнять Форум і Конгрес дві найбільші виставки галузі охорони здоров'я — Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO та Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO.

На виставці охорони здоров'я буде презентовано різноманітне медичне обладнання, техніка, інструментарій, вироби медичного призначення вітчизняного та зарубіжного виробництва. Вітчизняні та закордонні виробники, постачальники представляють новинки лікарських препаратів, парафармацевтичну продукцію, товари медичного призначення, лікувальну косметику, комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Завдяки інтегрованому підходу триденний Форум стане майданчиком для презентацій інноваційних технологій для всіх галузей медицини. Фахівці зможуть **побачити та протестувати обладнання і техніку**, отримати **консультації експертів**, встановити ділові контакти.

Вхід на Форум/Конгрес — **вільний**, за умови попередньої **реєстрації** на офіційному сайті Форуму: www.medforum.in.ua

Чекаємо на вас!

*VII Міжнародний медичний форум та
V ювілейний Міжнародний медичний конгрес
19–21 квітня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза»
(Україна, м. Київ, вул. Салютна, 2-Б, метро «Нивки»)*

Детальна інформація

З питань участі у виставках:

Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-97

E-mail: med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

Тел.: +380 (44) 206-10-99

E-mail: congress@medforum.in.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

19–21 квітня 2016 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Президента України

Офіційна підтримка:

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

Організатори:

- Національна академія медичних наук України
- НМАПО імені П.Л. Шупика
- LMT Компанія LMT

Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation

Під патронатом:

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



КРАЇН

20

50

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

350

WWW.MEDFORUM.IN.UA

700

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

10 000

100

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICA EXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMA EXPO

Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

Тематичні напрямки Конгресу:

» ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи

- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY

- Терапія
- Сімейна медицина
- Акушерство і гінекологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією та інші

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний стратегічний партнер:



Генеральний інформаційний партнер:



Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMA EXPO:



Міжнародні інформаційні партнери:



Генеральний інтернет-партнер:



Офіційні інформаційні партнери:



3 питань участі у Форумі:
3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99

@ med@lmt.kiev.ua
@ congress@medforum.in.ua



Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



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



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

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

Канефрон® Н

Таблеток, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кралелі оральні: 100 г кралелі містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неффекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Противпоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пелітична виразка у стадії загострення. Кралелі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта. Р.Л. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

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

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

УДК 616.62-022.7-08:615.254:001.8

ИВАНОВ Д.¹, АБРАМОВ-СОММАРИВА Д.², МОРИЦ К.², ЭСКЕТТЕР Г.³, КОСТИНЕНКО Т.⁴, МАРТЫНЮК Л.⁵, КОЛЕСНИК Н.⁶, Курт Г. НАБЕР⁷

¹Киевская областная клиническая больница

²«Бионорика», г. Ноймаркт, Германия

³Кельн, Германия

⁴Центр нефрологии и диализа, Николаевская областная больница

⁵Тернопольская областная клиническая больница

⁶Институт нефрологии НАМН Украины, г. Киев

⁷Штраубинг, Германия

ОТКРЫТОЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ КАНЕФРОН® Н В ЛЕЧЕНИИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Резюме. Обоснование. Несмотря на рост распространенности резистентности бактерий к антибиотикам и возможных нежелательных реакций (НР), при неосложненных инфекциях нижних отделов мочевых путей (НИМП), как правило, применяют антибиотики. Канефрон® Н, растительный лекарственный препарат, был исследован на предмет его безопасности и эффективности у женщин с НИМП.

Методы исследования. Открытое нерандомизированное многоцентровое клиническое исследование с участием 125 пациенток европеоидной расы, страдающих НИМП, со значением суммарного показателя, учитывающего тяжесть дизурии, частоту мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию (каждый симптом оценивался по шкале от 0 до 4), не менее чем 6. Пациентки получали 3 × 2 драже препарата Канефрон® Н в течение 7 дней. Оценку симптомов сами пациентки проводили ежедневно, исследователь — на день 0, 7 и 37. Первичная конечная точка — частота НР в ходе лечения. Вторичные конечные точки — достижение клинического излечения (выраженность основных симптомов не превышает 1, то есть слабо выражены) на 7-й день, тяжесть симптомов НИМП на 7-й и 37-й дни, возникновение необходимости лечения антибиотиками до 7-го дня, продолжительность симптомов НИМП и число ранних рецидивов. Изменения лабораторных данных (анализ мочи при помощи тест-полосок; анализ крови и мочи в центральной лаборатории) анализировали описательным методом. Затем проводились *post hoc* анализы полученных результатов.

Результаты. Ни одна из 19 НР, зарегистрированных в ходе исследования, не имела отношения к препарату и не характеризовалась как серьезная. Частота положительного ответа на лечение составила 71,2 % на день 7 и 85,6 % на день 37 (среди всех пациентов, включенных в исследование, $n = 125$) со значительным улучшением состояния (значимое снижение выраженности всех симптомов: $p < 0,001$ для каждого). Лишь 2,4 % пациенток потребовались антибиотики в ходе лечения, и ни у одной из пациенток не отмечались рецидивы до дня 37. Средние изменения в основных симптомах на день 7 и 37 в сравнении с днем 0 составили: $-1,9/-2,3$ (дизурия); $-1,8/-2,4$ (частота); $-1,6/-1,9$ (неотложные позывы). Симптоматическое улучшение сопровождалось снижением содержания нитритов, лейкоцитов и эритроцитов с дня 0 по день 7 и 37.

Выводы. Данное исследование подтвердило безопасность и возможность эффективного применения терапии без назначения антибиотиков с использованием препарата Канефрон® Н и служит обоснованием для проведения крупномасштабного контролируемого клинического исследования.

Регистрация исследования: Eudra CT № 2011-000838-11. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01478620.

Ключевые слова: Канефрон® Н, неосложненные инфекции мочевых путей, растительный препарат, клиническое исследование, безопасность, эффективность.

Адрес для переписки с авторами:

проф. Курт Набер

Karl-Bickleder Strasse, 44c, 94315, Straubing, Germany

E-mail: kurt.naber@nabers.de

Введение

После инфекций дыхательных путей инфекции мочевых путей (ИМП) занимают второе место по частоте бактериальных инфекций у женщин. В большинстве случаев (80 %) эти инфекции являются неосложненными (нИМП) [1, 2]. Распространенные симптомы нИМП включают частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию, дизурию и боль в надлобковой области, в то время как боль внизу спины, боку, пояснице и лихорадка часто рассматривают как симптомы пиелонефрита. Острые нИМП характеризуются отсутствием структурных и функциональных патологий мочевых путей, тогда как заболевания почек и сопутствующие состояния повышают риск осложнений ИМП с более серьезным исходом [3]. Наиболее частыми уропатогенами являются кишечная палочка (*E.coli*), стафилококки, энтерококки и энтеробактерии, включая *Klebsiella* spp. Острыми нИМП обычно занимаются врачи общей практики на амбулаторном приеме. В исследованиях нИМП, как правило, сделан акцент на бактериологии, резистентности к препаратам и бактериологических исходах лечения антибиотиками, хотя новые руководства по лечению ИМП требуют эрадикации как бактериурии, так и симптомов [4, 5]. Во избежание нерационального применения антибиотиков их следует назначать при сочетании симптоматики с бактериурией [6, 7].

Известно, что многие женщины с нИМП не сразу обращаются за медицинской помощью, а выжидают время и самостоятельно используют домашние средства [8]. Ход развития нелеченых нИМП уже был описан в нескольких исследованиях, при этом частота разрешения симптоматики составляла до 50 % по прошествии трех дней [1, 3, 6, 7]. В ходе хорошо спланированного исследования Ferry et al. было отмечено спонтанное излечение в ходе первой недели у 28 % пациентов и еще у 37 % — в течение 5–7 недель [7]. В пилотном исследовании Bleidorn et al. сообщали о не меньшей эффективности ибупрофена по сравнению с ципрофлоксацином в отношении влияния на симптомы на 4-й день терапии; однако у одной трети пациенток, получавших ибупрофен, отмечался рецидив в течение первой недели [6]. Таким образом, недостаточно доказательств эффективности альтернативных методов лечения или возможности самоизлечения при нИМП. В связи с возрастающей частотой резистентности к антибиотикам все большую актуальность приобретает как оптимизация противомикробных препаратов, так и разработка альтернативных методов лечения.

Канефрон® Н, растительный лекарственный препарат, содержащий траву золототысячника, корни любистка и листья розмарина, был разработан для лечения острых и хронических инфекций мочевых путей, а также профилактики мочекаменной болезни [9]. Отдельные компоненты препарата обладают спазмолитическими, диуретическими, противовос-

палительными и противомикробными свойствами [9]. Трава золототысячника, содержащая ксантоны, оказывает антибактериальное и антихолинергическое действие [10, 11] и, как правило, используется в качестве вспомогательного средства для выведения почечных камней, а также с диуретической целью [12–14]. Корни любистка, содержащие фуранокумарины, обладают спазмолитическими и диуретическими свойствами [15, 16] и применяются при воспалении нижних отделов мочевых путей [15]. Листья розмарина содержат дитерпены, полифенолы и фенолы и оказывают антиоксидантное, антибактериальное, противовирусное, противовоспалительное, спазмолитическое и противосудорожное действие [17, 18], поддерживают почечную экскрецию и диурез [4, 14, 19, 20]. В систематическом обзоре 17 клинических исследований с участием 3115 пациентов Канефрон® Н продемонстрировал свою эффективность в лечении и профилактике ИМП в сравнении со стандартной терапией как у взрослых пациентов, так и у детей, а также обеспечивал снижение частоты рецидивов [21]. Сообщалось лишь об одном нежелательном явлении (НЯ) (кожная сыпь). Было сделано заключение о том, что Канефрон® Н оказывает благоприятное воздействие на течение инфекционных и воспалительных процессов в мочевых путях. Однако из-за неудачного дизайна некоторых из этих исследований достоверность полученных в них результатов остается неясной [21].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке безопасности и терапевтического действия препарата Канефрон® Н для лечения нИМП без применения антибиотиков.

Методы исследования

Данное открытое неконтролируемое многоцентровое интервенционное клиническое исследование было проведено в 9 украинских центрах в октябре 2011 — июне 2012 г.

Исследование состояло из 7-дневного периода лечения препаратом Канефрон® Н и периода наблюдения до дня 37. Были запланированы три визита: в день 0 (визит 1: включение в исследование, начало лечения), в день 7 ± 1 день (визит 2: окончание лечения) и в день 37 ± 1 день (визит 3: окончание исследования). При наличии сохраняющихся или усугубляющихся симптомов допускался прием антибактериальных препаратов, а прием препарата Канефрон® Н прекращали (рис. 1).

Тяжесть симптомов нИМП ежедневно оценивали сами пациентки, занося данные в дневники, и исследователь во время каждого визита (рис. 1), отмечая наблюдения в ИРК. Следующие симптомы нИМП оценивали по 5-балльной шкале (табл. 1): дизурия, частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию, острое развитие недержания мочи или его усугубление, никтурия, боль или дискомфорт в нижней части живота или в области лобка, а также повышение температуры тела (лихо-



Рисунок 1. Обзор дизайна исследования

радка). Для оценки клинического исхода (клиническое излечение, улучшение, лечение неэффективно) оценивали только три основных симптома — дизурию, частоту мочеиспускания и неотложные позывы к мочеиспусканию. Шкала симптомов была составлена на основании нескольких руководств по лечению урологических заболеваний [6, 22–24].

Оцениваемые симптомы нИМП включали дизурию, частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию, острое развитие недержания мочи или его усугубление, никтурию, боль и дискомфорт в нижней части живота или надлобковой области, а также повышение температуры тела. Оцениваемые симптомы нИМП для включения в исследование и оценки клинического исхода (клиническое излечение, улучшение, лечение неэффективно) — только основные симптомы: дизурия, частое мочеиспускание и неотложные позывы к мочеиспусканию.

Исследуемые лабораторные показатели включали общий анализ крови, биохимический анализ крови (визит 1 и 2), анализ средней порции мочи (удельный вес, рН, лейкоциты, эритроциты, нитриты, глюкоза, белок, кетоновые тела, уробилиноген, би-

Таблица 1. Шкала оценки симптомов неосложненной инфекции мочевых путей пациентом и исследователем

Балл	Описание симптомов нИМП
0	Отсутствует
1	Слабовыраженные (отсутствие влияния на повседневную деятельность или сон)
2	Умеренные (незначительное влияние на повседневную деятельность или сон)
3	Тяжелые (выраженное влияние на повседневную деятельность или сон)
4	Очень тяжелые (невозможность выполнять повседневную деятельность или спать)

лирубин, кровь; тест-полоски Combur 10 (Roche, Германия) для экспресс-анализа мочи) и стандартное микробиологическое исследование в центральной лаборатории (визиты 1, 2 и 3).

В исследование были включены 125 пациенток (полная выборка для анализа (FAS)). Из них 105 пациенток были отнесены к выборке пациентов, выполнивших требования протокола (PPS, рис. 2).

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, правилами Надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH-GCP). Для стандартизации результатов исследования использовалась центральная лаборатория.

Основные критерии включения, характеристика пациентов

Подписанное информированное согласие; пациентки женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, пришедшие на амбулаторный прием; наличие острых симптомов нИМП (цистит) на визите скрининга с суммарным показателем по шкале симптомов не менее 6: дизурия (боль во время мочеиспускания), частое мочеиспускание (поллакиурия), неотложные позывы (табл. 1); развитие симптомов не более чем за 6 дней до момента скрининга; отсутствие грудного вскармливания, отрицательный тест на беременность во время скрининга и готовность применять эффективные методы контрацепции.

Основные критерии исключения

Признаки, указывающие на осложненные ИМП, пиелонефрит (лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, боль в пояснице, озноб, дрожь) и/или сопутствующий вульвовагинит; состояния, приводящие к осложненным инфекциям (заболевания почек, патологии мочевых путей, операции на мочевых путях в анамнезе, катетеризация мочи и т.д.); хронические инфекции мочевых путей, требующие проведения пиелограммы, ультразвукового исследования и цистоскопии

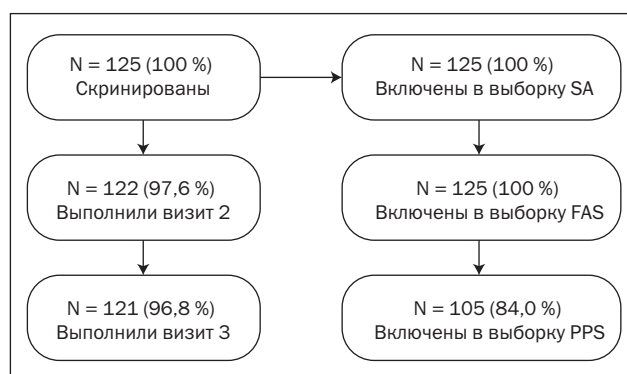


Рисунок 2. Число прошедших скрининг пациенток в различных статистических выборках. На рисунке отмечено количество скринированных пациенток, совершивших визит 2, 3 и включенных в выборку оценки безопасности (SA), полную выборку для анализа (FAS) и в выборку пациентов, выполнивших требования протокола (PPS)

Таблиця 2. Категорії исходов у пацієнтів на основанні оцінки симптомів досліджувачем

Определение согласно протоколу исследования		Определение согласно анализу результатов	
Респондер	Симптомы дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию не выше «слабовыраженного» (то есть сумма баллов ≤ 3)	Клиническое излечение	Ни один из симптомов дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию не выше «слабовыраженного» (то есть сумма баллов ≤ 3)
Нереспондер	По меньшей мере один из симптомов дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию имеет более тяжелую форму, чем «слабовыраженный»	Улучшение	Сумма баллов < 6 , критерий клинического излечения не удовлетворен
		Лечение неэффективно	Сумма баллов ≥ 6

с внутривенным введением контраста; признаки тяжелого, прогрессирующего и неконтролируемого системного заболевания, представляющего угрозу для жизни (с вовлечением эндокринных желез, легких, сердца, нервной системы, головного мозга, почек, печени, крови и желудочно-кишечного тракта); другие острые инфекционные заболевания, требующие применения антибиотиков; подтвержденная ИМП в течение 4 недель до включения в исследование; применение антибиотиков, иммунодепрессантов и иммуностимуляторов в течение 4 недель до включения в исследование.

Были запрещены к применению в качестве сопутствующей терапии препараты, содержащие листья розмарина, корни любистка и траву золототысячника, помимо исследуемого препарата, противовоспалительные препараты, спазмолитики, растительные препараты и добавки, клюквенный сок, сборы для лечения заболеваний почек и мочевого пузыря. Допускалось применение парацетамола в качестве основного обезболивающего средства для облегчения боли.

Исследуемый лекарственный препарат (ИЛП), дозировка и путь введения

ИЛП Канефрон® Н в драже применялся перорально в течение 7 дней подряд, по два драже три раза в день (как указано в утвержденной инструкции по применению лекарственного препарата).

Определения

Исходя из оценки симптомов суммарный балл (от 0 до 12) рассчитывали только на основании основных симптомов — дизурии, частоты мочеиспусканий и неотложных позывов к мочеиспусканию. Было определено, что как респондеров (пациент с результатом терапии, оцененным как клиническое излечение) будут рассматривать пациентов с проявлениями основных симптомов не более чем «слабовыраженные» («1») с максимальным суммарным баллом 3. Число дней от начала лечения до момента оценки соответствующего симптома как «не более тяжелого, чем слабовыраженный» определяли как продолжительность каждого симптома.

Для оценки ранних рецидивов использовались следующие критерии: пациент должен был быть признан респондером, то есть ответить на лечение к дню 7, и в дальнейшем у него должно было происходить усугубление симптомов в период наблюдения (достижение суммарного балла ≥ 6), по результатам микробиологического анализа должно было быть обнаружено $\geq 10^4$ колониеобразующих единиц (КОЕ/мл). Для определения числа респондеров (клиническое излечение) и ранних рецидивов требовалась оценка исследователя, тогда как длительность симптомов определяли с помощью дневников пациентов.

Для получения более подробной информации проводился последующий (post hoc) анализ полученных результатов с разделением пациентов, не ответивших на лечение (нереспондеров), на две категории — пациенток с ослаблением выраженности симптомов (но не достигших излечения) и пациенток с неэффективным лечением. В данной классификации респондеров обозначали как пациенток с клиническим излечением. Улучшение подтверждалось на основании достижения суммы баллов < 6 , но при отсутствии критериев, соответствующих клиническому излечению. При клинической неэффективности лечения сумма баллов составляла ≥ 6 (табл. 2). Поскольку методы центральной лаборатории для определения числа бактерий были достаточно чувствительны для выявления даже более низких значений этого показателя по сравнению с теми, которые предполагались при разработке протокола, было принято решение изменить критерий выраженной бактериурии с 10^4 КОЕ/мл на более чувствительный порог в 10^3 КОЕ/мл.

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка — частота нежелательных реакций на препарат во время 7-дневного лечения симптомов нИМП препаратом Канефрон® Н. НР определялась как любое неблагоприятное медицинское событие, начавшееся во время лечения препаратом Канефрон® Н и имеющее причинно-следственную связь с данным лечением. Нежелательные явления (НЯ) оценивали с помощью непрямого опроса пациентки на каждом визите, по жалобам пациенток или выявляли при

фізикальному обстеженні, а також по результатах лабораторних аналізів.

Вторинні кінцеві точки включали число респондерів (клінічне лікування) на день 7, тяжкість симптомів нІМП на дні 7 і 37, тривалість симптомів, частку пацієнтів, потребованих лікування антибіотиками до дня 7, і число пацієнтів з раннім рецидивом.

Статистика

Первинну кінцеву точку — частоту НР в течение 7-денного лікування препаратом Канефрон® Н — оцінювали методами описателної статистики. Оцінки статистичної гіпотези первинної і вторинних кінцевих точок не були заплановані; розмір вибірки обговорювався в огляді точності очікуваного кількості НР. Були розраховані довірливі інтервали по методу Клоппера — Пірсона для показателя частоти.

Оцінка тяжкості симптомів ґрунтувалася на 5-бальній шкалі (табл. 1). Дані були проаналізовані методами описателної статистики. Змінення тяжкості симптомів нІМП по порівнянню з початковими значеннями аналізували з допомогою критерію Уїлкоксона. Результати вимірювання основних показателів життєдіяльності, фізичного обстеження і лабораторних аналізів були також проаналізовані методами описателної статистики.

Вибірка для оцінки безпеки складалася з пацієнток, отримавших хоча б одну дозу досліджуваного препарату, в той час як повна вибірка для аналізу (FAS) включала в себе всіх пацієнток з вибірки безпеки, повідомивших про досягнення хоча б однієї кінцевої точки ефективності. Всі пацієнтки з вибірки FAS без значимих порушень протоколу були включені в вибірку PPS.

З допомогою *post hoc* аналізу були проведені наступні розрахунки: порівняння сумарних балів, визначених пацієнтами і досліджувачами описателноним методом, з побудовою кривої Каплана — Мейера. В разі вираженої бактеріурії аналізували спектр уропатогенів. При діагностуванні «неідентифікованої бактеріурії» або «відсутності росту» проведення бактеріального аналізу не представлялось можливим. Для проведення наступного *post hoc* аналізу отриманих результатів використовували вибірку FAS.

Вопросы этики

Разрешение на проведение клинического исследования было получено от уполномоченных органов Украины, а также перед началом клинического исследования было получено положительное заключение Центральной комиссии по вопросам этики Министерства здравоохранения Украины, соответствующего независимого комитета по этике. Письменное информированное согласие было получено у всех пациенток до включения в исследование.

Результаты

В данное открытое нерандомизированное многоцентровое интервенционное исследование, проводившееся в 9 украинских центрах, были включены 125 пациенток европеоидной расы (средний возраст — 43,8 года) с диагнозом нІМП: 83 пациентки (66,4 %) страдали острой нІМП, у 42 (33,6 %) диагностировали обострение рецидивирующей инфекции. Пациентки продемонстрировали превосходную комплаентность (средний показатель — 101,8 %). Лишь 3 женщины из 122, завершивших фазу лечения, не соответствовали диапазону комплаентности 80–120 % по числу драже, которые они должны были принять. В связи с серьезным нарушением протокола 20 пациенток были исключены из выборки PPS. В связи с этим PPS составили 105 человек (табл. 3). Ни одна из пациенток не выбыла в связи с переходом на терапию антибиотиками до 3-го дня.

Канефрон® Н обладал безопасностью и хорошей переносимостью. Было зарегистрировано 19 НЯ и ни одного серьезного НЯ (СНЯ). Одиннадцать (8,8 %) пациенток из 125 имели по меньшей мере одно НЯ, чаще всего головную боль (4,0 %) и вздутие живота (1,6 %). Ни одно из НЯ не было связано с приемом препарата. Таким образом, первичная конечная точка исследования — частота НР в ходе 7-денного лечения препаратом Канефрон® Н — составила 0 % с 95% доверительным интервалом (ДИ) Клоппера — Пірсона между 0,0 и 2,9 % в выборке оценки безопасности.

По окончании 7-денного периода лечения 71,2 % пациенток из выборки FAS (табл. 4) и 70,8 % из PPS соответствовали критериям клинического излечения. Частота клинического излечения на день 37 составила 85,6 % (FAS) и 85,8 % (PPS). Частота клинического излечения была выше у более молодых пациенток (≤ 45 лет; частота излечения 80,9 % на день 7 и 94,1 % на день 37), чем у пациенток старше 45 лет (частота излечения 59,7 % на день 7 и 75,4 % на день 37) (FAS; табл. 4). На день 7 среднее улучшение (среднее изменение по сравнению с исходными значениями, FAS) суммарного балла дизурии, частого мочеиспускания и неот-

Таблица 3. Причины исключения пациенток из выборки PPS

Число пациенток	Причина исключения из PPS
1	Некомплаентность (< 80 %)
2	Отсутствие важных лабораторных данных
2 ^a	Выбытие до 3-го дня
7	Значимое нарушение сроков визита
8	Применение запрещенной сопутствующей терапии

Примечание: ^a — **выбытие в связи с неявкой на визит наблюдения и изъятием информированного согласия.**

Таблица 4. Изменение статуса симптомов пациенток с 7-го дня по день 37 с категоризацией по возрасту пациенток

		День 7		День 37	
		N	%	N	%
Всего (n = 125)	Клиническое излечение	89	71,2	107	85,6
	Улучшение	24	19,2	10	8,0
	Лечение неэффективно	12	9,6	8	6,4
≤ 45 лет (n = 68)	Клиническое излечение	55	80,9	64	94,1
	Улучшение	9	13,2	2	2,9
	Лечение неэффективно	4	5,9	2	2,9
> 45 лет (n = 57)	Клиническое излечение	34	59,7	43	75,4
	Улучшение	15	26,3	8	14,0
	Лечение неэффективно	8	14,0	6	10,5

Примечания: число (N) и процент (%) пациенток с симптомами, оцененными как «клиническое излечение» (сумма баллов* ≤ 3), «улучшение» (3 < сумма баллов < 6) и «лечение неэффективно» (сумма баллов ≥ 6) на 7-й и 37-й дни у всех пациенток в возрасте ≤ 45 лет и > 45 лет (полная выборка для анализа, n = 125); * – сумма трех основных симптомов (дизурия, частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию) по 5-бальной шкале (0 – отсутствие, 1 – слабовыраженные, 2 – умеренные, 3 – тяжелые, 4 – очень тяжелые).

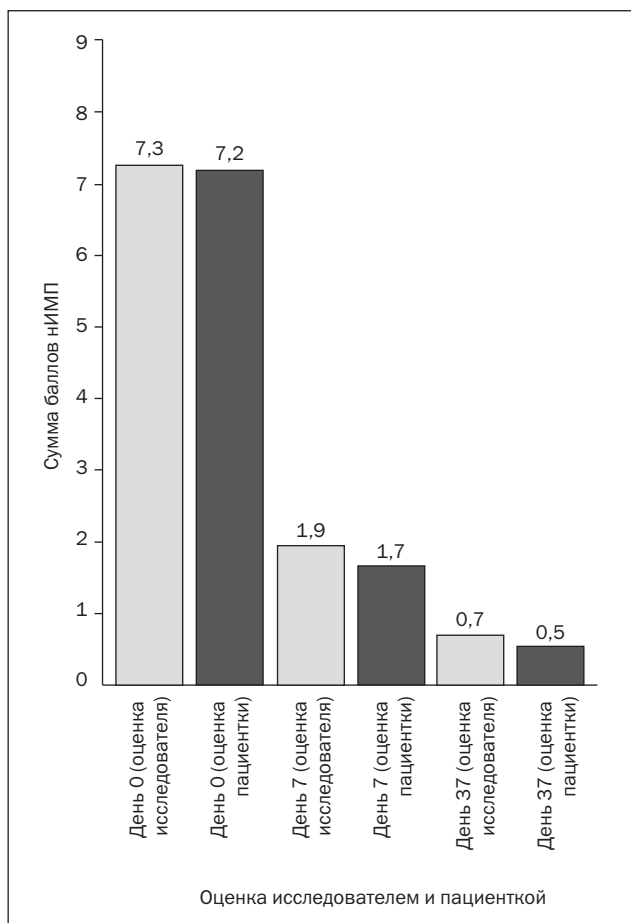


Рисунок 3. Сравнение суммы баллов НИМП по оценке пациенток и исследователей. Сумма баллов НИМП включает симптомы дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию; тяжесть симптомов НИМП оценивали на день 0, 7 и 37 (полная выборка, n = 125)

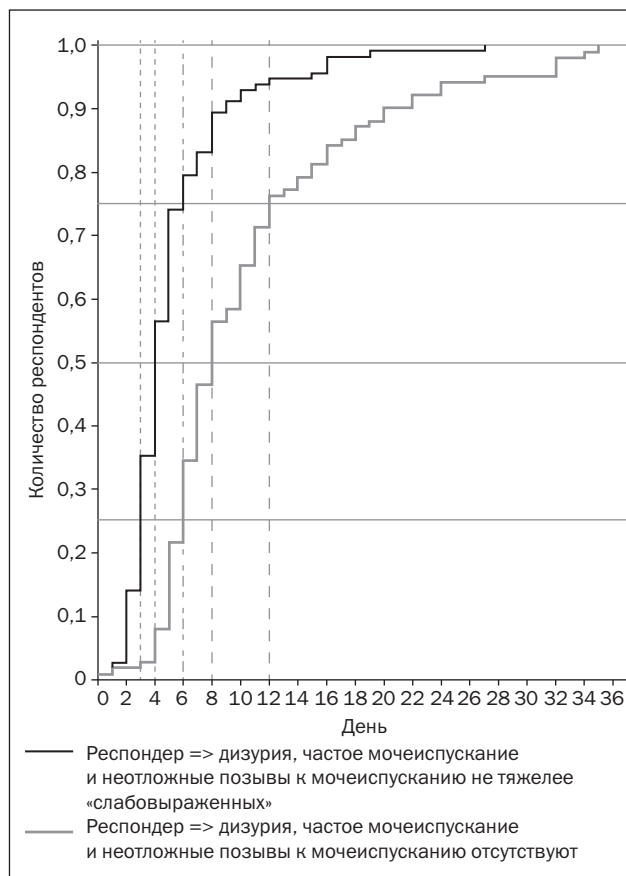


Рисунок 4. Кривая Каплана – Мейера, демонстрирующая долю респондеров в каждый день исследования. Респондерами считались пациентки с симптомами дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов не тяжелее «слабовыраженных» (черная линия) или их отсутствием (серая линия) (полная выборка для анализа, n = 125)

ложных позывов к мочеиспусканию составило $-5,4$ на день 7 и $-6,6$ на день 37 по сравнению со средним исходным показателем $7,3$ (рис. 3). Средние изменения отдельных симптомов на день 7/37 (FAS) по сравнению с днем 0 составили: $-1,9/-2,3$ (дизурия); $-1,8/-2,4$ (частое мочеиспускание); $-1,6/-1,9$ (неотложные позывы к мочеиспусканию); $-0,4/-0,5$ (недержание мочи); $-0,8/-1,1$ (никтурия) и $-1,0/-1,2$ (боль). Все изменения от исходных значений были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Отмечались лишь незначительные различия между оценками симптомов исследователями и пациентками (рис. 3). Кривая Каплана — Мейера на рис. 4 демонстрирует долю респондеров (отсутствие симптомов и симптомы не тяжелее «слабовыраженных») в период исследования, указывая на быстрое уменьшение симптомов у пациентов с отсутствием симптомов дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов тяжелее «слабовыраженных» в первые дни лечения (FAS).

Длительность симптомов составила в среднем $5,1$ дня (частое мочеиспускание), $3,5$ дня (дизурия), $2,9$ дня (неотложные позывы), $2,4$ дня (никтурия), $1,7$ дня (боль) и $0,9$ дня (недержание). Число нереспондеров, то есть пациенток с улучшением или клинической неэффективностью лечения (табл. 2), снижалось в ходе 7-дневного лечения, и до дня 37 переходило в пользу доли пациенток с клиническим излечением (табл. 4; FAS).

Повышения температуры тела не отмечалось ни у одной пациентки ни на день 7, ни на день 37. Трем пациенткам из 125 потребовались антибиотики в течение 7-дневного периода лечения. По прошествии 7 дней ни у одной из пациенток не был зарегистрирован рецидив заболевания. Клинически выраженных тенденций в лабораторных анализах не отмечалось (общий анализ крови, биохимический анализ крови), равно как и в основных показателях жизнедеятельности и результатах физикального об-

следования. Среди пациенток, завершивших исследование, ни одна не получала антибиотикотерапии.

У пациенток, демонстрирующих положительные результаты, отмечалось отчетливое снижение, в частности, эритроцитов, в особенности числа эритроцитов, лейкоцитов и нитритов в моче. Доля пациентов с отсутствием лейкоцитов в моче увеличилась с $17,6\%$ (день 0) до $70,4\%$ (день 7) и $77,6\%$ (день 37). На день 37 у $93,6\%$ пациентов не были обнаружены нитриты в моче и у 80% отсутствовали эритроциты (экспресс-проба, табл. 5, FAS). Из 65 пациенток с выраженной бактериурией в 0-й день лишь у 40 отмечалось $\geq 10^3$ КОЕ/мл до дня 37. Однако из 50 пациенток без выраженной бактериурии у 14 развилась значимая бактериурия к 37-му дню. Из 10 человек с неидентифицированной бактериурией в день 0 у 7 отмечалась выраженная бактериурия на день 37 (рис. 5). Таким образом, общее число пациенток с выраженной бактериурией и бактериальным спектром осталось практически неизменным в день 0, 7 и 37, а *E.coli* являлась наиболее распространенным уропатогеном, за ней следовали *Enterococci* (табл. 6). Частота клинического излечения пациенток с уровнем $< 10^3$ КОЕ/мл в день 0 составляла $88,0\%$ в день 7 и $98,0\%$ в день 37, тогда как частота излечения у пациенток с уровнем $\geq 10^3$ КОЕ/мл в день 0 составила $62,9\%$ в день 7 и $98,0\%$ в день 37 и была значительно ниже ($p < 0,005$). В группе $< 10^3$ КОЕ/мл количество пациенток с клинической неэффективностью лечения составило 1 ($2,0\%$) на день 7 и 0 ($0,0\%$) в день 37, тогда как число пациенток с клинической неэффективностью лечения в группе $\geq 10^3$ КОЕ/мл составляло 7 ($11,3\%$) на день 7 и 4 ($6,5\%$) на день 37 (табл. 7).

Обсуждение

В течение одного года 11% женщин переносят не менее одного эпизода ИМП, и более чем у половины из них за всю жизнь случается один или несколько эпизодов инфекций [25]. Каждый год в Соеди-

Таблица 5. Изменения экспресс-анализа мочи с дня 0 по день 7 и 37 (тест-полоски)

Тест-полоска		День 0		День 7		День 37	
		N	%	N	%	N	%
Нитриты	Пропущено	0	0,0	3	2,4	4	3,2
	Отрицательно	98	78,4	115	92,0	117	93,6
	Положительно	27	21,6	7	5,6	4	3,2
Эритроциты	Пропущено	0	0,0	3	2,4	4	3,2
	Отрицательно	70	56,0	92	73,6	100	80,0
	Положительно	55	44,0	30	24,0	21	16,8
Лейкоциты	Пропущено	0	0,0	3	2,4	5	4,0
	Отрицательно	22	17,6	88	70,4	97	77,6
	Положительно	103	82,4	34	27,2	23	18,4

Примечание: число (N) и процент (%) пациенток с отрицательными и положительными результатами наличия нитритов, эритроцитов и лейкоцитов, а также с отсутствием результатов исследования в день 0, 7 и 37 (полная выборка для анализа, $n = 125$).

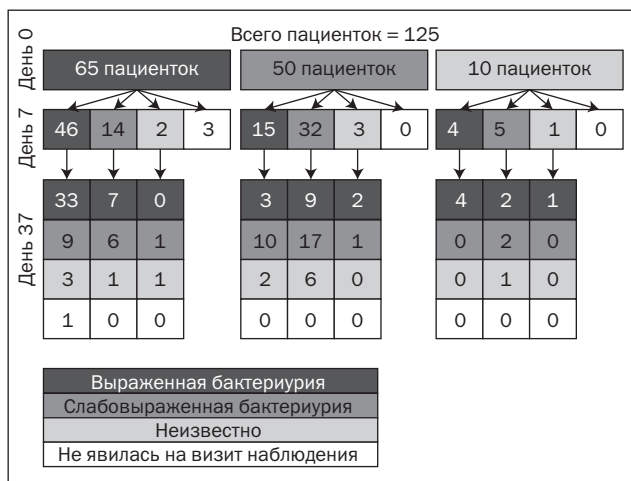


Рисунок 5. Изменения в статусе бактериурии у пациенток в ходе клинического исследования. Число пациенток с выраженной, слабовыраженной и неидентифицированной бактериурией на день 0, 7 и 37 соответственно и изменения в статусе бактериурии в ходе клинического исследования (полная выборка для анализа, n = 125). В случае неидентифицированной бактериурии или отсутствия роста проведение бактериального анализа не представлялось возможным

ненных Штатах острый цистит является причиной 3,6 млн визитов женщин в возрасте 18–75 лет к специалистам. В связи с этим прямые затраты составляют 1,6 млрд долларов [25]. Большинство острых инфекций нижних отделов мочевых путей (острый бактериальный цистит) протекают без осложнений. Для них нехарактерны признаки и симптомы инфекций верхних отделов мочевых путей (лихорадка, озноб, боли в пояснице) или другие проявления, указывающие на высокий риск инфекций верхних отделов мочевых путей или осложненных инфекций (сахарный диабет, беременность, иммуносупрессия, пиелонефрит в анамнезе, структурные аномалии мо-

чевых путей). После первичной инфекции у многих женщин возникают спорадические либо частые рецидивы. *E.coli* вызывает 70–90 % эпизодов острых НИМП, реже рецидивы вызывает *Staphylococcus saprophyticus*, в основном у молодых девушек. Стандартное лечение включает в себя антибактериальную терапию, при которой частота побочных реакций составляет 7–40 % для триметоприма, 0–40 % для нитрофурантоина, 7–21 % для норфлоксацина и 13 % для ципрофлоксацина [25]. Длительность лечения антибиотиками по данному показанию, как правило, непродолжительная: в плацебо-контролируемом клиническом исследовании отмечалось выраженное быстрое благоприятное влияние на течение симптомов и бактериологические показатели при лечении НИМП нитрофурантоином в течение 3 дней по сравнению с плацебо. После последующего 2-недельного периода наблюдения не отмечалось статистически значимых различий [21]. Кроме того, применение антибиотиков может принести вред пациенткам с бессимптомной бактериурией. В исследовании, проведенном Cai и соавторами [26], было сделано заключение, что нецелесообразно применять антибиотики у молодых пациенток с бессимптомной бактериурией из-за возможного защитного эффекта колонизирующих бактерий. Рассматривается возможность только симптоматического лечения острых НИМП. Bleidorn и соавторы получили аналогичные результаты при применении ибупрофена и ципрофлоксацина в отношении исхода симптоматики заболевания в пилотном исследовании; однако у одной трети пациенток из группы ибупрофена в течение первой недели отмечался рецидив [5].

Таким образом, необходимы альтернативные методы лечения, помимо антибиотиков. Клюква, давно предлагаемая для профилактики острого цистита, содержит проантоцианидины, которые подавляют присоединение уропатогенов к эпителию [27]. 200–500 мг клюквенного сока или таблетки с

Таблица 6. Изменения спектра бактериурии

	День 0		День 7		День 37	
	N	%	N	%	N	%
Пациентки	125	100	122	100	121	100
Пациентки с выраженной бактериурией	65	52,0	65	53,3	61	50,4
Всего изолятов	87	100	83	100	79	100
<i>E.coli</i>	35	40,2	36	43,4	31	39,2
<i>Klebsiella</i> spp.	4	4,6	4	4,8	4	5,1
<i>Proteus</i> spp.	3	3,4	2	2,4	5	6,3
Другие <i>Enterobacteriaceae</i>	1	1,1	3	3,6	2	2,5
Энтерококки	34	39,1	28	33,7	32	40,5
Стафилококки	4	4,6	4	4,8	3	3,8
Стрептококки	1	1,1	2	2,4	0	0,0
Другие грамположительные бактерии	5	5,7	4	4,8	2	2,5

Примечание: количество (N) и процент (%) пациенток с выраженной бактериурией (> 10³ КОЕ/мл) на день 0, 7 и 37 и соответствующий спектр уропатогенов.

его концентратом снижают риск симптоматических рецидивов на 12–20 %, однако данный метод не подходит для лечения нИМП [28].

Что касается текущего статуса способов лечения нИМП, данное исследование было проведено с целью оценки профиля безопасности препарата Канефрон® Н и влияния неантибактериальной терапии на ход нИМП. Порог выраженной бактериурии варьирует между 10^3 и 10^5 КОЕ/мл в зависимости от уропатогенов, пола пациента и типа пробы мочи [7], поэтому для данного исследования были выбраны пороги 10^4 и 10^3 КОЕ/мл. Критерии включения и исключения хорошо соответствовали заданному показанию, о чем свидетельствует то, что лишь 2,4 % пациентов принимали антибиотики.

В исследовании частота излечения при применении препарата Канефрон® Н составляла 71,2 % после 7 дней лечения и 85,6 % после 37 дней наблюдения (FAS, n = 125), что было намного выше, чем показатели, установленные для спонтанного выздоровления [6–8, 21–26]. Это говорит об эффективности препарата Канефрон® Н. Трехдневное лечение нитрофурантоином не привело к значимым различиям в симптоматике по сравнению с пациентками, не получавшими лечения, по прошествии 14 дней [21]. Напротив, симптоматический и противовоспалительный эффект сохранялся до 4 недель после окончания 7-дневного лечения препаратом Канефрон® Н (рис. 4, табл. 4 и 5).

В недавно проведенном метаанализе 464 исследований нИМП у женщин частое мочеиспускание и дизурия имели положительную корреляцию с бактериурией [29], что подтверждает симптоматический и противовоспалительный эффект препарата

Канефрон® Н в данном исследовании. С другой стороны, бессимптомная бактериурия не всегда требует применения антибиотиков, даже у пациентов с рецидивирующим циститом [3, 26].

При ИМП микроорганизм, присоединяясь к уротелию мочевого пузыря, вызывает воспалительную реакцию. Возникает гиперактивность мочевого пузыря, что обуславливает частое мочеиспускание и боль. Канефрон® Н обладает существенной антиадгезивной и противовоспалительной активностью, вероятно модулируя гиперактивность мочевого пузыря, облегчая его функцию и препятствуя адгезии *E.coli*, что подтверждалось в ходе нескольких экспериментов *in vitro* и *in vivo* [30, 31]. Бактериальный спектр у пациенток с выраженной бактериурией практически не менялся в ходе лечения и периода наблюдения в данном исследовании (табл. 6), что говорит об отсутствии прямого антимикробного эффекта препарата. Это может свидетельствовать в пользу концепции о процессе иммунной адаптации между уропатогеном и присоединяющимся микроорганизмом. Быстрое разрешение симптомов нИМП при лечении препаратом Канефрон® Н подтверждает предположение о том, что многочисленные фармакодинамические цели данного препарата подходят для лечения нИМП.

Заключение

Канефрон® Н обладал хорошей переносимостью и был безопасен. О развитии НР и СНЯ не сообщалось. Частота полного излечения составила 71,2 % на день 7 и 85,6 % на день 37 (FAS, n = 125). О значительном улучшении свидетельствовали как суммарный балл, так и балльная оценка каждого отдельного симптома на день 7 и день 37. Лишь 2,4 % пациенток по-

Таблица 7. Изменения симптоматики у пациенток с дня 7 по день 37, классифицированные по статусу выраженной бактериурии

		День 7		День 37	
		N	%	N	%
Всего (n = 125 ^a)	Клиническое излечение	89	73,0	107	88,4
	Улучшение	24	19,7	10	8,2
	Лечение неэффективно	9	7,3	4	3,3
< 10^3 КОЕ/мл (n = 50)	Клиническое излечение	44	88,0 ^b	49	98,0 ^b
	Улучшение	5	10,0	1	2,0
	Лечение неэффективно	1	2,0	0	0,0
≥ 10^3 КОЕ/мл (n = 62)	Клиническое излечение	39	62,9 ^b	48	77,4 ^b
	Улучшение	16	25,8	9	14,5
	Лечение неэффективно	7	11,3	4	6,5
Неизвестно (n = 10)	Клиническое излечение	6	60,0	10	100,0
	Улучшение	3	30,0	0	0,0
	Лечение неэффективно	1	10,0	0	0,0

Примечания: число (N) и процент (%) пациенток с симптомами, оцениваемыми как «клиническое излечение», «улучшение» и «лечение неэффективно» на день 7 и 37, у всех пациенток, разделенных на подгруппы с выраженной бактериурией (≥ 10^3 КОЕ/мл) или без нее (< 10^3 КОЕ/мл) (полная выборка для анализа, n = 125); ^a — не пришли на визит наблюдения: 3 пациентки на 7-й день и 4 пациентки на 37-й день; ^b — различия между пациентками с выраженной бактериурией и без нее статистически значимы (критерий хи-квадрат; p < 0,005) на день 7 и 37.

требовались антибиотики в ходе 7-дневного лечения. Ни у одной пациентки из числа тех, для кого было отмечено клиническое излечение на день 7, не были зарегистрированы рецидивы до дня 37. Дальнейшее разрешение симптомов продолжалось в течение 4 недель после окончания лечения в отличие от многих антибактериальных препаратов. Поскольку данное исследование было проведено с целью оценки безопасности препарата Канефрон® Н, невозможно определенно заявлять о его эффективности, однако быстрое разрешение симптомов нИМП при лечении данным препаратом говорит о его эффективности, что нуждается в дальнейшем изучении. В данном исследовании сделан акцент на безопасном применении и возможности использования неантибактериального терапевтического подхода в виде препарата Канефрон® Н, и оно служит обоснованием к проведению крупномасштабного контролируемого клинического исследования с целью подтверждения роли данного препарата в лечении острых нИМП.

Конфликт интересов

Дмитрий Иванов, Татьяна Костиненко, Лилия Мартынюк и Николай Колесник — исследователи в данном исследовании, спонсором которого выступила компания «Бионорика СЕ», Ноймаркт, Германия.

Дмитрий Иванов также является представителем-лектором компании «Бионорика».

Дмитрий Абрамов-Соммарива, Катрин Мориц и Херберт Эскеттер являлись сотрудниками компании «Бионорика».

Курт Г. Набер: «Базилеа» (исследователь, консультант), «Байер» (представитель), «Бионорика» (исследователь, консультант, научные публикации, лектор), «Берингер Ингельхайм» (консультант), «Кубист/МСД» (консультант), «Даичи Санкио» (представитель, научные публикации), «Галенус» (консультант), «Лео Фарма» (консультант, представитель), «Мелинта» (консультант), «МерЛион» (исследователь, консультант, научные публикации), «ОМ Фарма/Вифор» (исследователь, консультант, лектор, научные публикации), «Паратек» (консультант), «Ремпекс Фарм» (консультант), «Розен Фарма» (исследователь, консультант, научные публикации, лектор), «Сионоги» (консультант), «Замбон» (исследователь, консультант, лектор).

Авторы

КН, ДАС, ГЭ и КМ планировали дизайн исследования, проводили анализ и обзор результатов исследования. ДИ, НК, ТК и ЛМ выполняли клиническую часть исследования и сбор данных. Все авторы ознакомились и утвердили конечную версию статьи.

Признательность

Мы хотим выразить признательность всем участвующим клиническим сайтам за их ответственное и успешное выполнение данного клинического исследования.

Колесник Николай, государственное предприятие «Институт нефрологии НАМН Украины», ул. Дегтяревская, 17-Б, 04050, Киев, Украина.

Лесовой Владимир, Региональный клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала, Московский проспект, 195, 61037, Харьков, Украина.

Пирогов Виктор, Национальный институт урологии Национальной академии медицинских наук Украины, ул. Ю. Коцюбинского, 9а, 04053, Киев, Украина.

Антонян Игорь, заведующий кафедрой урологии ХМАПО на базе кафедры урологии поликлиники «Доктор Алекс», ул. Воробьева, 4, 61057, Харьков, Украина.

Иванов Дмитрий, коммунальное предприятие Киевского областного совета «Киевская областная клиническая больница», ул. Багговутовская, 1, 04107, Киев, Украина.

Костиненко Татьяна, Центр нефрологии и диализа, Николаевская областная клиническая больница, ул. Киевская, 1, 54058, Николаев, Украина.

Мартынюк Лилия, кафедра нефрологии Тернопольского медицинского университета, Тернопольская областная клиническая больница, ул. Клиническая, 1, 46002, Тернополь, Украина.

Люлько Алексей, заведующий кафедрой урологии Запорожской медицинской академии последипломного образования (ЗМАПО), урологический кабинет Запорожской областной клинической больницы, ул. Ореховское шоссе, 10, 69600, Запорожье, Украина.

Костев Федор, заведующий кафедрой урологии/нефрологии Одесского государственного медицинского университета, урологический отдел № 1/№ 2, больница № 10, ул. Малиновского, 61, 65074, Одесса, Украина.

Мы выражаем признательность контрактно-исследовательской организации «Харрисон клиникал рисерч» за огромный вклад в разработку проекта.

Мы благодарим Jorg Michael Schierholz, Штарнберг, Германия, за его поддержку в медицинских и научных вопросах, а также неоценимые комментарии в процессе подготовки рукописи.

Мы очень благодарны Christine Neubauer, Martina Holler, Mirjam Rittmeyer, Patrick Dubovy, Hubert Steindl, «Бионорика СЕ», Ноймаркт, Германия, за расширенную поддержку в проведении исследования и успехе рукописи.

Учреждения

¹Киевская областная клиническая больница, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1

²Бионорика СЕ, Кершенштейнер, 11-15, 92318, Ноймаркт, Германия

³Прелат-Отто-Мюллер-Плац 2, 50670, Кельн, Германия

⁴Центр нефрологии и диализа, Николаевская областная больница, ул. Киевская, 11, 54058, Николаев, Украина

⁵Тернопольская областная клиническая больница, ул. Клиническая, 1, 46002, Тернополь, Украина

⁶Институт нефрологии НАМН Украины, ул. Дегтяревская, 17-В. 04050, Киев, Украина

⁷Карл-Бикледер Штрассе 44с, 94315, г. Штраубинг, Германия

Список літератури

1. Little P., Moore M.V., Turner S., Rumsby K., Warner G., Lowes J.A. et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial // *BMJ*. — 2010. — № 340. — P. 199. — Doi:10.1136/bmj.c199.
2. Dingermann T., Loew D. *Urologika // Phytopharmakologie*. — Stuttgart. Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2003. — P. 250-258.
3. Wagenlehner F.M.E., Weidner W., Naber K.G. An update on uncomplicated urinary tract infections in women // *Current Opinion in Urology*. — 2009. — № 19. — P. 368-74.
4. S3 Guideline (S3 Leitlinie) AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten.
5. Scottish intercollegiate Guidelines network (SIGN) management of suspected urinary tract infections in adult // *A national clinical guideline, SIGN Publication*. — 2006. — № 88.
6. Bleidorn J., Gagyor I., Kochen M.M., Wegscheider K., Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? — Results of a randomized controlled pilot trial // *BMC Medicine*. — 2010. — № 8. — P. 30.
7. Ferry S.A., Holm S.E., Sienlund H., Lundholm R., Monsen T.J. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study // *Scand. J. Inf. Dis.* — 2004. — № 36. — P. 296-301.
8. Jolleys J.V. The reported incidence of urinary symptoms in women in one rural general practise // *Brit. J. Gen. Pract.* — 1990. — № 40. — P. 335-7.
9. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in eastern europe and central asia // *Research and reports in Urology*. — 2013. — № 5. — P. 39-46.
10. EMEA, HMPC. Community herbal monograph on *Centaurium erythraea* rafn, herba. EMEA/HMPC/105536/2008, 12 March 2009.
11. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCAP), *Centaurii herba (Centaurium herb) // ESCOP Monographs. 2nd ed.* — Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 2003. — P. 70-73.
12. Blaschek W., Ebel S., Hackenthal E., Holzgrabe U., Keller K., Reichling J., Schulz V. *Centaurium // Hager Handbuch. 6th ed.* — Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2007 — P. 159-168.
13. Claisse R. *Drogues de la Pharmacopoeie traditionnelle de la region de Rabat-Sale // Plantes medicinales et phytotherapie*. — 1989. — T. XXIII, № 4. — P. 315-331.
14. Fournier. *Centauree Jaune // Le livre des Plantes Medicinales et Veneneuses de France*. — 1947. — P. 324-327.
15. German Commission E monograph for *Levistici radix // Bundesanzeiger*. — 1 June 1990. — № 101.
16. Willuhn G. *Levistici radix, Liebstockelwurz / Ed. by Wichtl M. // Teedrogen. 4th ed.* — Stuttgart. Wiss. Verlagsgesellschaft, 2002. — P. 335-337.
17. EMA, HMPC. Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis L., folium*. EMA/HMPC/13633/2009, 15 July 2010.
18. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCAP), *Rosmarini folium (Rosemary leaf) // ESCOP Monographs. 2nd ed.* — Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 2003. — P. 429-436.
19. British Herbal Medicines Association. *Rosmarinus. // British Pharmacopoeia*. — 1983. — P. 180-181.
20. Fluck. *Romarin // Petit Guide panoramique des Herbes Medicinales*. — 1973. — P. 124.
21. Christaensen T.C., De Meyere M., Verschraegen G., Peersmann W., Heytens S., De Maeseneer J.M. Randomized controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women // *Brit. J. Gen. Pract.* — 2002. — № 52. — P. 729-43.
22. Rubin R.H., Beam Jr T.R., Stamm W.E. An Approach to Evaluating Antibacterial Agents in the Treatment of Urinary Tract Infection // *Clin. Infect. Dis.* — 1992. — № 14. — S246-51.
23. Malterud K., Baerheim A. Peeing Barbed Wire. Symptom Experiences in Women With Lower Urinary Tract Infection // *Scand. J. Prim. Health Care*. — 1999. — № 17. — P. 49-53.
24. Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K., Rafailidis P.I. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a metaanalysis of randomized controlled trials // *J. Infect.* — 2009. — № 58(2). — P. 91-102.
25. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women // *NEJM*. — 2003. — № 349(3). — P. 259-266.
26. Cai T., Mazzoli S., Mondaini N., Meacci F., Nesi G., Delia C. et al. The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat? // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — № 55(6). — P. 771-7.
27. Foo L.Y., Lu Y., Howell A.B., Vorsa N. A-type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated E.coli // *J. Nat. Prod.* — 2000. — № 63. — P. 1225-1228.
28. Kontiokari T., Sundquist K., Nuutinen M., Pokka T., Koskela M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women // *BMJ*. — 2001. — № 322. — P. 1571.
29. Bent S., Nallamothu B.K., Simel D.L., Fihn S.D., Saint S. Does these women have an acute uncomplicated UTI? // *JAMA*. — 2002. — № 287. — P. 2701-10.
30. Brenneis C., Kunstle G., Haunschild J. Spasmolytic activity of Canephron® N on the contractility of rat and human isolated urinary bladder. — Abstract 2012, 13th International Congress of the Society for Eihnoparmacology.
31. Kunstle G., Brenneis C., Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. — Abstract 2013, 28th European Association of Urology Congress (poster presentation). Poster No. 671, Session 55: From bench to bedside in pain and OAB.

Вперше опубліковано в журналі
Clinical Phytoscience. — 2015. — № 1(7) ■

Іванов Д.¹, Абрамов-Соммаріва Д.², Моріц К.², Ескеттер Г.³, Костиненко Т.⁴, Мартинюк Л.⁵, Колесник Н.⁶, Курт Г. Набер⁷

¹Київська обласна клінічна лікарня

²«Біонорика», м. Ноймаркт, Німеччина

³Кельн, Німеччина

⁴Центр нефрології та діалізу, Миколаївська обласна лікарня

⁵Тернопільська обласна клінічна лікарня

⁶Інститут нефрології НАМН України, м. Київ

⁷Штраубінг, Німеччина

ВІДКРИТЕ НЕКОНТРОЛЬОВАНЕ БАГАТОЦЕНТРОВЕ ІНТЕРВЕНЦІЙНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ КАНЕФРОНУ® Н У ЛІКУВАННІ НЕУСКЛАДНЕНИХ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Резюме. Обґрунтування. Незважаючи на зростання поширеності резистентності бактерій до антибіотиків і можливих небажаних реакцій (НР), при неускладнених інфекціях нижніх відділів сечових шляхів (НІСШ), як правило, застосовують антибіотики. Канефрон® Н, рослинний лікарський препарат,

був досліджений на предмет його безпеки та ефективності у жінок з НІСШ.

Методи дослідження. Відкрите нерандомізоване багатоцентрове клінічне дослідження за участю 125 пацієнток європейської раси, які страждають від НІСШ, зі значенням сумарного

показника, що враховує тяжкість дизурії, частоту сечовипускання і невідкладних позивів до сечовипускання (кожен симптом оцінювався за шкалою від 0 до 4), не менше ніж 6. Пацієнтки отримували 3 × 2 драже препарату Канефрон® Н протягом 7 днів. Оцінку симптомів самі пацієнтки проводили щодня, дослідник — на день 0, 7 і 37. Первинна кінцева точка — частота НР в ході лікування. Вторинні кінцеві точки — досягнення клінічноговилікування (вираженість основних симптомів не перевищує 1, тобто слабо виражені) на 7-й день, тяжкість симптомів нІСШ на 7-й і 37-й дні, виникнення необхідності лікування антибіотиками до 7-го дня, тривалість симптомів нІСШ і число ранніх рецидивів. Зміни лабораторних даних (аналіз сечі за допомогою тест-смужок; аналіз крові і сечі в центральній лабораторії) аналізували описовим методом. Потім проводилися post hoc аналізи отриманих результатів.

Результати. Жодна з 19 НР, зареєстрованих в ході дослідження, не мала відношення до препарату і не характеризувалася як серйозна. Частота позитивної відповіді на лікування становила 71,2 % на день 7 і 85,6 % на день 37 (серед усіх

пацієнтів, включених у дослідження, n = 125) зі значним поліпшенням стану (значуще зниження вираженості всіх симптомів: p < 0,001 для кожного). Лише 2,4 % пацієнток потрібні були антибіотики під час лікування, і в жодній пацієнтки не зазначалися рецидиви до дня 37. Середні зміни в основних симптомах на день 7 і 37 порівняно з днем 0 становили: -1,9/-2,3 (дизурія); -1,8/-2,4 (частота); -1,6/-1,9 (невідкладні позиви). Симптоматичне поліпшення супроводжувалося зниженням вмісту нітритів, лейкоцитів і еритроцитів з дня 0 по день 7 і 37.

Висновки. Дане дослідження підтвердило безпеку і можливість ефективного застосування терапії без призначення антибіотиків з використанням препарату Канефрон® Н і служить обґрунтуванням для проведення великомасштабного контрольованого клінічного дослідження.

Регістрація дослідження: Eudra CT № 2011-000838-11. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01478620.

Ключові слова: Канефрон® Н, неускладнені інфекції сечових шляхів, рослинний препарат, клінічне дослідження, безпека, ефективність.

Ivanov D.¹, Abramov-Sommariva D.², Moritz K.², Eskötter H.³, Kostynenko T.⁴, Martyniuk L.⁵, Kolesnik N.⁶, Kurt G. Naber⁷

¹Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

²Bionorica, Neumarkt, Germany

³Cologne, Germany

⁴Centre of Nephrology and Dialysis, Mykolaiv Regional Hospital, Mykolaiv, Ukraine

⁵Ternopil Regional Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

⁶Institute of Nephrology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁷Straubing, Germany

AN OPEN LABEL, NON-CONTROLLED, MULTICENTRE, INTERVENTIONAL TRIAL TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CANEPHRON® N IN THE MANAGEMENT OF UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Summary. Background. Despite of increasing prevalence of bacterial resistance to antibiotics and possible adverse drug reactions (ADRs), uncomplicated lower urinary tract infections (uUTIs) are usually treated with antibiotics. Canephron® N, a herbal medicinal product, was now investigated for safety and efficacy in women suffering from uUTI.

Methods of research. In an open-label, non-randomized, multicentre clinical trial 125 Caucasian female patients suffering from uUTI with a sum score of at least 6 for the symptoms dysuria, frequency and urgency (each rated 0–4) were enrolled. Patients were treated with 3 × 2 tablets Canephron® N for seven days. Symptom assessment was performed by the patient on a daily basis and by the investigator at day 0, day 7, day 37. Primary endpoint was the incidence of ADRs during the treatment. Secondary endpoints were clinical cure (none of the main symptoms scored as worse than mild (1)) on day 7, severity of uUTI symptoms on day 7 and day 37, patients requiring antibiotic treatment until day 7, duration of uUTI symptoms and patients with early recurrence. Changes in safety data (dipstick analysis of urine; analysis of blood and urine in

a central laboratory) were analysed descriptively. Further post hoc analyses were performed.

Results. None of 19 adverse events within the study period was considered as drug-related or serious. The responder rate was 71.2 % on day 7 and 85.6 % on day 37 (full analysis set, N = 125) with a significant improvement of all symptoms (all: p < 0.001). Only 2.4 % of patients required antibiotics during the treatment period and none of the patients met the definition of recurrence until day 37. The mean changes of the main symptoms on day 7 and day 37 compared to day 0 were: -1.9/-2.3 (dysuria); -1.8/-2.4 (frequency); -1.6/-1.9 (urgency). Symptomatic improvement was accompanied by decreased nitrite, leukocytes as well as erythrocyte levels from day 0 to day 7 and day 37.

Conclusions. This trial emphasises the safe usage and efficacious opportunity of a non-antibiotic therapy approach with Canephron® N and fully justifies a large-scale controlled clinical trial.

Trial registration: Eudra CT nr. 2011-000838-11. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01478620.

Key words: Canephron® N, uncomplicated urinary tract infections, herbal drug, clinical trial, safety, efficacy.

УДК 616.611-002-036-091.8



ДЯДИК О.О.¹, НЕКРАСОВА Л.Г.¹, ТАРАН О.І.³, СІРОШТАНОВА І.О.², КОМІНКО Л.В.²

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

²Центральна патологоанатомічна лабораторія МО України, м. Київ

³Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

ГОСТРИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ КАРТИНИ (ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Резюме. Наведено клінічний випадок з особливостями морфологічної картини гострого гломерулонефриту, що перебігав на фоні попередньо існуючої патології канальцевого апарату нирок — мікрополікістозу некласифікованого. Хворому Х., 20 років, була проведена патогенетична терапія гострого гломерулонефриту глюкокортикоїдами та цитостатиками. Однак, незважаючи на застосовані терапевтичні засоби, симптоми гломерулонефриту продовжували наростати, розвинувся нефротичний синдром, що призвело до критичної втрати білків плазми крові, розладів коагуляції у вигляді ДВЗ-синдрому та подальшого приєднання уремії. Імовірно, резистентність до лікування пов'язана з попередньо існуючою патологією канальців нирок, функція яких була скомпрометована, та, можливо, генетично детермінованою резистентністю до патогенетичної терапії.

Ключові слова: гострий гломерулонефрит, патоморфологічна діагностика, полікістоз нирок.

Вступ

Гострий постінфекційний гломерулонефрит (ГПГН) — гостре двобічне імуніопосередковане запалення нирок із переважним ураженням клубочків і залученням у патологічний процес інших ниркових структур. ГПГН характеризується поліетіологічністю. Згідно із сучасним уявленням, у більшості випадків ГПГН розвивається після стрептококової інфекції [1, 2]. Пошук антигенів збудника ГПГН, що спричиняють каскад імунних реакцій з пошкодженням базальної мембрани клубочка, триває. На сьогодні виділяють два основні бактеріальні антигени, відповідальні за розвиток ГПГН: нефритичний штамасоційований протеїн (nephritis strain-associated protein, NSAP) та нефритасоційований рецептор плазміну (nephritis-associated plasmin receptor, NAPlr). ГПГН проявляється нефритичним синдромом, що виникає через 1–3 тижні після епізоду інфекційного за-

хворювання, що має легкий перебіг і часто минає до початку проявів ГПГН [3, 4]. Гострий нефритичний синдром у більшості пацієнтів зникає на тлі адекватної патогенетичної та симптоматичної терапії (відновлення об'єму циркулюючої крові, корекція колоїдно-осмотичного тиску крові, покращання ниркового кровообігу, адекватні дози сечогінних препаратів з урахуванням ниркових функцій). У невеликого відсотка пацієнтів симптоми ГПГН тривають значно довше або персистують на фоні дисфункції нирок, яка проявляється гематурією та протеїнурією. Найменший відсоток становлять ті пацієнти, у яких перебіг ГПГН

© Дядик О.О., Некрасова Л.Г., Таран О.І.,
Сіроштанова І.О., Комінко Л.В., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

закінчився хронічною нирковою недостатністю [1–3].

Полікістоз нирок — гетерогенна група генетично детермінованих захворювань нирок, що проявляються кістозним переродженням їх паренхіми. Їх розвиток пов'язаний з мутацією генів, що кодують білки, які входять до складу первинних війок/базальних тілець/центросом. Увесь описаний комплекс відіграє важливу роль у механорецепції, русі кальцію в клітину, hedgehog- та Wnt-сигнальних шляхах і диференціації полюсів клітини. Спільним для циліопатій є підвищення проліферації кістозного епітелію, зміна полярності кістозного епітелію з порушенням локалізації рецепторів і білків-транспортів та порушені взаємодії клітин між собою і міжклітинним матриксом [5].

У наведеному випадку ГПГН характеризувався резистентністю до глюкокортикоїдної та цитостатичної терапії та, за даними морфологічного дослідження, перебігав на фоні вродженої патології нирок — мікрополікістозу.

Опис випадку. Хворий Х., 20 років, при надходженні скаржився на набряк обличчя, нижніх кінцівок, зниження апетиту, збільшення живота в об'ємі, відчуття переповнення в животі, послаблення випорожнень до 2–3 р/добу, виражену загальну слабкість, втому, виснажливість, задишку при фізичному навантаженні, періодичні печію та дискомфорт в епігастрії, головний біль, запаморочення на тлі підвищення АТ. З анамнезу: вважає себе хворим з 11 грудня 2014 р., коли під час лікування в лазареті в/ч з приводу гострого гаймориту відмітив появу набряків обличчя та кінцівок, в аналізах сечі було вперше виявлено невелику протеїнурію. 02.01.2015 р. консультований нефрологом, з 05.01.2015 р. по 15.01.2015 р. — стаціо-

нарне лікування в клініці нефрології ГВМКЦ, де діагностовано ГПГН з нефротичним синдромом (НС), вузловий зоб і тиреотоксикоз легкого ступеня. До того часу в аналізах крові спостерігалось поглиблення гіпо-, диспротеїнемії. При ЕхоКГ виявлено пролапс стулок мітрального та трикуспідального клапанів, ознаки перикардиту, у зв'язку з чим консультований ревматологом. Незважаючи на симптоматичну терапію, що проводилась, збільшувались набряки, задишка, слабкість, в аналізі крові — поглиблення гіпо-, диспротеїнемії, зростання азотемії. 23.01.2015 р. проведено біопсію нирки. При мікроскопічному дослідженні встановлено: частина клубочків збільшена в розмірі, деякі різко повнокровні, у клубочках нерівномірно, переважно помірно виражена дифузна проліферація мезангіальних клітин (МК), вогнищевий набряк ендотеліальних клітин, інфільтрація, у тому числі й у просвіті багатьох капілярних петель, моноцитами, поліморфно-ядерними лейкоцитами; у деяких капілярних петлях — сладжовані еритроцити, невеликі вогнища фібриноідного некрозу, капілярні петлі переважно тонкі, частина їх потовщена за рахунок ділянок фібриноідного некрозу, слабо виражене збільшення мезангіального матриксу (рис. 1); у 7 клубочках точкові зрощення периферичних капілярних петель із капсулою Боумена, у 3 — мінімально виражена проліферація епітелію капсули Боумена, вогнищеві, нерівномірно виражені, переважно незначні потовщення базальної мембрани капсули Боумена. У каналцях — різко виражені дистрофічні зміни (за типом зернистої, вакуольної, включаючи балонну й гіаліново-крапельну дистрофію), некроз великих груп клітин епітелію, вогнища пінистих клітин; частина каналців значно нерівномірно розширена, у просвіті каналців — білкові

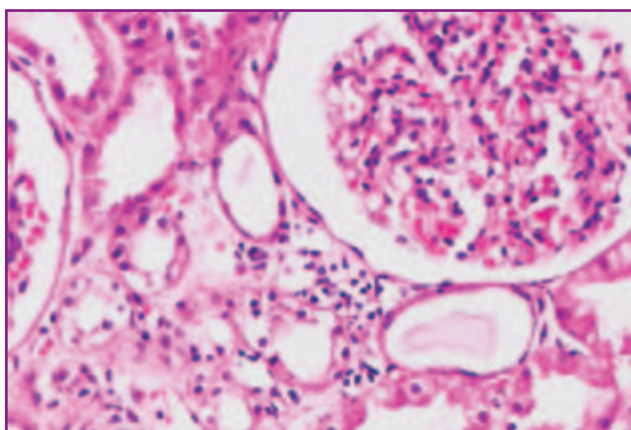


Рисунок 1. Хворий Х., 20 р. Клубочок збільшений у розмірі, з нерівномірною помірно дифузною проліферацією МК, вогнищевий набряк ендотеліальних клітин, інфільтрація моноцитами, поліморфно-ядерними лейкоцитами, сладжовані еритроцити, ділянки фібриноїдного некрозу, дистрофічні зміни в каналцях. Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 200$

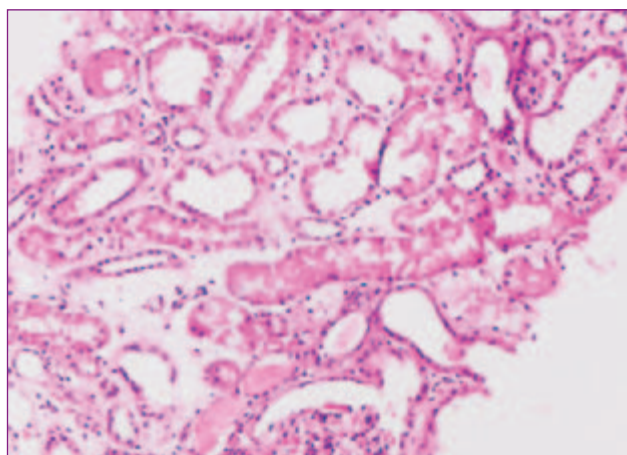


Рисунок 2. Хворий Х., 20 р. У каналцях різко виражені дистрофічні зміни, некроз великих груп клітин епітелію, вогнища пінистих клітин; частина каналців нерівномірно значно розширена, у просвіті каналців — білкові маси, злуцнені клітини. Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 100$

маси, злучені клітини, у поодиноких канальцях — гемінові циліндри (рис. 2); у стромі — набряк, перитубулярно, перигломерулярно-лімфогістіоцитарна, з домішкою моноцитів інфільтрація, у деяких ділянках поодинокі поліморфно-ядерні лейкоцити, невеликі вогнища розволокнення стромі з ділянками фібриноїдних змін; у деяких судинах дрібного калібру потовщення стінки за рахунок фібриноїдних змін, у поодиноких судинах — лімфоцитарна інфільтрація, у судині середнього калібру — ознаки спазму. **Імуногістохімічне дослідження: IgA:** у клубочках — вогнищеві гранулярні мезангіальні депозити, в ендотелії капілярів депозити, у стромі між канальцями, в епітелії канальців помірні та виражені депозити. **IgG:** у клубочках вогнищеві дрібні гранулярні дифузні депозити у мезангії, у ендотелії деяких капілярних петель, вогнищеві субепітеліальні депозити, у стромі проміж канальцями, у перитубулярних капілярах слабкі депозити, у частині пошкоджених канальців у вигляді зернистості помірні та слабкі депозити. **IgM:** у клубочках вогнищеві гранулярні помірні депозити в мезангії, в ендотелії капілярних петель, у стромі між канальцями. **C3:** у клубочках вогнищеві гранулярні помірні субепітеліальні депозити, депозити в стромі між канальцями, багато виражених депозитів у пошкоджених канальцях у вигляді зернистості.

Висновок: гострий постінфекційний гломеруло-нефрит із вираженим тубулярним і помірним інтерстиціальним компонентом.

Ураховуючи швидке прогресування захворювання, результати нефробиопсії, прийнято рішення про проведення патогенетичної терапії — пульс-терапії солу-медролом (3 г на курс) з подальшим переведенням на пероральний прийом преднізолону та пульс-терапії циклофосфаном. Після отримання письмової згоди пацієнта з 27.01.2015 р. розпочато пульс-терапію, перше введення солу-медролу пацієнт переніс відносно задовільно, однак через 2 доби на фоні розвитку олігурії та появи резистентності до терапії петльовими діуретиками збільшились набряки, задишка, зросли показники азотемії, через що хворому виконано перше введення ендоксану. Для запобігання гіповолемічному шоку пацієнту виконувалися інфузії 10% альбуміну. Після стабілізації стану та відновлення діурезу хворому було продовжено патогенетичну та симптоматичну терапію.

Незважаючи на проведення комплексної патогенетичної та симптоматичної терапії, стан хворого залишався тяжким, без суттєвої позитивної динаміки: зберігалися виражені периферичні набряки, у біохімічних аналізах крові — гіпротейнемія, гіпоальбумінемія, зберігався критично низький рівень альбуміну. При дослідженні сечі визначалась масивна протеїнурія до 34,4 г/добу. Унаслідок вираженості гіпо- й диспротейнемії плазмаферез не проводився.

Ураховуючи неефективність кортикостероїдної терапії, з 29.01.2015 р. продовжено комбіновану патогенетичну терапію циклофосфаном та метилпреднізолоном у дозах для лікування швидкопрогресуючого гломеруло-нефриту. На тлі терапії, що проводилась, з'явилися ознаки кандидозу, у зв'язку з чим хворий отримував протигрибкові препарати. На тлі патогенетичної терапії вдалося зменшити вираженість периферичних та порожнинних набряків, однак зберігався нефротичний синдром зі значною гіпо- і диспротейнемією, масивною протеїнурією, приєдналася гіперурикемія. Стан хворого залишався тяжким та нестабільним.

З 17.02.2015 р. у хворого розвинувся гострий пристінковий тромбоз внутрішньої яремної вени справа, підключичної та плечової вен правої верхньої кінцівки. Консультований судинним хірургом, розпочато терапію діофланом та низькомолекулярним гепарином (НМГ) у терапевтичних дозах. З 24.02.2015 р. у хворого з'явилася рецидивуюча носова кровотеча, що змусило зменшити дозу НМГ. Одночасно відмічено розвиток дрібнокрапчастої геморагічної висипки на шкірі нижніх кінцівок та анемію. О 16 год 50 хв 01.03.2015 р. у хворого погіршився загальний стан, відмічено різке наростання задишки, розвинулися артеріальна гіпотензія та значна тахікардія (140 ударів за 1 хв); після проведення невідкладної терапії досягнута відносна нетривала стабілізація стану. Незважаючи на проведені заходи інтенсивної терапії, о 17 год 45 хв відмічено повторне різке погіршення стану з наростанням дихальної недостатності (ЧДР 40 за 1 хв), артеріальною гіпотензією (зниження АТ до 50/20 мм рт.ст.). В ургентному порядку виконана інтубація трахеї, хворого переведено на ШВЛ. На ЕКГ та на кардіомоніторі — синусова тахікардія з ЧСС 140 за 1 хв з переходом в асистолію, у зв'язку з чим були негайно розпочаті реанімаційні заходи (закритий масаж серця, повторні введення адреналіну та атропіну кожні 5 хв), які проводилися в повному обсязі, на тлі чого відмічалася короткочасна поява ідіоventрикулярного ритму. Незважаючи на реанімаційні заходи, о 18 год 20 хв розвинулась стійка асистолія. Подальші реанімаційні заходи успіху не мали.

На розтині: шкірні покриви тулуба, верхніх кінцівок сіруватого кольору, набряклі, з наявністю множинних дрібнокрапчастих крововиливів. Листки перикарду, плеври, очеревини гладкі, блискучі, з наявністю множинних дрібнокрапчастих та плямистих крововиливів. У перикарді близько 100 мл світло-жовтої прозорої рідини. У правій плевральній порожнині 600 мл, у лівій — 1000 мл, у черевній порожнині — до 1000 мл прозорої світло-жовтої рідини. У правій підключичній вені визначається флотуючий тромб довжиною 25 мм, у правій стегновій вені визначаються дрібні тромботичні маси. Серце масою 310 г, розмірами 14,4 × 10,5 × 8,5 см, товщина міокарда стінки пра-

вого шлуночка 0,3 см, лівого — 1,4 см. Міокард на розрізі тьмяний, червоно-коричневого кольору. Клапани серця гладкі, тонкі, напівпрозорі, еластичні. Інтима вінцевих артерій сірувато-жовта. Інтима аорти, ниркових артерій, артерій нижніх кінцівок жовто-сіра, гладка. Легені рожевого кольору, виповнюють плевральні порожнини, з гладкою поверхнею, наявністю дрібнокрапчастих крововиливів. Субплеврально визначаються множинні червоні осередки трикутної форми, основою повернуті до плеври, з поверхні розтинів тканини легень стікає рожева піниста рідина. Слизова оболонка стравоходу синюшно-сірого кольору з дрібнокрападчастими крововиливами. На слизовій оболонці в середній та нижній третині шлунка відмічаються гострі ерозії. Печінка масою 1600 г, розміри 24 × 13 × 10 см, з гладкою поверхнею, щільної консистенції, тканина її на розрізі повнокровна, червоно-коричневого ко-

льору. Надниркові залози листоподібної форми, кірковий шар жовтого кольору, мозковий шар білувато-сірий, шари надниркових залоз стоншені. Нирки бобоподібної форми, права нирка розміром 12 × 6 × 3 см, масою 175 г, ліва — 13 × 6 × 3 см, масою 185 г; фіброзна капсула з обох нирок знімається легко, поверхня гладка. Паранефральна клітковина набрякла, навколо лівої нирки визначається вогнище крововиливу, буруватого кольору (місце пункції). Тканина обох нирок набрякла, на розрізі рожево-червоного кольору, межа між кірковим та мозковим шаром слабо виражена. Слизова оболонка ниркових мисок та сечоводів сірого кольору, гладка. Щитоподібна залоза дещо збільшена, права частка розмірами 20 × 22 × 50 мм, з наявністю двох вузлів діаметром 8 та 4 мм, ліва частка розмірами 20 × 21 × 50 мм з наявністю множинних вузликів діаметром близько 5 мм; на розрізі тканина червоного кольору з дрібнозернистою

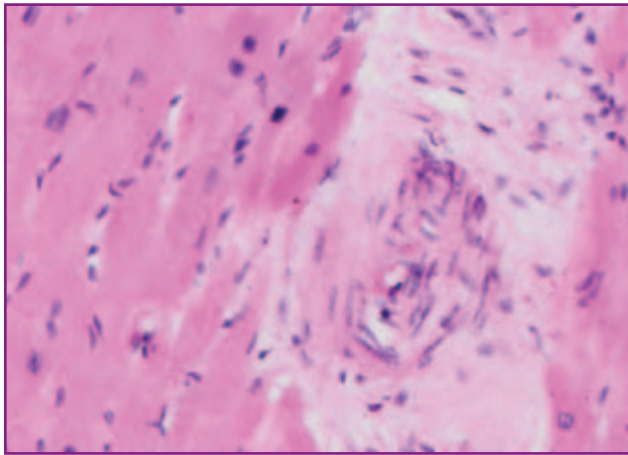


Рисунок 3. Хворий Х., 20 р. Виражена гіпертрофія та дистрофія кардіоміоцитів, розростання сполучної тканини периваскулярно, потовщення стінки внутрішньосерцевих судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 100

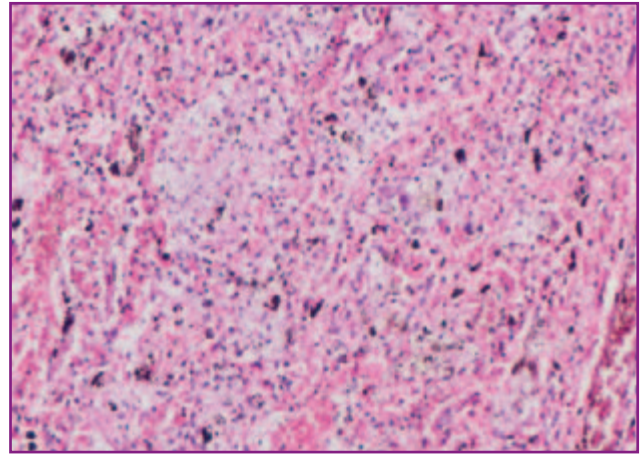


Рисунок 4. Хворий Х., 20 р. У легені ділянки некрозу альвеол, у просвіті еритроцити, лейкоцити, плазмоцити, гемосидерин, вогнища інтерстиційної пневмонії з ознаками карніфікації. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 100

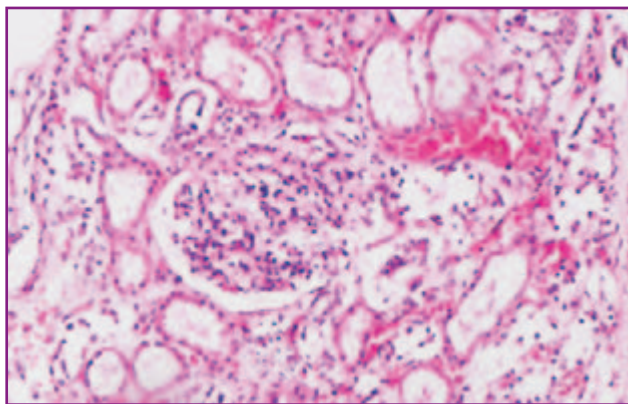


Рисунок 5. Хворий Х., 20 р. Клубочок із клітинним півмісяцем, у канальцях — різкі дистрофічні зміни, частина канальців розширена з ознаками субатрофії та атрофії. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 100

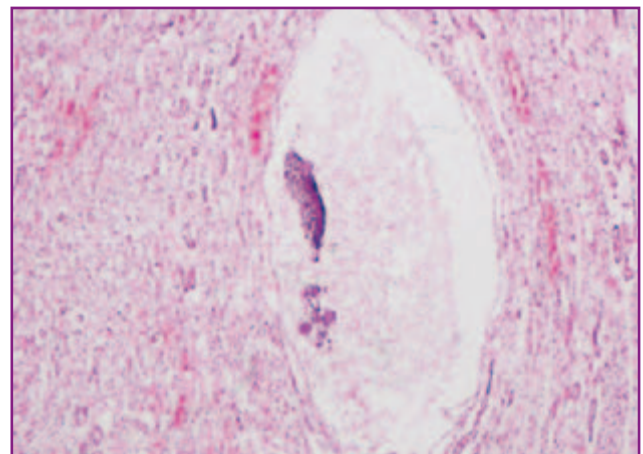


Рисунок 6. Хворий Х., 20 р. Кістозно розширені канальці в мозковому шарі. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 100

поверхнею. Тимус звичайних розмірів, має вигляд жирової тканини. Селезінка масою 170 г, на розрізі темно-вишневого кольору, без зішкребу пульпи. Периферичні лімфатичні вузли й лімфатичні вузли черевної й грудної порожнин не збільшені.

Дані гістологічного дослідження. У серці — набряк, виражена гіпертрофія та дистрофія кардіоміоцитів, вогнища розростання сполучної тканини різного ступеня зрілості, у тому числі й периваскулярно, стінки внутрішньосерцевих судин потовщені, повнокровні (рис. 3). У легенях — набряк, повнокров'я судин зі стазами, сладжами еритроцитів, в окремих судинах тромби з еритроцитів та лейкоцитів, ділянки некрозу стінки альвеол, у просвіті яких еритроцити, лейкоцити, плазмодити, гемосидерин, вогнища інтерстиційної пневмонії з ознаками карніфікації (рис. 4). Нирки: частина клубочків збільшена в розмірах, деякі різко повнокровні, відмічається також помірно виражена проліферація мезангіальних клітин, вогнищеве набухання ендотеліальних клітин із ділянками фібриноїдного некрозу, зустрічаються клітинні півмісяці, у каналцях — різкі дистрофічні зміни (за типом зернистої, вакуольної, гіаліново-крапельної дистрофії) з утворенням множинних кістозних порожнин, у тому числі й мозковому шарі, некроз клітин епітелію, ділянки субатрофії та атрофії розширених каналців; у просвіті каналців — білкові маси, злушені клітини (рис. 5, 6), у стромі набряк, помірна лімфоцитіоцитарна інфільтрація.

Ураховуючи дані клінічного, лабораторного, морфологічного дослідження був виставлений заключний патологоанатомічний діагноз.

Патологоанатомічний діагноз

Основне захворювання. Гострий гломерулонефрит (нефробіопсія від 23.01.2015 р.) із розвитком екстракапілярного компонента.

Фонове захворювання. Мікрополікістоз обох нирок (за даними гістологічного дослідження).

Ускладнення. Уремія: двобічний гідроторакс (ліворуч — 1000 мл, праворуч — 600 мл), виражені дистрофічні зміни внутрішніх органів. ДВЗ-синдром: множинні дрібнокрапчасті та плямисті крововиливи у слизових оболонках, шкірі, легенях, плеврі, очеревині. Флотуючий тромб правої підключичної вени. Тромбоз правої стегнової вени. Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії: множинні червоні інфаркти обох легень. Гострі ерозії шлунка. Набряк легень.

В аналізованому випадку хворого Х., 20 років, основним захворюванням був гострий гломерулонефрит, який перебігав на фоні мікрополікістозу обох нирок. На підставі прижиттєвого морфологічного дослідження нирки було діагностовано гострий гломерулонефрит із вираженим тубулярним компонентом і помірно вираженим інтерстиціальним компонентом. За даними клініко-лабораторного дослідження, в даного

хворого розвинулася ниркова недостатність на тлі тяжкого НС з критичною втратою білків плазми, що і стало головною патогенетичною ланкою в розвитку подальших порушень. Провідну роль у виникненні тромботичних ускладнень відіграє гіпоальбумінемія, яка на тлі гіперфібриногенемії, гіповолемії та гіперліпідемії патологічно зв'язує арахідонову кислоту, сприяє утворенню тромбоксану А₂, що стимулює агрегацію тромбоцитів. НС призвів до зниження функціонального стану нирок та розвитку ДВЗ-синдрому. Тромбози, які виникли, були наслідком порушення гомеостазу: активація механізмів коагуляції й пригнічення протизгортаючих механізмів, надмірна антикоагулянтна активність комплексів гепарину з тромбогенними білками призводить до геморагій, а її зниження — до тромбоемболічних ускладнень [3].

Ураховуючи дані клінічного перебігу, прижиттєвого та аутопсійного морфологічного дослідження, можна припустити, що в цього хворого мав місце подвійний механізм конверсії плазміногену в плазмін: спочатку за рахунок взаємодії антигенів (можливо, стрептококових білків) із плазміногеном, який за участю металопротеїназ сприяв деструкції гломерулярної базальної мембрани. У подальшому через надмірне утворення тромбіну при ДВЗ-синдромі, що зумовив утворення плазміну, посилилась деструкція базальної мембрани клубочків, з одного боку, та з іншого — фібриноліз, кровотечі та шок змішаного генезу.

Описані головні патогенетичні чинники (гіпопротеїнемія та гіперазотемія) були наслідком саме ураження гломерулярного фільтра. Однак вони перебігали на фоні попередньо існуючого асимптоматичного патологічного процесу каналцевої системи — мікрополікістозу нирок, функція якої була скомпрометованою та недостатньою. Захворювання в даного хворого було резистентним до патогенетичної терапії кортикостероїдами та циклофосфаном. Найімовірніше, резистентність була спричинена рідкісним генетично детермінованим синдромом резистентності до глюкокортикоїдів [2, 9]. З іншого боку, така резистентність до патогенетичної терапії могла бути обумовлена наявністю патології каналцевого апарату — мікрополікістозу нирок [5, 8, 9].

Таким чином, комплекс край негативних клінічних (тяжкий НС, коагулопатія споживання — ДВЗ-синдром, резистентність до кортикостероїдів та цитостатиків) і морфологічних (поява екстракапілярного компонента у вигляді півмісяців, мікрополікістоз нирок) змін обумовив тяжкий перебіг та несприятливий прогноз захворювання.

Список літератури

1. Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. Гемостаз при хронической болезни почек. Миниобзор // Со-

временные проблемы науки и образования. — 2010. — № 4. — С. 36-42.

2. Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядька, Е.А. Дядьк. — К.: Четверта хвиля, 2011. — С. 106-118, 452-476.

3. Сократов Н.В. Открытие новой биологической закономерности патогенеза нарушений системы гемостаза при заболеваниях почек // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 2. — С. 77-80.

4. Atypical post-infectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement / Sanjeev S., F.C. Fervenza, Yuzhou Zhang, Ladan Zand, N.C. Meyer, Nicolò Borsa, S.H. Nasr, and R.J.H. Smith // *Kidney Int.* — 2013 February. — 83 (2). — P. 293-299.

5. Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — С. 280-295.

6. The association of polymorphonuclears with humps in acute postinfectious glomerulonephritis / Mandache E., Penescu M.N. // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 2012. — 53 (3). — P. 629-633.

7. *Diagnostic Atlas of Renal Pathology* / A.B. Fogo, M. Kashgarian. — 2nd ed. — Elsevier, 2012. — P. 115-127.

8. *Heptinstall's Pathology of the Kidney* / Ed. by J.C. Jennette, J.L. Olson, F.G. S.V.D. D'Agati. — 7th ed. — Wolter Kluwer, 2014. — Vol. 1 — P. 273-279.

9. Van Rossum E.F.C., Lamberts S.W.J. Glucocorticoid resistance syndrome: a diagnostic and therapeutic approach // *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* — 2006. — Vol. 20, № 4. — P. 611-626.

Отримано 28.01.16 ■

Дядьк Е.А.¹, Некрасова Л.Г.¹, Таран О.И.³, Сироштанова И.О.², Коминко Л.В.²

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

²Центральная патологоанатомическая лаборатория МО Украины, г. Киев

³Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Diadyk O.O.¹, Nekrasova L.H.¹, Taran O.I.³, Siroshstanova I.O.², Kominko L.V.²

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

²Central Pathoanatomical Laboratory of ME of Ukraine, Kyiv

³National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.P. Shupyk, Kyiv, Ukraine

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ (СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Резюме. Приведен клинический случай с особенностями морфологической картины острого постинфекционного гломерулонефрита, протекающего на фоне патологии канальцевого аппарата почек — микрополикистоза неклассифицированного. Больному Х., 20 лет, была проведена патогенетическая терапия острого постинфекционного гломерулонефрита глюкокортикоидами и цитостатиками. Но, несмотря на примененные терапевтические средства, симптомы гломерулонефрита продолжали нарастать, развился нефротический синдром, что привело к критической потере белка плазмы крови, нарушениям коагуляции в виде ДВС-синдрома и последующего присоединения уремии. Вероятно, резистентность к лечению связана с уже существовавшей патологией канальцев почек, функция которых была скомпрометирована, и, возможно, с генетически детерминированной резистентностью к патогенетической терапии.

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, патоморфологическая диагностика, поликистоз почек.

ACUTE GLOMERULONEPHRITIS: CLINICAL AND PATHOLOGIC FEATURES (CASE REPORT)

Summary. Clinical observation demonstrates the case of acute postinfectious glomerulonephritis with its histopathological features with the preexisting injury of renal tubules — cystic kidney disease of undefined type. The patient Kh., 20 years old, received pathogenetic treatment of acute postinfectious glomerulonephritis by glucocorticoids and cytostatic drugs. Despite the therapy, glomerulonephritis clinical symptoms inexorably progressed, nephrotic syndrome developed, leading to critical loss of plasma proteins, coagulation system disorders like DIC-syndrome, with subsequent alignment of uremia. Presumably, glucocorticoid resistance is related to preexisting tubular injury, characterized by impaired function and, maybe, genetically determined factors, too.

Key words: acute glomerulonephritis, diagnostic histopathology, cystic kidney disease.

Коментарий спеціаліста



Іванова М.Д., к.м.н., асистент кафедри патологічної анатомії НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Подано опис клінічного випадку, який характеризується фатальним перебігом постінфекційного гломерулонефриту. Гостре запалення ниркових клубочків розвинулося на фоні мікрополікістозу нирок неklasифікованого, який певною мірою був морфологічним проявом скомпromетованої функції нирок. Статистика свідчить, що останніми 3 десятиріччями захворюваність на постінфекційний гломерулонефрит у більшості розвинених країн знизилася, однак для країн, що розвиваються, проблема є більш актуальною (на їх території реєструється 456 000 із 472 000 випадків захворювання на рік, 2008). Постінфекційний гломерулонефрит має сприятливий прогноз: 95 % пацієнтів одужують після проходження консервативного лікування, в 1 % випадків захворювання переходить у швидкопрогресуючий (підгострий) гломерулонефрит, 1–2 % випадків гострого гломерулонефриту завершуються переходом у хронічну форму.

Таким чином, описаний клінічний випадок можна охарактеризувати як нетиповий за клінічним перебігом, складний у діагностиці та цікавий у науковому сенсі. Імовірний механізм, задіяний у патогенезі даного захворювання, може стосуватися генетично детермінованої патології альтернативного шляху активації системи комплементу (мутації комплементрегулюючих протеїнів), що призводить до неконтрольованої постійної активації альтернативного шляху комплементу, навіть після завершення дії тригерів. Це обумовлює продовження утворення гломерулярних депозитів та запалення клубочка із затяжним перебігом хвороби, що має назву «атиповий постінфекційний гломерулонефрит». Резистентність до патогенетичної терапії глюкокортикоїдами, описана в даному клінічному випадку, може бути пояснена проявом цієї патології комплементу, що потребує терапії моноклональними антитілами.

УДК 615.01-616.61



МЕЛЬНИК А.А., руководитель проекта
Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм»

ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОГЕНОТИПИРОВАНИЯ И ДОЗИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ В УРОЛОГИИ И НЕФРОЛОГИИ

Медицинская наука в настоящее время овладела многими методами лечения большинства заболеваний человека, а эффективность этих методов основана на доказательствах, так называемой доказательной медицине. Доказательная медицина — это использование результатов лучших клинических исследований для выбора лечения конкретного пациента, что включает в себя объединение научных доказательств с клиническим опытом и ожиданиями пациентов. При этом остается проблема частого развития нежелательных лекарственных реакций, решить которую позволяют персонализированные подходы к терапии, и в частности **фармакогенетика**, которая представляет собой раздел медицинской генетики и фармакологии, изучающий зависимость реакций организма на лекарственные средства (ЛС) от наследственных факторов. Появление фармакогенетики как науки связано с именами W. Kalow, ученого из Германии, и A. Motulsky, американского генетика. Основные положения фармакогенетики были сформулированы в 50-х годах прошлого века, а сам термин предложил немецкий ученый F. Vogel в 1958 г.

В настоящее время основной задачей фармакогенетики является изучение аллельных вариаций в генах, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетических и фармакодинамических характеристик организма. Для этого в фармакогенетике используется **фармакогенетический тест** — выявление конкретных генотипов, связанных с изменением фармакологического ответа [1].

Индивидуальные вариации в ответе на лекарства осуществляются двумя путями:

1. Фармакокинетика (всасывание, транспортировка, метаболизм и выведение).
2. Фармакодинамика (аллельные вариации вследствие различия в мишенях-рецепторах, мишенях-ферментах или метаболизме).

Фармакогенетика изучает любые генетически детерминированные вариации в ответе на лекарства в отношении их эффективности и токсичности. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное средство и персонализированно подойти к выбору его режима дозирования и тактики ведения пациентов, так как ответ пациентов на лекарственное средство на 20–95 % зависит от генетических особенностей его организма.

Фармакогенетика является активно развивающейся наукой. О более чем половине из всех применяемых в клинической практике лекарственных средств уже имеется генетическая информация, т.е. проведены исследования по взаимосвязи между полиморфизмами генов и фармакологическим ответом на лекарственные средства. На сегодняшний день Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) утвердило список из 166 некоторых лекарственных средств и регламентировало их для внесения фармакогенетической информации в инструкции по применению [2].

Для врачей-урологов и нефрологов представляет интерес информация о фармакогенотипировании и дозировании таких ЛС, как такролимус, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики.

1. Такролимус Механизм действия

Такролимус является иммуносупрессантом, который широко используется при трансплантации

© Мельник А.А., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

почки и печени, а также при пересадке костного мозга, сердца, легкого и в лечении различных аутоиммунных расстройств.

Впервые такролимус был выделен из культуры *Streptomyces tsukubaensis*, обитающего в почве микроорганизма, обнаруженного в окрестности города Цукубы, Япония, в 1984 г. [3, 4]. Название «такролимус» образовано путем комбинации буквы «Т» (в английском варианте — «T») от названия горы Цукуба (Tsukuba), где были взяты образцы почвы, «акрол» от «макролид» и «имус» от «иммуносупрессант».

Механизм действия такролимуса связан с тем, что в ходе иммунной реакции в отношении чужеродных антигенов при взаимодействии антигена с Т-клеточным рецептором происходит активация Т-клеток. В результате активации возрастает уровень ионизированного Ca^{2+} внутри Т-лимфоцита, и ионы кальция связываются с кальмодулином, что приводит к активации фосфатазы кальцинейрина. Кальцинейрин воздействует на субъединицу уже существующего фактора активированных Т-клеток (NF-AT) и дефосфорилирует его. Образуется единственная форма NF-AT, которая может проникать из цитоплазмы в ядро. Проникнув сквозь ядерную мембрану, NF-AT формирует комплекс с ядерной субъединицей NF-AT. Данный комплекс может связывать промоторные участки нескольких генов, в частности интерлейкинов-2, -3, -4 и фактора некроза опухоли. Вследствие этого начинается транс-

крипция генов и развивается иммунная реакция против чужеродных антигенов за счет активации и дифференцировки стволовых клеток. Иммуномодулирующий эффект такролимуса связан с тем, что данный препарат воздействует на пути сигнальной трансдукции и ингибирует транскрипцию генов. Такролимус проникает в Т-клетки и связывается с иммуофилинами, формирует комплекс, конкурентно связывающийся с кальмодулином и ингибирующий его. Это приводит к невозможности активации фосфатазы кальцинейрина, что предотвращает дефосфорилирование NF-AT и дает возможность проникновению NF-AT в ядро, результатом чего является ингибирование транскрипции генов. Конечным итогом этого является пониженный Т-клеточный ответ на антигены [5] (рис. 1).

Клиническое применение такролимуса

Такролимус изначально был разработан как мощный иммуносупрессант, используемый при трансплантации различных органов. Аллоантигены донора вызывают Т-клеточную реакцию, которая может привести к отторжению трансплантата [6, 7]. Иммуносупрессивную терапию начинают сразу же по завершении операции трансплантации, после чего пациент переводится на поддерживающее иммуносупрессивное лечение, обычно уступающее по активности исходному. Успешное лечение возможно и при остром, и при хрониче-

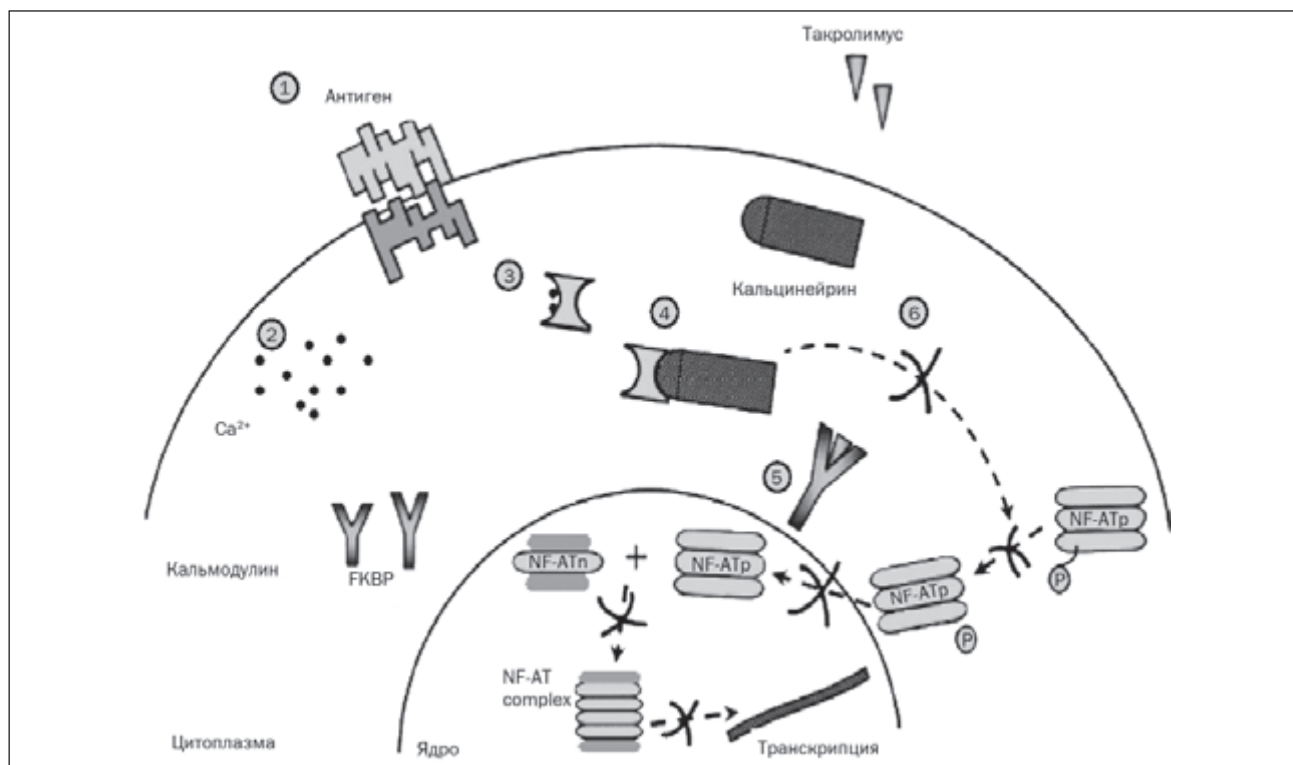


Рисунок 1. Механизм действия такролимуса (1 — связывание антигена; 2 — повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} ; 3 — Ca^{2+} связывается с кальмодулином; 4 — происходит активация кальцинейрина; 5 — такролимус взаимодействует с FK-связывающим белком (FKBP); 6 — предотвращение дефосфорилирования NF-ATp

ском отторжении. Такролимус может применяться перорально или внутривенно. При этом необходим тщательный мониторинг состояния пациента.

Фармакогенотипирование такролимуса

На биодоступность такролимуса существенное влияние оказывает активность изофермента цитохрома P450. Системой цитохрома P450 обозначают группу гемсодержащих изоферментов — CYP, находящихся на мембране гладкого эндоплазматического ретикулума, главным образом в печени и тонкой кишке. Все ЛС можно разделить на три группы по отношению к системе цитохрома P450:

- субстраты (расщепляются с помощью этого фермента);
- ингибиторы (ингибируют этот фермент);
- индукторы (увеличивают активность этого фермента).

CYP-белки — ферменты семейства цитохромов 450. В соответствии с принятой номенклатурой семейство обозначается римскими цифрами, подсемейства — заглавными латинскими буквами, а изоформы — арабскими цифрами.

Например, **CYP2C9** означает следующее:

- CYP — цитохром P450;
- семейство 2;
- подсемейство C;
- изоформа — полипептид 9.

Семейство фермента человека **CYP3A** включает:

- **CYP3A4** (метаболические фенотипы вариabельны. CYP3A4 — один из ключевых ферментов цитохрома P450. Он участвует в метаболизме около 30 % известных ЛС);
- **CYP3A5** (метаболические фенотипы включают нормальные (экстенсивные), медленные и быстрые метаболизаторы);

- **CYP3A7** (экспрессируется в фетальный период);
- **CYP3A43** (нет данных о включении в метаболизм лекарственных средств).

Локализация гена CYP3A — 7q22.1. Экспрессия происходит в печени (30 %) и желудочно-кишечном тракте (70 %).

Такролимус, попавший в системный кровоток, метаболизируется в печени, где CYP 3A5 является основным ферментом, участвующим в его метаболизме.

Скорость метаболизма ЛС в организме человека имеет индивидуальные различия (рис. 2).

Генетический полиморфизм обуславливает вариabельность фармакокинетики у разных людей и определяет следующие главные фенотипы метаболизаторов: медленные, промежуточные, нормальные (экстенсивные) и сверхактивные (быстрые):

- **медленные метаболизаторы** (иногда нулевые) (генотип не содержит активных форм гена, что приводит к дефициту лекарственного метаболизма). Характеризуются сниженной скоростью метаболизма рассматриваемого ЛС. У таких пациентов синтез фермента отсутствует или синтезируется неактивный фермент, в результате чего ЛС накапливается в высоких концентрациях, что приводит к появлению нежелательных побочных реакций. Для медленных метаболизаторов доза ЛС должна быть меньшей;
- **промежуточные метаболизаторы** (генотип, согласующийся с данным фенотипом, содержит только одну активную форму гена, отвечающую за продукцию фермента, что служит причиной снижения способности метаболизировать лекарство). Данной группе индивидуумов требуется назначение дозы ниже средней для достижения оптимального терапевтического ответа;

— **нормальные (экстенсивные) метаболизаторы** (генотип включает в себя две активные формы гена, ответственные за производство метаболизирующего фермента, и, следовательно, обладает полной мощностью превращения ЛС). К этой группе относятся лица с нормальной скоростью метаболизма ЛС (большинство населения). Таким пациентам можно назначать препараты в стандартной дозе;

— **сверхактивные (быстрые) метаболизаторы** (генотип включает в себя три и более активных гена, следствием чего является увеличение метаболического потенциала). Характеризуются повышенной скоростью метаболизма определенных ЛС. Часто встречаются индивиды с копиями функциональных аллелей, что

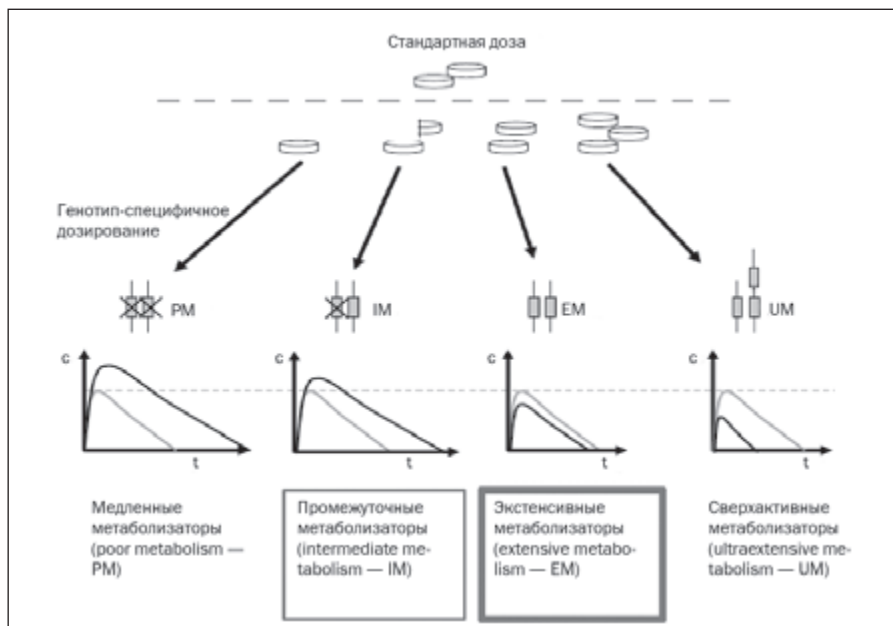


Рисунок 2. Индивидуальные различия в скорости метаболизма лекарственных средств

приводит к повышенному метаболизму лекарства. Быстрый метаболизм ЛС не позволяет при стандартных дозах достичь его терапевтической концентрации в крови, поэтому доза лекарства для быстрых метаболизаторов должна быть выше, чем для нормальных метаболизаторов.

Интерпретация фармакогенотипирования CYP3A5

1. CYP3A5*1/*1 — нормальный (экстенсивный) метаболизатор

Пациенты с данным фенотипом относятся к нормальным метаболизаторам. Этот фенотип также известен как CYP3A5-экспрессор. Для пациентов с этим фенотипом такролимус не должен вводиться одновременно с ингибиторами CYP3A5, так как это связано с повышенным риском токсичности, а также недостаточной эффективностью ЛС. При этом фенотипе для пациентов, принимающих такролимус, могут потребоваться более высокие дозы.

2. CYP3A5*1/*3 — промежуточный метаболизатор

Пациенты с данным фенотипом имеют промежуточный метаболизатор. Для пациентов, принимающих такролимус с этим генотипом, могут потребоваться более высокие дозы.

3. CYP3A5*3/*3 — медленный метаболизатор

Пациенты с этим генотипом — медленные метаболизаторы. Этот генотип также известен как CYP3A5, не экспрессор. Для пациентов с этим фенотипом требуются меньшие дозы.

Результаты многоцентровых исследований [8], в которых были использованы стандартные дозы

такролимуса, показали его трансформацию в организме в зависимости от генотипа CYP3A5 (рис. 3).

Такролимус для иммуносупрессивной терапии в трансплантологии

В настоящее время для дозирования такролимуса с использованием метода фармакогенотипирования предложены следующие рекомендации.

1. В рекомендации для практикующих врачей проф. Д.А. Сычева [9] определены показания к применению фармакогенетического теста для такролимуса. Этим показанием является персонализация дозирования такролимуса для профилактики развития нейротоксичности у пациентов на диализе, а также для пациентов, которым предстоит трансплантация почки или в первый день после трансплантации.

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при выявлении генотипа:

— CYP3A5*3/*3 — начальная доза такролимуса должна составлять 0,15 мг/кг/сутки;

— CYP3A5*1/*3 — 0,20 мг/кг/сутки;

— CYP3A5*1/*1 — 0,25 мг/кг/сутки.

Генотипирование по CYP3A5 не заменяет применения терапевтического лекарственного мониторинга (определение концентрации такролимуса в плазме крови) [10, 11].

Фармакогенетический подход к выбору режима дозирования такролимуса может увеличить количество пациентов, у которых концентрация такролимуса будет находиться в пределах терапевтического диапазона [12].

2. В Руководстве Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [13] для пациентов с

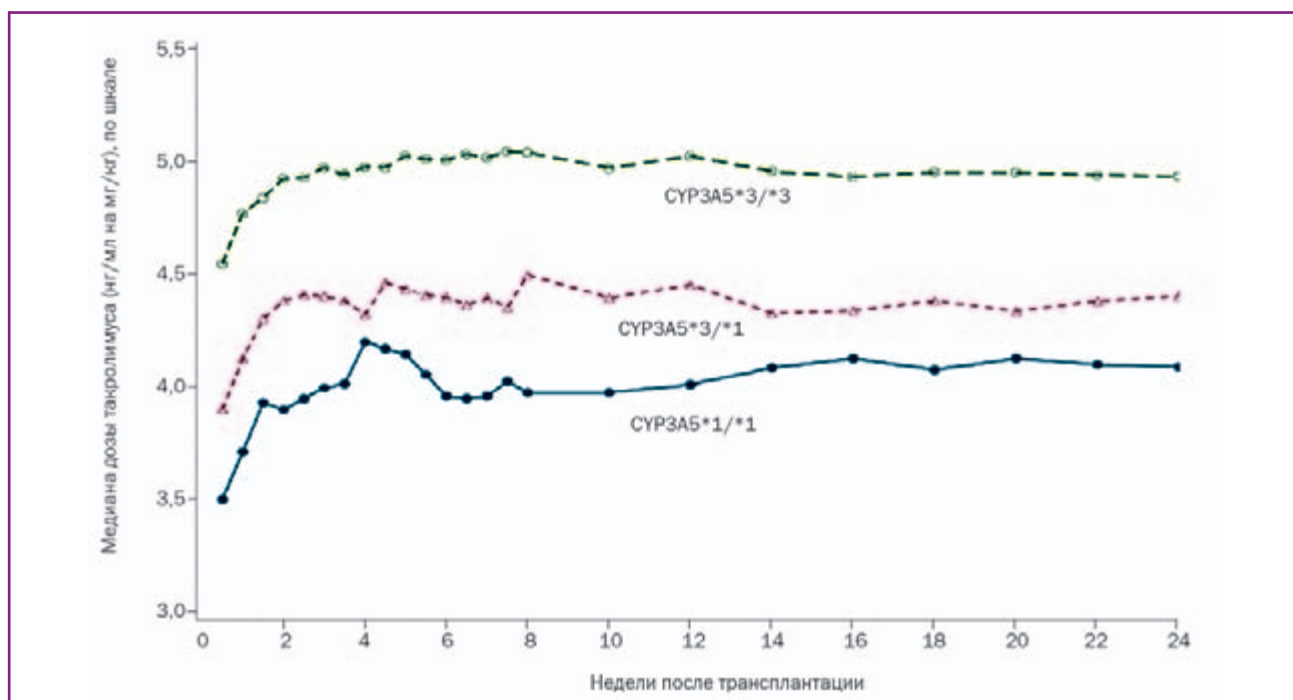


Рисунок 3. Медиана преобразования доза-нормальной концентрации такролимуса в зависимости от генотипа CYP3A5

Таблица 1. Рекомендации CPIC по дозированию такролимуса, основанные на фенотипировании CYP3A5

CYP3A5-фенотип	Варианты фенотипа	Терапевтические рекомендации
Экстенсивный метаболизатор CYP3A5, экспрессор	*1/*1	Увеличить стартовую дозу в 1,5–2 раза. Общая стартовая доза не должна превышать 0,3 мг/кг/день. Использовать терапевтический лекарственный мониторинг
Промежуточный метаболизатор CYP3A5, экспрессор	*1/*3, *1/*6, *1/*7	Увеличить стартовую дозу в 1,5–2 раза. Общая стартовая доза не должна превышать 0,3 мг/кг/день. Использовать терапевтический лекарственный мониторинг
Медленный метаболизатор CYP3A5, не экспрессор	*3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*2	Рекомендуется стандартная стартовая доза. Использовать терапевтический лекарственный мониторинг

экстенсивным или промежуточным метаболизмом рекомендуется увеличить дозу такролимуса для достижения терапевтической концентрации в 1,5–2 раза по сравнению со стандартной, но не превышающую 0,3 мг/кг/день, так как возможен риск возникновения вазоконстрикции, гипертензии и нефротоксичности (табл. 1).

Биологическим материалом для фармакогенетического тестирования такролимуса служит венозная кровь с антикоагулянтом или соскоб буккального эпителия.

Регуляторный статус за рубежом для такролимуса не регламентирован FDA.

2. Ангиотензинпревращающий фермент (полиморфизм гена I/D). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Уровень АПФ примерно на 50 % находится под генетическим контролем и, соответственно, зависит от полиморфизма гена АПФ, структура которого была определена в 1988 г. [14]. Ген АПФ, размер которого 22 т.п.н., картирован на 17-й хромосоме, 17-м кластере 17q23 и состоит из 26 экзонов и 25 интронов (рис. 4).

В 1990 г. в 16-м интроне гена АПФ был выявлен инсерционно-делеционный полиморфизм, связанный с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) Alu-повтора 287-й пары нуклеотидных оснований и получивший название I/D-полиморфизма (рис. 5).

I/D-полиморфизм не является структурным, а изменяет экспрессию гена, что приводит к изменению активности АПФ. Это способствует более высокой активности АПФ у лиц с DD-генотипом и,

как следствие, более высокой скорости превращения ангиотензина I в ангиотензин II.

На основании распределения I- и D-аллелей выделяют три генетических варианта полиморфизма (рис. 6): D/D — гомозиготный; I/I — гомозиготный; I/D — гетерозиготный.

Доказано, что D-аллель и DD-генотип являются важными генетическими факторами риска ряда заболеваний. У гомозигот по D-аллели уровень АПФ в среднем в 2 раза выше, чем по I-аллели. У I/D-гетерозигот данный показатель находится в средних границах. Наличие D-аллели ассоциировано с более высоким уровнем (от 14 до 50 %) циркулирующего тканевого АПФ. Генотип DD гена АПФ является фактором, предрасполагающим к развитию хронической почечной недостаточности в исходе ряда заболеваний почек [21, 22]. Установлена ассоциация I/D-полиморфизма гена АПФ с клиническим течением и сохранностью почечных функций у больных с нефротическим синдромом [23]. Показано, что I/D-полиморфизм гена АПФ влияет на прогрессирование гломерулонефрита до стадии хронической почечной недостаточности, при этом темпы прогрессирования наибольшие у гомозигот DD, наименьшие — у гомозигот I/I. Вклад I/D-полиморфизма гена АПФ в прогрессирование заболевания у больных с тубулоинтерстициальными поражениями почек выше, чем у пациентов с гломерулонефритами.

В 70-х годах прошлого века началось изучение воздействия ингибиторов на ангиотензинпревращающий фермент (иАПФ). ИАПФ — это ЛС, препятствующие превращению неактивного АТ I в активный вазоконстриктор АТ II. Общее свойство всех ингибиторов АПФ — влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую и калликреин-кининовую системы регуляции артериального давления. В настоящее время создано около 50 препаратов группы

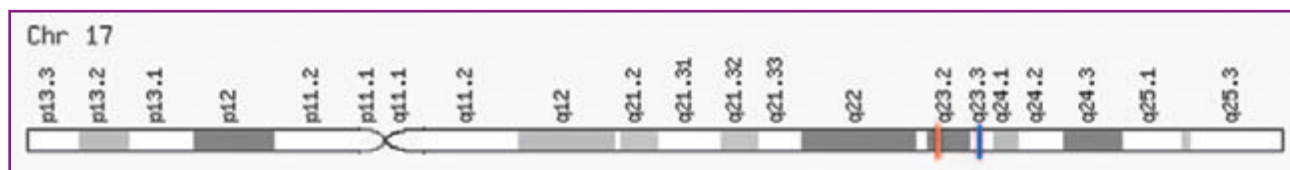


Рисунок 4. Ген ангиотензинпревращающего фермента



Рисунок 5. Инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D) в гене АПФ

ингибиторов АПФ, показания к применению которых постоянно расширяются.

Основными почечными фармакологическими эффектами ингибиторов АПФ являются:

- увеличение натрийуреза и диуреза, задержка калия в организме (калийсберегающее действие);
- вазодилатация афферентных (приносящих) и особенно эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков (ренопротекция);
- снижение повышенного гидравлического давления в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол (ренопротекция);
- увеличение кровотока в мозговом слое почек;
- уменьшение размеров пор в клубочковом фильтре в результате сокращения мезангиальных клеток;
- торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов (ренопротекция);
- уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса (ренопротекция);
- торможение миграции моноцитов/макрофагов.

Интерпретация фармакогенотипирования полиморфизма гена АПФ

I/I-аллель — инсерционный полиморфизм в гомозиготной форме;

I/D-аллель — гетерозиготная форма;

D/D-аллель — делеционный полиморфизм в гомозиготной форме.

Частота встречаемости варианта D-полиморфизма в популяции составляет 45–55 %. Преобладающий генотип в популяции — I/D.

Пациентам с заболеванием почек и DD-генотипом необходимо назначать иАПФ в наибольших переносимых дозах, что будет способствовать максимальному снижению протеинурии [15].

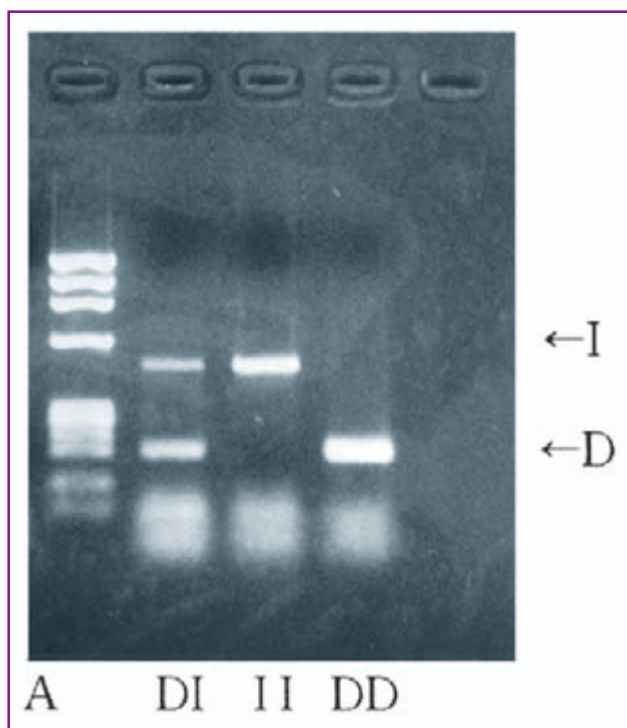


Рисунок 6. Амплификация полиморфного участка гена АПФ с использованием полимеразной цепной реакции. Три генетических варианта полиморфизма (D/D, I/I, I/D)

3. Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы (БАБ) — группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо блокировать бета-адренергические рецепторы. Эти лекарственные средства используются в практической медицине с начала 60-х годов.

Действие БАБ характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью [16], поэтому сейчас активно изучается влияние генетических факторов на эффективность и безопасность БАБ. Так, известно, что на фармакокинетику БАБ могут влиять полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры данных ЛС, тогда как непосредственно на фармакодинамику БАБ могут влиять изменения в генах, отвечающих за синтез молекул-мишеней для этой группы ЛС — β_1 -адренорецепторов.

Особенности фармакокинетики различных БАБ в значительной мере определяются степенью их растворимости в липидах и воде. По этому признаку различают 3 группы БАБ: липофильные, гидрофильные и липофильно-гидрофильные.

Полиморфизм гена CYP2D6

В настоящее время наиболее активно изучается влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику липофильных и липофильно-гидрофильных БАБ и влияние замен в других генах, кодирующих ферменты биотрансформации (CYP2C9, CYP2C19), а также в генах транс-

портеров. Ген CYP2D6 обладает значительным полиморфизмом [17]. Известно более 80 аллельных вариантов гена CYP2D6, ответственных за фармакодинамику и фармакокинетику ЛС. CYP2D6 — один из ферментов первой фазы детоксикации организма и выведения ксенобиотиков, участвует в метаболизме примерно 20 % лекарственных препаратов.

В ряде исследований было показано, что медленные метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями (как гомозиготы, так и гетерозиготы) функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 [18]. Результатом этих вариантов является:

— отсутствие синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6*5);

— синтез неактивного белка (аллельные варианты CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*11, CYP2D6*12, CYP2D6*14, CYP2D6*15, CYP2D6*19, CYP2D6*20);

— синтез дефектного белка со сниженной активностью (варианты CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*18, CYP2D6*36).

Около 95 % всех медленных метаболизаторов по CYP2D6 являются носителями вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5. Остальные варианты встречаются гораздо реже [19].

Исследование полиморфизма гена CYP2D6 позволяет выявить лиц со сниженной активностью CYP2D6. Для лиц со сниженной активностью CYP2D6 требуется подбор индивидуальных, более низких доз препаратов, так как применение стандартной дозировки может приводить к избыточному накоплению препарата в организме и развитию побочных явлений. Рекомендуется проводить анализ следующих аллельных вариантов гена CYP2D6 (табл. 2).

Препараты, метаболизируемые CYP2D6, имеют низкий терапевтический индекс, т.е. разница между дозой, необходимой для достижения лечебного эффекта, и токсической дозой невелика. В такой ситуации индивидуальные отклонения в метаболизме лекарств могут сыграть драматическую роль: повышение концентрации препарата до токсического уровня либо ее снижение до потери эффективности. Поэтому наличие в генотипе аллелей, снижающих активность фермента CYP2D6,

увеличивает риск развития нежелательных побочных явлений.

У пациентов с поражением почек БАБ способны блокировать секрецию ренина, которая, как правило, повышена у пациентов с поражением почек [20].

Сейчас наблюдается реальная перспектива индивидуализированного подхода к назначению БАБ и выбору их режима дозирования на основе генотипа пациента, что, безусловно, должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии.

4. Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) — это гетерогенная группа ЛС, имеющих одинаковый механизм действия, но различающихся по ряду свойств, в т.ч. по фармакокинетики, тканевой селективности и др.

Кальциевые каналы — это трансмембранные белки сложного строения, состоящие из нескольких субъединиц (рис. 7).

Через эти каналы поступают также ионы натрия, бария и водорода. Различают потенциалзависимые и рецепторзависимые кальциевые каналы. Через потенциалзависимые каналы ионы Ca²⁺ проходят сквозь мембрану, как только ее потенциал снижается менее определенного критического уровня. Во втором случае поток ионов кальция через мембраны регулируется специфическими агонистами (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гистамин и др.) при их взаимодействии с рецепторами клетки.

В настоящее время выделяют несколько типов кальциевых каналов (L, T, N, P, Q, R), обладающих разными свойствами (в т.ч. проводимость, длительность открытия) и имеющих разную тканевую локализацию. Существует много классификаций БКК — в зависимости от химического строения, тканевой специфичности, продолжительности действия и др.

Основной механизм действия БКК заключается в том, что они тормозят проникновение ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в клетки.

Фармакологическая активность БКК — влияние на сократимость миокарда, тонус сосудов и сосудистое сопротивление, функцию бронхов, органов

Таблица 2. Анализ аллельных вариантов гена CYP2D6

Полиморфизм	Аллельный вариант
c.1846G > A	CYP2D6*4
c.2549delA	CYP2D6*3
c.100C > T	CYP2D6*10
c.2988G > A	CYP2D6*41
c.1707delT	CYP2D6*6
c.2615_2617 delAAG	CYP2D6*9
c.1846G > A	CYP2D6*4

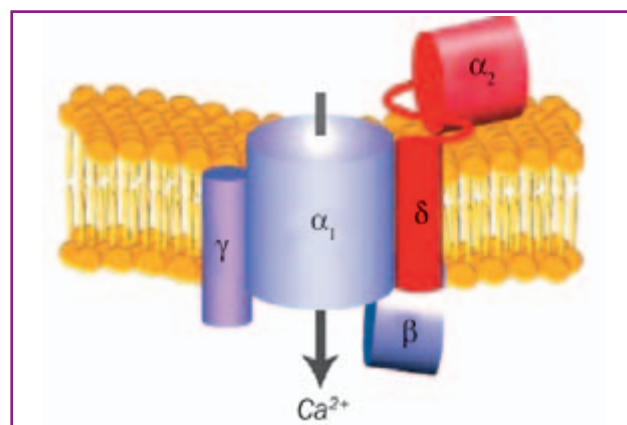


Рисунок 7. Схема строения кальциевого канала

желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей.

Нефропротективный эффект

Нефропротективный эффект обусловлен устранением вазоконстрикции почечных сосудов и повышением почечного кровотока. Кроме того, БКК увеличивают скорость клубочковой фильтрации, натрийурез, дополняющий гипотензивное действие. Эффекты БКК в отношении почечной гемодинамики в значительной степени связаны с влиянием на ауторегуляцию гломерулярного кровотока, поддерживаемого двумя основными механизмами. Один из них — сокращение афферентной артериолы в ответ на увеличение внутригломерулярного давления за счет активируемой растяжением деполяризации мембран гладкомышечных клеток и входа Ca^{2+} . Другой механизм более сложный и определяется канальцево-клубочковой обратной связью — сигналом об изменении состава канальцевой жидкости передается на афферентный сосуд и приводит к активации потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов. Такая система ауторегуляции почечной гемодинамики позволяет почке поддерживать скорость клубочковой фильтрации в широких пределах колебаний системного артериального давления и регулировать перенос системного артериального давления на капилляры клубочка.

Наибольший интерес с фармакогенетической точки зрения представляет полиморфизм гена MDR1

(Multidrug resistance 1), который локализован на хромосоме 7 (локус 7q21.1) и кодирует гликопротеин Р.

Гликопротеин Р представляет собой АТФ-зависимый насос, локализующийся на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков (рис. 8).

Доказано, что полиморфизм С3435Т (rs1045642) в 26-м экзоне оказывает влияние на экспрессию гликопротеина Р, который имеет градиентный характер: для С3435С-гомозигот характерным является высокий, для Т3435Т-гомозигот — низкий, а для гетерозигот С3435Т — промежуточный уровень экспрессии гликопротеина Р (рис. 9).

Этот фермент контролирует выброс различных ксенобиотиков из клетки, препятствует всасыванию лекарственных средств из кишечника. Субстратами гликопротеина Р являются сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины, макролиды, цитостатики, противовирусные препараты.

Показано, что у лиц с ТТ-фенотипом снижается экспрессия гена MDR1 в почках, что приводит к снижению содержания гликопротеина Р и более полному всасыванию и замедленному выведению его субстратов. В результате концентрация последних повышается [24]. Наиболее значимой мутацией гена MDR1 является С3435Т. Замена цитозина на тимин в 26-м экзоне ведет к серьезному нарушению функции гликопротеина Р, что может быть причиной тяжелой интоксикации в случае применения многих лекарств.

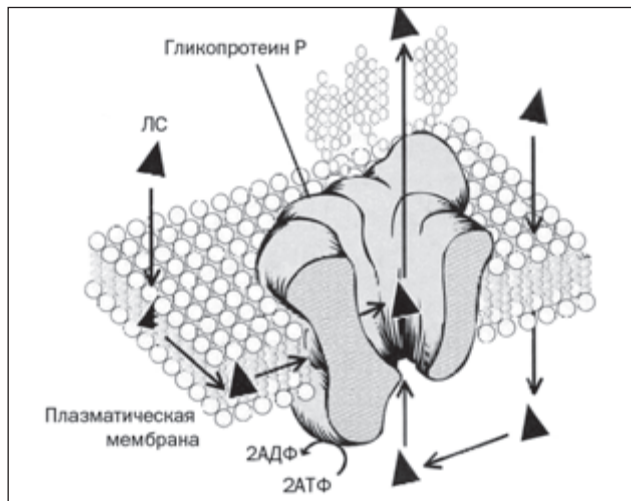


Рисунок 8. Механизм действия гликопротеина Р

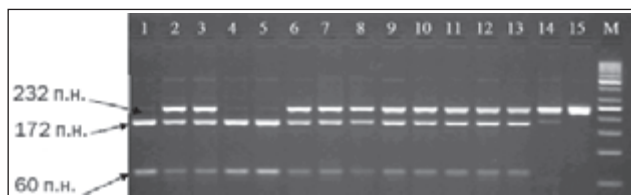


Рисунок 9. Электрофореграмма продуктов гена MDR1 в агарозном геле (1, 4, 5 — генотип С3435С; 2, 3, 6–13 — генотип С3435Т; 14 — генотип Т3435Т; 15 — ампликон; М — ДНК-маркер 100–1500 п.н.)

5. Диуретики

Диуретики достаточно широко используются в качестве ЛС при лечении артериальной гипертензии, в том числе сопутствующей почечной недостаточности.

Диуретики снижают артериальное давление за счет уменьшения реабсорбции натрия и воды, а при длительном использовании — и сосудистого сопротивления.

WNK1 (лизиндецифитарная протеинкиназа)

Различный ответ пациентов на применение тиазидного диуретика гидрохлортиазида ассоциируют с полиморфизмом генов, регулирующих транспорт натрия в почках. Лизиндецифитарная протеинкиназа (WNK) регулирует совместный тиазидчувствительный натрий-хлоридный транспорт в дистальном нефроне. Мутации в 2 видах генов этого семейства — WNK1 и WNK4 приводят к синдрому Гордона — семейной гиперкалиемической гипертензии [25]. Для трех однонуклеотидных полиморфизмов генов в WNK1-гене (rs2107614, rs1159744, rs2277869) показана существенная ассоциация между снижением артериального давления и приемом гидрохлортиазида.

Заключение

Таким образом, развитие фармакогенетики имеет значение не только для лечения известными препаратами, но и для создания новых. В будущем доля фармакогенетики в клинических испытаниях будет неуклонно

расти. Некоторые ученые считают, что через несколько лет фармакогенетические тесты, проводимые перед включением препарата в программу клинических испытаний или его назначением, станут обычным делом. В настоящее время у врачей имеется ложное представление о фармакогенетическом тестировании как об очень сложном, дорогом и недоступном методе. Фармакогенетическое тестирование основано на рутинной полимеразной цепной реакции. При этом у пациента нужно забрать из вены всего лишь 1 мл крови в вакуумную пробирку с антикоагулянтом или сделать буккальный соскоб со внутренней поверхности щеки.

Образование молекул каждого конкретного белка определяется работой определенного гена, т.е. участка ДНК, занимающего свое место (локус) в хромосоме. Однако, как показывают исследования, экспрессия белков может быть ослаблена у больных злокачественными заболеваниями, а также во время тяжелых инфекций. Тем не менее теоретически возможно предположить, что фенотип метаболитора не должен изменяться в течение жизни. В будущем для исследователей в области фармакогенетики было бы важно провести научные исследования активности метаболиторов в зависимости от возраста (как это установлено для всех клинических тестов) и некоторых заболеваний.

Преимущества фармакогенетического тестирования:

— тест не требует приема ЛС-маркеров, т.е. может прогнозировать фармакологический ответ до приема ЛС;

— необходим однократный забор крови или другого биологического материала (соскоб со внутренней поверхности щеки) в любое время;

— тест не требует определения в нескольких временных точках;

— результаты не изменяются во времени в течение всей жизни, что создает перспективу для создания так называемого «фармакогенетического паспорта» пациента;

— тесты оценивают только генетический компонент, влияющий на фармакологический ответ;

— тесты относительно недороги (требуется оборудование только для выполнения полимеразной цепной реакции).

В Украине фармакогенотипирование возможно проводить в некоторых частных медицинских лабораториях, где будет произведен забор биологического материала, который направят в лабораторию Германии для непосредственного исследования (время проведения теста — 7–10 дней).

Список литературы

- Innocenti F. *Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)* // Humana Press. — 2005. — 224 p.
- Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling // www.fda.gov/drugs/scienceresearch, Update 05/20/2015.
- Kino T., Hatanaka H., Hashimoto H. et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics // *J. Antibiot.* — 1987. — 40. — 1249-55.

- Kino T., Hatanaka H., Miyata S. et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro // *J. Antibiot.* — 1987. — 40. — 1256-1265.

- Gupta A.K., Adamiak A., Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses // *J. EADV.* — 2002. — 16. — 100-114.

- Magee C.C., Denton M.D., Milford E.L. Immunosuppressive agents in organ transplantation // *Hosp. Med.* — 1999. — 60. — 364-369.

- Iwata H., Nagano T., Toyooka K. et al. Suppression of allograft responses by combining alloantigen-specific i.v. pre-sensitization with suboptimal doses of rapamycin // *Int. Immunol.* — 1994. — 6. — 93-99.

- Pamala A. Jacobson, William S. Oetting, Ann M. Brearley, Robert Leduc, Weihau Guan, David Schladt, Arthur J. Matas, Vishal Lamba, Bruce A. Julian, Rosalyn B. Mannon, and Ajay Israni. Novel Polymorphisms Associated With Tacrolimus Trough Concentrations: Results From a Multicenter Kidney Transplant Consortium for DeKAF Investigators Transplantation.

- Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендация для практикующих врачей. — М., 2011. — С. 89.

- Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels // <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchArea>

- Bequemont L., Alfievic A., Amstutz U., Brauch H., Jacqz78 Aigrain E., Laurent-Puig P., Molina M.A., Niemi M., Schwab M., Somogyi A.A., Thervet E., Maitland-van der Zee A.H., van Kuilenburg A.B., van Schaik R.H., Verstuyf C., Wadelius M., Daly A.K. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. — 2010 Jan. — 12(1). — 113-24.

- Passey C., Birnbaum A.K., Brundage R.C., Oetting W.S., Israni A.K., Jacobson P.A. Dosing Equation for Tacrolimus Using Genetic Variants and Clinical Factors // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2011 Jun 14.

- Birdwell K.A., Decker B., Barbarino J.M., Peterson J.F., Stein C.M., Sadee W., Wang D., Vinks A.A., He Y., Swen J.J., Leeder J.S., van Schaik R.H.N., Thummel K.E., Klein T.E., Caudle K.E. and MacPhee I.A.M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing.

- Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Кузнецов А.Е. и др. Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и А/С полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС // *Сердечная недостаточность.* — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 98-102.

- Кукес В.Г., Сулеманов С.Ш., Сычев Д.А. I/D полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента: фармакологические аспекты // *Дальневосточный медицинский журнал.* — 2006. — № 2. — С. 107-110.

- Метелица В.И. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.* — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ЗАО «Издательство БИНОМ»; СПб.: Невский диалект, 2002. — 926 с.

- Metabolic Drug Interactions / Editors Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F., Hansten P.D., Eichelbaum M. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — 793 p.

- Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм, 2004. — С. 18-27, 40-47.

- Saxena R., Shaw G.L., Relling M.V. et al. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype // *Hum. Mol. Genet.* — 1994. — 3(6). — 923-926.

- National Kidney Foundation. *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. Executive summary.* — New York: K/DOQI Learning System (KLS)™, 2002. — 94 p.

- Al-Eisa A. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in idiopathic nephrotic syndrome in Kuwaiti Arab children / A. Al-Eisa, M.Z. Haider // *Strivastva Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2001. — Vol. 35. — P. 239-242.

- Oktem F. et al. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 384-389.

- Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children / Y. Frishberg et al. // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54, № 6. — P. 1843-1849.

- Siegmund M., Brinkman U., Schaflefer E. et al. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1 (C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13(7). — 1847-1854.

- Brugts J.J., Boersma E., Simoons M.L. Tailored therapy of ACE inhibitors in stable coronary artery disease: pharmacogenetic profiling of treatment benefit // *Pharmacogenomics.* — 2010. — 11(8). — 1115-26 [Review].

Получено 24.01.16 ■

УДК 616.01-616.611

БАБЕНКО З.В.

Городская клиническая больница № 10, г. Одесса

ГИПОМАГНИЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 5-Й СТАДИИ

Магний является жизненно важным элементом, который находится во всех тканях организма и необходим для нормального функционирования клеток. Магний участвует в более чем 300 реакциях обмена веществ, в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц, оказывает спазмолитическое и антиагрегантное действие. Его присутствие важно для метаболизма углеводов и жиров при производстве энергии, синтеза белков, ферментов и антиоксидантов, регулирования обмена холестерина, он сохраняет устойчивый ритм сердца, способствует нормализации давления, обеспечивает нормальное функционирование иммунной системы и метаболизм костной ткани. Однако примерно 80 % людей не получают магний в необходимых количествах [1, 2].

В последние годы внимание ученых и врачей-практиков привлекают магниесодержащие соединения, которые представляются перспективными с точки зрения лечения гиперфосфатемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Сегодня есть ряд исследований, которые доказывают, что фосфатсвязывающие, содержащие комбинацию карбоната магния и ацетат кальция препараты весьма эффективны при терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), а также имеют хороший профиль переносимости [5, 7].

Ниже мы приводим описание клинического случая.

Пациентка А., 49 лет. Диагноз: ХБП 5-й стадии, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, нефросклероз, артериальная гипертензия III степени, 3-й стадии, IV стадия риска ХПН-4, уремия, анемия, нетяжелое течение. Сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь, калькулезный холецистит. 24.12.2015 перенесла тиреоидэктомию. Левосторонний многоузловой зоб III степени, субклинический гипотиреоз, третичный гиперпаратиреоз.

Справка: третичный гиперпаратиреоз (МКБ-10: E00–E07) представляет собой автономную гиперпродукцию паратгормона гиперплазированными парашитовидными железами (ПЩЖ) или формирование аденомы ПЩЖ при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе. В данном случае речь идет не о постепенном формировании автономии (по механизму гиперфункция → гиперплазия → опухоль) с нарушением физиологической отрицательной обратной связи между уровнем

кальция и избыточной продукцией паратгормона, а о возникновении несоответствия между высоким уровнем паратгормона и снижением потребности в нем. Такая ситуация возникает, например, после трансплантации почки при ХПН, осложненной вторичным гиперпаратиреозом.

Пациентка поступила в терапевтическое отделение на нефрологическую койку в связи с повышением креатинина и мочевины после операции по поводу тиреоидэктомии. Согласно выписке из городской клинической больницы № 3 Киевского центра эндокринной хирургии, креатинин составил 400 мкмоль/л, мочевина — 12,5 мкмоль/л; после оперативного вмешательства креатинин увеличился до 663 мкмоль/л, мочевина — до 22,1 мкмоль/л.

При поступлении пациентка жаловалась на головную боль с высоким артериальным давлением (АД) (220/110 мм рт.ст.), судороги в ногах, тошноту, сильную слабость. Ниже приведены результаты обследования в стационаре.

По данным ультразвукового исследования. Почки: правая: контур неровный, расположение обычное, дыхательная экскурсия снижена. Линейные размеры уменьшены: ширина — 32 мм, длина — 64 мм, толщина — 28 мм. Паренхима не визуализируется, образования не определяются, лоханка смешанного типа, не расширена, передне-задний размер — 18 мм; чашечки расширены до 7–9 мм, стенки чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) уплотнены, конкременты не определяются. Почки левая: контур неровный, нечеткий, расположение обычное, дыхательная экскурсия сохранена. Линейные размеры: ширина — 51 мм, длина — 98 мм, толщина — 32 мм. Паренхима неоднородная, повышенной эхогенности, на полюсах 10–11 мм, средний сегмент — 12–14 мм, истончена. Паренхимосинусовое отношение 1,6 : 1 — не нарушено, кортико-медулярная дифференцировка сглажена. Образования: визуализируются жидкостные образования от 12–14 мм; ЧЛС смешанного типа, не расширена,

Адрес для переписки с автором:

Бабенко З.В.

E-mail: zofya2010@yandex.ua

© Бабенко З.В., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

Таблица 1. Результаты биохимического исследования

	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Фосфор, ммоль/л	Магний, ммоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	Калий, ммоль/л	Кальций, ммоль/л
При поступлении	11,78	693,31	1,36	0,60 (норма 0,77–1,03)	452,01 (норма 154,7–357,0)	4,81	1,78
Через 5 дней пре- бывания в клинике	9,0	540,11	1,32	0,81	400,02	5,0	2,01
Через 10 дней пре- бывания в клинике	9,0	380	1,38	0,98	390	4,8	2,0

мочеточники шириной до 1,7 мм, визуализируются на протяжении 10 мм от лоханочно-мочеточникового сегмента, конкременты не определяются, мочевой песок — умеренное количество.

Больной была подобрана гипотензивная терапия согласно стадии ХБП. Кроме того, были назначены: кетостерил — 4 таблетки 3 раза/день; кальций-Д3 никомед — 1 таблетка 2 раза/день; L-тироксин — 150 мкг 1 раз/сутки (утром!); леркамен — 20 мг на ночь; заксон — 6 мг утром, 4 мг вечером; сорблонг — 4 капсулы в день; дюфалак — 1 доза 2–3 раза/день; магнерот — 1 таблетка 2 раза/день.

Через два дня приема магнерота больная перестала предъявлять жалобы на судороги в ногах, на четвертый день от начала лечения у больной нормализовались показатели АД (максимальное АД — 150/100 мм рт.ст., минимальное — 120/80 мм рт.ст.) [3].

На пятый день от начала терапии биохимические анализы значительно улучшились (табл. 1).

Сохранялась слабость на фоне высоких показателей тиреотропного гормона (5,17), в связи с чем была увеличена дозировка L-тироксина до 150 мкг в сутки (утром).

После приема магнерота состояние больной несколько улучшилось (прошли судороги), незначительно снизился уровень мочевой кислоты, был достигнут целевой уровень АД.

На 02.02.2016 (10-й день пребывания в стационаре) пациентка отмечала улучшение общего состояния, что подтверждается данными биохимических исследований (табл. 1).

Клинический аспект

Обращает на себя внимание низкое содержание магния в крови, которое может быть связано с уремической гастропатией, приводящей к значительному снижению всасывания магния из кишечника. Возможно, снижение содержание магния у пред-

ставленной в клиническом наблюдении пациентки связано с диетой «Стол № 9», то есть с ограничением приема белка до 30 г/сутки на фоне приема кетостерила, когда потребление магния снижается. Вместе с тем известно, что даже при ХБП-5 почка все равно способна выводить магний, что может влиять на его обмен. Однако нормализация содержания магния в крови после приема магнерота указывает на зависимость от его поступления в организм. Количество магния оротата, которое поступило в организм больной при приеме препарата в течение пяти дней, составило 5000 мг, за десять дней приема — 10 000 мг. Данная ситуация требует дальнейшего изучения ввиду того, что большая часть пациентов с ХБП 5-й стадии, не получающих диализ, согласно литературным данным, имеют гипермагниемия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Mountokalakis T.D. Magnesium metabolism in chronic renal failure // *Magnesium Res.* — 1990. — Vol. 3, № 2. — P. 121-127.
2. De Francisco M. Magnesium — its role in CKD // *Nefrologia.* — 2013. — Vol. 33, № 3. — P. 389-390.
3. Лавиль М. Роль артериальной гипертензии в прогрессирующей почечной недостаточности: эффективность антигипертензивной терапии // *Нефрология.* — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 119-121.
4. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // *Терапевтический архив.* — 2005. — № 6.
5. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival // *Clin. Kidney J.* — 2012. — № 5(Suppl. 1). — i52-i61.
6. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease // *Clin. Kidney J.* — 2012. — № 5(Suppl. 1). — i15-i24.
7. Cunningham J., Rodríguez M., Messa P. Magnesium in chronic kidney disease Stages 3 and 4 and in dialysis patients // *Clin. Kidney J.* — 2013. — Vol. 11, № 4. — P. 16-23.

Получено 03.02.16

Получено в исправленном виде 08.02.16

Принято в печать 09.02.16 ■

Комментарий патофизиолога

Роль магния в жизнедеятельности организма в норме и особенно при патологии представляет большой интерес. Применение препаратов магния в клинике не всегда теоретически обосновано. Важно, что автор связывает применение магнерота со снижением его концентрации в крови, нормализация последнего после приема препарата со-

провождается позитивными изменениями сердечно-сосудистой системы, в частности, снижением АД. Вместе с тем причины снижения концентрации магния при ХПН не установлены, что обосновывает необходимость изучения обмена магния у больных ХПН, в частности при ХПН-4, -5.

А.И. Гоженко, д.м.н., проф.

МЕДИЧНІ НОВИНИ MEDSCAPE. НОВИНИ КОНФЕРЕНЦІЇ MEDSCAPE MEDICAL NEWS. CONFERENCE NEWS

Великі дослідження стали розчаруванням на Тижні нирки

Пем Гаррісон, 11 листопада 2015

Перше дослідження було спрямоване на оцінку застосування високих доз аторвастатину для захисту нирок пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання на серці.

Друге дослідження, SIRS, присвячене стероїдам в кардіохірургії, оцінювало вплив метилпреднізолону на гостре ушкодження нирок у хворих, які перенесли операцію в умовах штучного кровообігу.

Третє дослідження, FAVOURED, оцінювало роль омега-3 жирних кислот та аспірину щодо наслідків судинних втручань у хворих із захворюваннями нирок.

Статини не захищають нирки

У своєму дослідженні Фредерік Біллінгс, д.м.н. з Університету Вандербільта в Нешвіллі, штат Теннессі, і його колеги відстежували гостре ушкодження нирок у 820 хворих, які перенесли операцію, їх рандомізували на тих, які отримували високу дозу аторвастатину, і тих, які отримували плацебо.

Автори припустили, що дія механізмів, які призводять до ГУН, буде нівельована, якщо пацієнтам, які не приймали статини, призначити високу дозу аторвастатину за добу до операції і продовжити його прийом до виписки зі стаціонару, а пацієнтам, які вживають статини, призначити високу дозу аторвастатину в день операції і продовжувати його прийом до виписки зі стаціонару.

Проте гіпотеза не підтвердилась; не було ніякої різниці у показниках пошкодження нирки між групами аторвастатину й плацебо (20,8 проти 19,5 % відповідно; $P = 0,75$)

У пацієнтів із ХХН, які раніше не приймали статини, цифри були невеликі. Однак масштаби негативного ефекту високих доз аторвастатину щодо пошкодження нирок були вражаючими, сказав доктор Біллінгс, і це підвищило ризик ушкодження нирок.

Таблиця 1. Пошкодження нирок у хворих, які перенесли операцію на серці

Пацієнти	Група аторвастатину (%)	Група плацебо (%)
Вживали статини		
З ХХН	35,7	32,8
Без статинів		
З ХХН	52,9	15,8
Без ХХН	21,6	13,4

Big Trials Disappoint at Kidney Week

Pam Harrison, November 11, 2015

The first study evaluated the use of high-dose atorvastatin to protect the kidneys of patients undergoing cardiac surgery.

The second study, the Steroids in Cardiac Surgery (SIRS) trial, assessed the effect of methylprednisolone on acute kidney injury in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery.

The third study, the FAVOURED trial, evaluated the role of omega-3 fatty acids and aspirin in vascular access outcomes in patients with renal disease.

Statins Fail to Protect Kidneys

In their study, Frederic Billings, MD, from the Vanderbilt University School of Medicine in Nashville, Tennessee, and his colleagues tracked acute kidney injury in 820 patients — randomized to either high-dose atorvastatin or placebo — undergoing cardiac surgery.

The team hypothesized that the mechanisms that lead to acute kidney injury would be reversed if statin-naïve patients started therapy with high-dose atorvastatin a day before surgery and continued until hospital discharge, and if statin users started high-dose atorvastatin the day of surgery and continued until hospital discharge.

However, the hypothesis was not supported; there was no difference in the rate of kidney injury between the atorvastatin and placebo groups (20.8 vs 19.5 %; $P = 0.75$)

In statin-naïve patients with kidney disease, the numbers were small. However, the magnitude of the negative effect of high-dose atorvastatin on kidney injury was striking, said Dr Billings, and increased the risk for kidney injury.

Table 1. Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery

Patients	Atorvastatin Group (%)	Placebo Group (%)
Statin users		
With chronic kidney disease	35.7	32.8
Statin-naïve patients		
With kidney disease	52.9	15.8
Without kidney disease	21.6	13.4

У статин-наївних пацієнтів без захворювань нирок різниця в пошкодження нирок була незначна, «але це було клінічно важливим; 8 % різниці у гострому пошкодженні нирок є клінічно значущими», пояснив доктор Біллінгс.

Стероїди не захищають нирки

У дослідженні SIRS проведена оцінка впливу метилпреднізолону на гостре ушкодження нирок у 7286 пацієнтів, які перенесли операцію в умовах штучного кровообігу (Lancet. 2015; 386: 1243-1253).

Пацієнти були рандомізовані для внутрішньовенного введення метилпреднізолону (250 мг на початку анестезії і ще 250 мг на початку штучного кровообігу) та групи плацебо.

«В умовах штучного кровообігу виникає системна запальна реакція, яка активує комплемент, запальні цитокіни та інші медіатори запалення. Це, у свою чергу, збільшує проникність ендотелію, посилює пошкодження органа, захворюваність і смертність, включаючи гостре пошкодження нирок, — сказав дослідник Аміт Гарг, доктор медицини з лондонського центру медичних наук в Онтаріо, Канада. — Ми були зацікавлені в кортикостероїдах, оскільки вони пригнічують цю запальну відповідь».

Утім ніякої різниці між групами метилпреднізолону і плацебо не виявлено.

«Не було виявлено ніякої користі стероїдів у тих, хто мав або не мав хронічну хворобу нирок до операції», — повідомив доктор Гарг.

Через профіль несприятливих ефектів доз стероїдів, що використовувались в цьому дослідженні, дослідники створили рекомендацію 1-го рівня про невикористання цих препаратів за даних обставин.

Риб'ячий жир не покращує судинний доступ при хворобах нирок

Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, «артеріовенозна фістула вважається оптимальним вибором для судинного доступу», сказав дослідник Ешлі Айріш, MD, з госпіталю Фіони Стенлі в Перті, Австралія. «Але вони є найважчими у догляді, тому що артеріовенозні фістули мають дуже високі показники тромбозу і вони

In statin-naïve patients without kidney disease, the difference in kidney injury was not significant «but it was clinically important; an 8 % difference in acute kidney injury is clinically relevant», Dr Billings explained.

Steroids Fail to Protect Kidneys

The SIRS trial evaluated the effect of methylprednisolone on acute kidney injury in 7286 patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery (Lancet. 2015;386: 1243-1253).

Patients were randomly assigned to intravenous methylprednisolone — 250 mg on induction of anesthetic and another 250 mg at the start of cardiopulmonary bypass — or placebo.

«Cardiopulmonary bypass initiates a systemic inflammatory response, which activates complement inflammatory cytokines and other inflammatory mediators. This, in turn, increases endothelial permeability, organ damage, and morbidity and mortality, including acute kidney injury, — said investigator Amit Garg, MD, from the London Health Sciences Centre in Ontario, Canada. — We were interested in corticosteroids because they suppress this inflammatory response».

However, there was no difference between the methylprednisolone and placebo groups.

«There was also no benefit of steroids in those with or without preoperative chronic kidney disease», Dr Garg reported.

Because of the adverse-effect profile of the dose of steroids used in this trial, the investigators make the grade 1 recommendation that steroids not be used in this setting.

Fish Oils Fail to Improve Vascular Access in Renal Disease

For patients on hemodialysis, «an arteriovenous fistula is considered the optimal route for vascular access», said investigator Ashley Irish, MD, from Fiona Stanley Hospital in Perth, Australia. «But they are the hardest ones to get going because arteriovenous fistulas have very high rates of thrombosis,

Таблиця 2. Наслідки системної запальної відповіді (SIRS)

Кінцева точка гостро-го ушкодження нирки	Група метил-преднізолону (%)	Група пла-цебо (%)
14 днів після втручання		
Підвищення креатиніну ≥ 50 %	40,9	39,5
Підвищення креатиніну ≥ 100 %	9,9	9,9
Підвищення креатиніну ≥ 200 %	4,0	4,5
30 днів після втручання		
Гострий діаліз	2,6	2,4

Table 2. Change in SIRS Outcomes From Baseline

Acute Kidney Injury End Point	Methylprednisolone Group (%)	Placebo Group (%)
14 days after surgery		
≥ 50 % increase in creatinine	40.9	39.5
≥ 100 % increase in creatinine	9.9	9.9
≥ 200 % increase in creatinine	4.0	4.5
30 days after surgery		
Acute dialysis	2.6	2.4

Таблиця 3. Результати дослідження FAVOURED

Кінцева точка артеріо-венозної фістули	Риб'ячий жир (%)	Плацебо (%)
Тромбоз	22	23
Занедбання	19	22
Ненадійність доступу	40	39

часто не досягають «зрілості», тому насправді ви не можете їх використовувати».

У дослідженні FAVOURED, відомому як «Вплив омега-3 жирних кислот (риб'ячий жир) та аспірину на формування судинного доступу при хвороби нирок», вчені припустили, що плеiotропний вплив риб'ячого жиру на запалення та функції тромбоцитів може допомогти покращити цю ситуацію.

567 пацієнтів з 4-ю або 5-ю стадією хронічної хвороби нирок були рандомізовані для призначення на 3 місяці високоякісного риб'ячого жиру 4 г на день або плацебо і спостерігалися протягом 12 місяців. Підгрупа пацієнтів також отримувала щоденно 100 мг аспірину або плацебо.

Кінцевою точкою служило поєднання тромбозу артеріо-венозної фістули, непрохідності артеріо-венозної фістули і ненадійності пункційного доступу артеріо-венозної фістули.

«Майже половина всіх пацієнтів в дослідженні не мала придатної для використання артеріо-венозної фістули через 12 місяців після операції», — повідомив доктор Айріш.

У підгрупі пацієнтів, рандомізованих за прийомом аспірину, показник неспроможності артеріо-венозної фістули був схожий на результати групи риб'ячого жиру та плацебо (45 проти 43 %).

«Не важливо, ти старий чи молодий, мав захворювання судин, діабет або ні, — сказав доктор Айріш. — Риб'ячий жир не допоміг, як і аспірин».

Цільові показники артеріального тиску можуть бути незалежними від альбумінурії

Пем Гаррісон

У пацієнтів з помірною та тяжкою стадіями хронічної хвороби нирок (ХХН) підвищений систолічний артеріальний тиск пов'язаний зі стрімким зниженням функції нирок незалежно від наявності або відсутності альбумінурії, вважають автори нового дослідження.

У дослідженні було задіяно дані пацієнтів із ХХН, включених у дослідження, присвячене захисту серця і нирок (SHARP). Дослідження встановило, що ризик інфаркту міокарда або інсульту в пацієнтів із ХХН був знижений, коли призначали статини для зменшення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності.

На початку дослідження 20 % з 6000 пацієнтів мали ШКФ нижче за 15 мл/хв/1,73 м², 40 % — 15 до 30 мл/хв/1,73 м², 40 % — 30 до 60 мл/хв/1,73 м².

Перед оцінкою наявності альбумінурії спостерігалось 32% збільшення ризику термінальної стадії хвороби нирок на кожні 10 мм рт.ст. підвищення систолічного артеріального тиску (відношення ризиків (ВР) — 1,32; 95% довірчий інтервал (ДІ) — 1,23–1,41).

Table 3. FAVOURED Trial Outcomes

Arteriovenous Fistula End Point	Fish Oil (%)	Placebo (%)
Thrombosis	22	23
Abandonment	19	22
Cannulation failure	40	39

and they often fail to mature so you can't actually use them».

In the FAVOURED trial, known as the Omega-3 Fatty Acids (Fish Oils) and Aspirin in Vascular Access Outcomes in Renal Disease study, the investigators hypothesized that the pleiotropic effect of fish oil on inflammation and platelet function might help turn this situation around.

The 567 patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease were randomly assigned to 3 months of high-quality fish oil 4 g daily or placebo, and were followed for 12 months. A subset of patients also received daily aspirin 100 mg or placebo.

The end point was a composite of arteriovenous fistula thrombosis, arteriovenous fistula abandonment, and the unreliable cannulation of a patent arteriovenous fistula.

«Nearly half of all patients in this trial had no useable arteriovenous fistula 12 months after surgery», Dr Irish reported.

In the subset of patients randomized to aspirin, the rate of arteriovenous fistula failure was similar in the fish oil and placebo groups (45 vs 43 %).

«It didn't matter whether you were old or young, had vascular disease, or were diabetic or not», — Dr Irish said. — Fish oil didn't help. Nor, for that matter, did aspirin».

Blood Pressure Targets May Be Independent of Albuminuria

Pam Harrison

In patients with moderate to advanced chronic kidney disease (CKD), elevated systolic blood pressure is associated with a rapid decline in renal function, regardless of the presence or absence of albuminuria, new research suggests.

The study involved data from patients with CKD enrolled in the Study of Heart and Renal Protection (SHARP) trial. That trial established that the risk for myocardial infarction or stroke in patients with CKD was decreased when a statin-based regimen was used to lower levels of low-density lipoprotein cholesterol.

At baseline, 20 % of the 6000 patients had an eGFR below 15 mL/minute per 1.73 m², 40% had an eGFR of 15 to 30 mL/minute per 1.73 m², and 40% had an eGFR of 30 to 60 mL/minute per 1.73 m².

Before adjustment for the presence of albuminuria, there was a 32% increase in the risk for end-stage renal disease with every 10 mm Hg increase in systolic blood pressure (hazard ratio (HR) — 1.32; 95% confidence interval (CI) — 1.23–1.41).

Після поправки на наявність альбумінурії ризик знизився до 10 %, хоча й залишався значним (ВР 1,1; 95% ДІ 1,03–1,18).

Для пацієнтів з високим рівнем альбумінурії кожні 20 мм рт.ст. підвищення систолічного артеріального тиску були пов'язані із середнім зниженням ШКФ до 0,7 мл/хв/1,73 м² на рік.

У пацієнтів з низьким рівнем альбумінурії, а також в осіб з невиявленою альбумінурією щорічне зниження ШКФ було подібним — по 0,6 мл/хв/1,73 м².

Grams M.E., Sang Y., Levey A.S. et al. Проекція ризику ниркової недостатності в живих кандидатів у донори нирки // N. Engl. J. Med. 2015 Nov 6. (Original) PMID: 26544982

Обґрунтування. Оцінка кандидатів на роль живих донорів нирки спирається на скринінг індивідуальних факторів ризику розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ТХНН). Для підтримки емпіричного підходу до підбору донора ми розробили модель, що одночасно включає в себе декілька характеристик здоров'я для оцінки ймовірного довгострокового ризику розвитку ТХНН у людини, якщо ця особа не є донором нирки.

Методи. Ми використовували асоціації ризиків з метааналізу семи когорт населення в США, каліброваних за рівнем захворюваності населення на ТХНН і смертністю, щоб спроєктувати розрахункову довгострокову захворюваність на ТХНН в осіб, які не є донорами нирки, за 10 демографічними та медичними характеристиками. Потім ми порівняли 15-річну проєкцію спостережуваного ризику серед 52 998 живих донорів нирки у Сполучених Штатах. **Результати.** У цілому 4 933 314 учасників із семи когорт спостерігалися протягом середнього періоду від 4 до 16 років. Для 40-річної людини з характеристиками здоров'я, подібними до аналогічних за віком донорів нирки, проєкція 15-річного ризику ТХНН за відсутності донорства варіювалася залежно від раси та статі; ризик був 0,24 % серед чорношкірих чоловіків, 0,15 % — серед чорношкірих жінок, 0,06 % — серед білих чоловіків і 0,04 % — серед білих жінок. Прогнози ризику були вищими при більш низькій розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації, вищій альбумінурії, гіпертензії, наявному чи колишньому курінні, діабеті та ожирінні. У прогнозах життя, базованих на моделі, ризик ТХНН був найбільш високим серед осіб молодого віку, особливо серед молодих чорношкірих. 15-річні спостережувані ризики після донорства серед донорів нирки в США були у 3,5–5,3 раза вищими, ніж прогнозовані ризики при відсутності донорства. **Висновки.** Множинні демографічні та медичні характеристики можуть бути використані разом, щоб оцінити прогнозований довгостроковий ризик розвитку ТХНН серед живих кандидатів у донори нирок та для формування критеріїв придатності для донорів нирки. (Дослідження фінансувалося Національним інститутом діабету і травних і хвороб нирок та ін.)

After adjustment for the presence of albuminuria, that risk decreased to 10%, although it remained significant (HR 1.1; 95% CI 1.03–1.18).

For patients with high levels of albuminuria, each 20 mm Hg increase in systolic blood pressure was associated with a mean greater decline in eGFR of 0.7 mL/min per 1.73 m² per year.

In patients with low levels of albuminuria, and in those with no detectable albuminuria, the annual decline in eGFR was similar, at 0.6 mL/minute per 1.73 m².

Grams M.E., Sang Y., Levey A.S. et al. Kidney-Failure Projection for the Living Kidney-Donor Candidate // N. Engl. J. Med. 2015 Nov 6. (Original) PMID: 26544982

Background. Evaluation of candidates to serve as living kidney donors relies on screening for individual risk factors for end-stage renal disease (ESRD). To support an empirical approach to donor selection, we developed a tool that simultaneously incorporates multiple health characteristics to estimate a person's probable long-term risk of ESRD if that person does not donate a kidney.

Methods. We used risk associations from a meta-analysis of seven general population cohorts, calibrated to the population-level incidence of ESRD and mortality in the United States, to project the estimated long-term incidence of ESRD among persons who do not donate a kidney, according to 10 demographic and health characteristics. We then compared 15-year projections with the observed risk among 52,998 living kidney donors in the United States. **Results.** A total of 4,933,314 participants from seven cohorts were followed for a median of 4 to 16 years. For a 40-year-old person with health characteristics that were similar to those of age-matched kidney donors, the 15-year projections of the risk of ESRD in the absence of donation varied according to race and sex; the risk was 0.24 % among black men, 0.15 % among black women, 0.06 % among white men, and 0.04 % among white women. Risk projections were higher in the presence of a lower estimated glomerular filtration rate, higher albuminuria, hypertension, current or former smoking, diabetes, and obesity. In the model-based lifetime projections, the risk of ESRD was highest among persons in the youngest age group, particularly among young blacks. The 15-year observed risks after donation among kidney donors in the United States were 3.5 to 5.3 times as high as the projected risks in the absence of donation. **Conclusions.** Multiple demographic and health characteristics may be used together to estimate the projected long-term risk of ESRD among living kidney-donor candidates and to inform acceptance criteria for kidney donors. (Funded by the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases and others.)

Mattoo T.K., Chesney R.W., Greenfield S.P. et al. Формування ниркових рубців у дослідженні «Рандомізоване втручання в дітей із міхурово-уретральним рефлексом» (RIVUR) // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Nov 10. pii: CJN.05210515. (Original) PMID: 26555605

Передумови і завдання. Основним завданням дослідження «Рандомізоване втручання у дітей з міхурово-уретральним рефлексом» (RIVUR) було оцінити роль антибіотикопротекції в запобіганні рецидиву інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) і ниркових рубців у дітей з міхурово-уретральним рефлексом (МУР). Ми подаємо комплексну оцінку результатів ниркових рубців в учасників дослідження RIVUR. **Дизайн, установки, учасники та вимірювання.** Це багаточентрове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження включало 607 дітей віком 2–71 місяць з 1–4-м рівнями МУР, діагностованими після першої або другої гарячки або симптоматичної ІСШ. Учасники дослідження отримували триметоприм-сульфаметоксазол або плацебо і спостерігалися протягом 2 років. Ниркові рубці оцінювали до та в катамнезі за скануванням нирок міченою технецієм-99m димеркаптосукциновою кислотою (DMSA) двома «засліпленими» радіологами самостійно.

Результати. У кінці дослідження 58 (10 %) з 599 дітей і 63 (5 %) з 1197 ниркових спостережень мали ниркові рубці. Нові ниркові рубці не відрізнялися між групами профілактики і плацебо (6 проти 7 % відповідно). Діти з нирковими рубцями були значно старше (середній вік 26 проти 11 місяців, $p = 0,01$), мали другу ІСШ до включення (відношення шансів (ВШ) 2,85; 95% довірчий інтервал (95% ДІ) від 1,38 до 5,92), були, більш ймовірно, світлошкірими (ВШ 2,22; 95% ДІ від 1,13 до 4,34) і мали більш високі рівні МУР (ВШ 2,79; 95% ДІ від 1,56 до 5,0). Частка нових рубців у ниркових спостереженнях була значно вищою при МУР 4-го рівня порівняно з тими, хто не мав МУР (ВШ 24,2; 95% ДІ від 6,4 до 91,2).

Висновки. Значно більше ниркових рубців був помічено у відносно старших дітей і в пацієнтів з другим епізодом гарячкової або симптоматичної ІСШ до рандомізації. Існуючі раніше і нові рубці нирок спостерігались значно частіше при МУР 4-го ступеня, ніж при нижчому ступені або в дітей без МУР. Антимікробна профілактика не знижує ризику формування ниркових рубців.

Призначення введення рідини з огляду на рівень центрального венозного тиску запобігає контраст-індукованій нефропатії

Will Boggs, MD. January 07, 2016. New York (Reuters Health). — <http://bit.ly/1OatHoA> and <http://bit.ly/1RrHbAM> / J. Am. Coll. Cardiol. Interv. 2015.

Моніторинг центрального венозного тиску (ЦВТ) дозволяє зробити призначення рідини безпечним і достатнім для профілактики контраст-індукованої нефропатії (КІН) у пацієнтів із хронічними захворю-

Mattoo T.K., Chesney R.W., Greenfield S.P. et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015 Nov 10. pii: CJN.05210515. (Original) PMID: 26555605

Background and objectives. The main objectives of the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) trial were to evaluate the role of antimicrobial prophylaxis in the prevention of recurrent urinary tract infection (UTI) and renal scarring in children with vesicoureteral reflux (VUR). We present a comprehensive evaluation of renal scarring outcomes in RIVUR trial participants. **Design, setting, participants, & measurements.** This multicenter, randomized, placebo-controlled trial enrolled 607 children aged 2–71 months with grade 1–4 VUR diagnosed after a first or second febrile or symptomatic UTI. Study participants received trimethoprim-sulfamethoxazole or placebo and were followed for 2 years. Renal scarring was evaluated by baseline and follow-up 99mtechnetium dimercaptosuccinic acid (DMSA) renal scans that were reviewed independently by two blinded reference radiologists.

Results. At the end of the study, 58 (10 %) of 599 children and 63 (5 %) of 1197 renal units had renal scarring. New renal scarring did not differ between the prophylaxis and placebo groups (6 versus 7 %, respectively). Children with renal scarring were significantly older (median age, 26 versus 11 months; $P=0.01$), had a second UTI before enrollment (odds ratio (OR), 2.85; 95% confidence interval (95% CI), 1.38 to 5.92), were more likely to be Hispanic (OR, 2.22; 95% CI, 1.13 to 4.34), and had higher grades of VUR (OR, 2.79; 95% CI, 1.56 to 5.0). The proportion of new scars in renal units with grade 4 VUR was significantly higher than in units with no VUR (OR, 24.2; 95% CI, 6.4 to 91.2).

Conclusions. Significantly more renal scarring was seen in relatively older children and in those with a second episode of febrile or symptomatic UTI before randomization. Preexisting and new renal scars occurred significantly more in renal units with grade 4 VUR than in those with low-grade or no VUR. Antimicrobial prophylaxis did not decrease the risk of renal scarring.

Central Venous Pressure Guided Fluid Administration Prevents Contrast-Induced Nephropathy

Will Boggs, MD. January 07, 2016. New York (Reuters Health). — <http://bit.ly/1OatHoA> and <http://bit.ly/1RrHbAM> / J. Am. Coll. Cardiol. Interv. 2015.

Central venous pressure (CVP) monitoring allows safe and sufficient fluid administration to prevent contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with chronic kidney disease and con-

ваннями нирок і застійною серцевою недостатністю, повідомили дослідники з Китаю.

Частота КІН становить понад 20 % у хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН), ускладненою хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Пацієнти із значним ризиком розвитку КІН повинні отримувати адекватну гідратацію до і після введення контрасту, зазначає команда в JACC: серцево-судинні втручання, онлайн 9 грудня.

Доктор Чень Ген і його колеги з Генерального госпіталю Китайської народно-визвольної армії в Пекіні порівняли введення рідини з моніторингом ЦВТ і без нього для профілактики КІН у рандомізованому дослідженні у 264 пацієнтів із ХХН і ХСН.

ЦВТ-керована група отримала значно вищі середні сумарні об'єми фізіологічного розчину (1827 мл), ніж стандартна група (1202 мл), і мала більший об'єм діурезу (1461 проти 806 мл).

Загальна частота розвитку КІН становила 22,7 %, але вона була значно нижчою при ЦВТ-керованій гідратації, ніж у стандартній групі (15,9 проти 29,5 %, $p = 0,006$).

Число пацієнтів з ростом креатиніну сироватки вище за 0,3 мг/дл і > 50 % від вихідного рівня було істотно нижчим у ЦВТ-контрольованій групі (19,7 і 3,79 % відповідно), ніж у контрольній групі (34,8 і 9,85 %).

Пацієнти з фракцією викиду лівого шлуночка нижче від 40 % і ті, які мають низький рівень ЦВТ, матимуть користь від ЦВТ-контрольованої гідратації.

Відсоток припинення гідратації внаслідок гострого набряку легенів був низьким і подібним в обох групах.

Пацієнти в групі ЦВТ-контрольованої гідратації мали вірогідно більш низькі показники інфаркту міокарда, нирково-замісної терапії та основних небажаних кумулятивних подій у наступні 90 днів порівняно з контрольною групою.

Як і очікувалося, пацієнти, у яких розвинулась КІН, мали більш високі показники основних небажаних подій і смертності від усіх причин, ніж ті, в кого не розвинулась КІН.

Liang H., Kennedy C., Manne S., Hsiang-Ling Lin J., Dolin P.
Моніторинг протеїнурії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу // BMJ Open Diabetes Res. Care. 2015; 3(1)

Мета. Керівництво з діабету Національного інституту охорони здоров'я та якості медичних послуг (NICE) Великобританії рекомендує як мінімум щорічний моніторинг пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) з приводу протеїнурії. До цього часу мало публікацій щодо частоти моніторингу протеїнурії при ЦД2 і його зв'язку з факторами ризику ниркових ускладнень. Ми прагнули описати моніторинг протеїнурії в пацієнтів із ЦД2.

Дизайн. У цьому дослідженні у базі клінічних практичних досліджень Великобританії були обрані пацієнти з ЦД2 віком 40 років і старше з початком антидіабетичної терапії у 2007–2012 рр. (запис до когорти). Вимогою був щонайменше 1 рік спостереження до та

gestive heart failure, researchers from China report.

The incidence of CIN is more than 20 % in patients with chronic kidney disease (CKD) complicated with congestive heart failure (CHF), and patients at significant risk for CIN should receive adequate hydration before and after receipt of contrast, the team notes in JACC: Cardiovascular Interventions, online December 9.

Dr. Geng Qian and colleagues from Chinese People's Liberation Army General Hospital in Beijing compared fluid administration with and without CVP monitoring for prevention of CIN in a randomized trial of 264 patients with CKD and CHF.

The CVP-guided group received significantly higher mean total volumes of saline (1,827 mL) than did the standard-hydration group (1,202 mL) and had a higher volume of urine output (1,461 vs. 806 mL).

The overall incidence of CIN was 22.7 %, but it was significantly lower with CVP-guided hydration than with standard hydration (15.9 vs. 29.5 %, $p = 0.006$).

The proportions of patients with serum creatinine increases above 0.3 mg/dL and > 50 % from baseline were significantly lower in the CVP-guided group (19.7 and 3.79 %, respectively) than in the control group (34.8 and 9.85 %).

Patients with a left ventricular ejection fraction below 40 % and those with the lowest CVP levels benefited most from CVP-guided hydration.

The rates of termination of hydration due to acute pulmonary edema were low and similar in both treatment groups.

Patients in the CVP-guided hydration group had significantly lower rates of myocardial infarction, renal replacement therapy, and cumulative major adverse events in the ensuing 90 days, compared with the control group.

As expected, patients who developed CIN had higher rates of major adverse events and all-cause mortality than those who did not develop CIN.

Liang H., Kennedy C., Manne S., Hsiang-Ling Lin J., Dolin P.
Monitoring for Proteinuria in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // BMJ Open Diabetes Res. Care. 2015; 3(1)

Objective. The UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline on diabetes recommends at least annual monitoring of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) for proteinuria. To date, little has been published on the frequency of proteinuria monitoring in T2DM, and its association with risk factors for renal complications. We aimed to describe proteinuria monitoring in patients with T2DM.

Design. This study identified patients with T2DM aged 40 years or older with the first anti-diabetic drug use in 2007–2012 (cohort entry) in the UK Clinical Practice Research Datalink. At

після запису в когорту. Тест вважався таким, що відбувся, якщо медичний або лабораторний код вказував на дослідження рівня альбуміну або білка в сечі. Відсоток пацієнтів з як мінімум одним виконаним дослідженням був обчислений через 1 рік після входження в когорту та протягом подальшого спостереження. Модель пропорційних ризиків Кокса була використана для оцінки відсотків ризиків пацієнтів, які мають перший скринінг, для регулювання вихідних коваріат.

Результати. Було включено 65 790 пацієнтів (середній вік 63 роки, чоловіки – 57,5 %, середня тривалість спостереження 41 місяць), з яких 49 707 (75,6 %) пацієнтів мали принаймні один тест на рік після початку антидіабетичної терапії і 59 400 (90,3 %) мали принаймні один тест у будь-який час протягом наступного спостереження. З часом, з початком антидіабетичної терапії та після ряду змін в лікуванні, моніторинг протеїнурії знизився і був незалежно пов'язаний з віком, статтю, курінням і часом початку антидіабетичної терапії. 12,3 % протестованих пацієнтів з ЦД2 мали позитивний результат на протеїнурію на час першого скринінгу через 1 рік після початку антидіабетичної терапії.

Висновки. Отримані висновки мали субоптимальне узгодження з керівництвом NICE з моніторингу протеїнурії в пацієнтів з ЦД2 і з тим, що рівень моніторингу виявився залежним від множинних клінічних факторів.

Young P., Bailey M., Beasley R. et al. SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Порівняльний ефект впливу буферного кристалоїдного розчину та фізрозчину на гостре пошкодження нирок у хворих у відділенні реанімації: рандомізоване клінічне дослідження SPLIT // JAMA. 2015; 314: 1701-1710

Гостре ушкодження нирок (ГУН) у хворих у критичному стані є все більш поширеним явищем. Численні спостереження й проспективні дослідження показали збільшення госпітальної летальності при ГУН, що розвивається при критичних станах.

Останні експериментальні дослідження показали, що використання внутрішньовенного введення натрію хлориду (фізіологічного розчину) сприяє розвитку ГУН. Теорія полягає в тому, що нефізіологічно високі концентрації хлориду спричиняють пошкодження нирок. У результаті розчини з низьким вмістом хлоридів, так звані збалансовані, завойовують все більш широке визнання серед лікарів-реаніматологів та нефрологів.

Збалансовані розчини містять набагато менше хлориду; обсерваційні дослідження показали, що ці розчини знижують ризик ГУН та ГУН, що потребує нирково-замісної терапії, порівняно з фізіологічним розчином. Автори даного дослідження хотіли перевірити цю теорію: вони розробили кластерне рандомізоване контрольоване дослідження, щоб порівняти фізіологічний розчин зі збалансованим кристалоїдним.

Основні результати і заходи вимірювання. Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів з ГУН (визначалося як підвищення рівня креатиніну сироватки

least 1 year of registration before and after cohort entry was required. A test was considered undertaken if a medical or laboratory code indicated a urinary albumin or protein test. The percentage of patients with at least one test performed was obtained in 1 year after cohort entry and any time during follow-up. A Cox proportional hazards model was used to estimate the HRs of patients having the first screening test while adjusting for baseline covariates.

Results: 65 790 patients (mean age 63.0 years, men 57.5 %, mean follow-up 41.0 months) were included, of whom 49 707 (75.6 %) patients had at least one test in 1 year after antidiabetic drug initiation and 59 400 (90.3 %) had at least one test any time during follow-up. Proteinuria monitoring decreased with time since initiation of antidiabetic drug therapy and with number of treatment changes and was independently associated with age, sex, smoking status, and year of antidiabetic drug initiation. 12.3 % of patients with T2DM tested had a positive proteinuria test for the first screening performed in 1 year after initiation of antidiabetic drug therapy.

Conclusions: The findings suggested suboptimal compliance with the NICE guideline on proteinuria monitoring in patients with T2DM and that level of monitoring appeared to depend on multiple clinical factors.

Young P., Bailey M., Beasley R. et al. SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial // JAMA. 2015; 314: 1701-1710

Acute kidney injury (AKI) in critically ill patients is an ever more common occurrence. Numerous observational and prospective trials have shown an increase in in-hospital mortality when AKI develops during a critical illness.

Recent observational studies have suggested that the use of intravenous sodium chloride (saline) is contributing to the development of AKI. The theory is that the unphysiologically high chloride concentration promotes kidney injury. As a result, solutions with lower chloride content, referred to as «balanced solutions», are gaining wider acceptance among intensivists and nephrologists.

Balanced solutions contain far less chloride; observational studies have shown that these solutions lower the risk for AKI and AKI requiring renal replacement therapy compared with saline. The authors of this investigation wanted to put this theory to the test: They devised a cluster randomized, controlled trial to compare saline with a balanced crystalloid solution.

Main Outcomes and Measures. The primary outcome was proportion of patients with AKI (de-

як мінімум у 2 рази або рівень сироваткового креатиніну $\geq 3,96$ мг/дл з збільшення на $\geq 0,5$ мг/дл); основними вторинними точками була необхідність використовувати нирково-замісну терапію і госпітальна летальність.

Висновки. Серед пацієнтів, які отримували інфузійну терапію кристалоїдами у відділенні інтенсивної терапії, використання забуферених кристалоїдів порівняно з фізіологічним розчином не знижує ризик розвитку ГУН. Подальші великі рандомізовані клінічні випробування необхідні для оцінки ефективності препарату у груп більш високого ризику та оцінки клінічних результатів, таких як смертність.

Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E. et al. Corticosteroids for treating sepsis. Cochrane Database Syst. 2015 Dec 4; 12: CD002243. doi: 10.1002/14651858.CD002243.pub3. (Review) PMID: 26633262

Обґрунтування. Сепсис виникає, коли інфекція ускладнюється недостатністю органів, що визначається послідовною органною недостатністю з рівнем 2 бали та більше (SOFA). Сепсис може ускладнюватися порушенням метаболізму кортикостероїдів. Призначення кортикостероїдів може бути корисним для пацієнта. Оригінальний огляд був опублікований у 2004 році і був оновлений у 2010 році і 2015 році. Завдання: розглянути вплив кортикостероїдів на смерть у хворих на сепсис протягом одного місяця і перевірити, чи впливають дози і тривалість застосування кортикостероїдів на реакцію пацієнта в його лікуванні.

Методи пошуку. Ми проводили пошук у Центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL; 2014, випуск 10), MEDLINE (жовтень 2014 р.), EMBASE (жовтень 2014 р.), Літературі медичних наук Латинської Америки і Карибського басейну (LILACS; жовтень 2014) і рекомендованому списку статей, також ми звернулися до авторів дослідження. Основні пошуки проводилися в серпні 2003 і жовтні 2009 року.

Критерії відбору. Ми включили рандомізовані контрольовані дослідження кортикостероїдів порівняно з плацебо або підтримуючою терапією у пацієнтів із сепсисом.

Збір даних і аналіз. Усі автори огляду погодились із відібраними дослідженнями. Один автор оглядів обирає дані, які були перевірені іншими авторами оглядів та основним автором статті, якщо це було можливо. Ми отримали деякі дані, що були відсутні, від авторів досліджень. Ми оцінювали методологічну якість дослідження.

Основні результати. Ми виявили дев'ять додаткових досліджень з моменту останнього оновлення, загальне число відібраних досліджень — 33 (N = 4268 учасників). Двадцять три з цих 33 мали низький ризик виникнення помилки вибірки, 22 були пов'язані з низьким ризиком продуктивності та виявлення даних, 27 мали низький ризик стирання даних та 14 пов'язані з низьким ризиком селективної звітності. Кортикостероїди знизили 28-денну смертність (27 досліджень; n = 3176; відносний ризик (RR) 0,87, 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,76 до 1,00; значення P = 0,05, модель випадкових ефектів). Якість доказів для

defined as a rise in serum creatinine level of at least 2-fold or a serum creatinine level of ≥ 3.96 mg/dL with an increase of ≥ 0.5 mg/dL); main secondary outcomes were incidence of RRT use and in-hospital mortality.

Conclusions and Relevance. Among patients receiving crystalloid fluid therapy in the ICU, use of a buffered crystalloid compared with saline did not reduce the risk of AKI. Further large randomized clinical trials are needed to assess efficacy in higher-risk populations and to measure clinical outcomes such as mortality.

Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E. et al. Corticosteroids for treating sepsis. Cochrane Database Syst. Rev. 2015 Dec 4; 12: CD002243. doi: 10.1002/14651858.CD002243.pub3. (Review) PMID: 26633262

Background. Sepsis occurs when an infection is complicated by organ failures as defined by a sequential organ failure assessment (SOFA) score of two or higher. Sepsis may be complicated by impaired corticosteroid metabolism. Giving corticosteroids may benefit patients. The original review was published in 2004 and was updated in 2010 and again in 2015. Objectives: To examine the effects of corticosteroids on death at one month in patients with sepsis, and to examine whether dose and duration of corticosteroids influence patient response to this treatment.

Search methods. We searched the Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2014, Issue 10), MEDLINE (October 2014), EMBASE (October 2014), Latin American Caribbean Health Sciences Literature (LILACS; October 2014) and reference lists of articles, and we contacted trial authors. The original searches were performed in August 2003 and in October 2009.

Selection criteria. We included randomized controlled trials of corticosteroids versus placebo or supportive treatment in patients with sepsis.

Data collection and analysis. All review authors agreed on the eligibility of trials. One review author extracted data, which were checked by the other review authors, and by the primary author of the paper when possible. We obtained some missing data from trial authors. We assessed the methodological quality of trials.

Main results. We identified nine additional studies since the last update, for a total of 33 eligible trials (n = 4268 participants). Twenty-three of these 33 trials were at low risk of selection bias, 22 were at low risk of performance and detection bias, 27 were at low risk of attrition bias and 14 were at low risk of selective reporting. Corticosteroids reduced 28-day mortality (27 trials; n = 3176; risk ratio (RR) 0.87, 95% confidence interval (CI) 0.76 to 1.00; P value = 0.05, random-effects model). The quality of evidence for this outcome was downgraded

такого результату була знижена з високого до низького через неточності (верхня межа 95% ДІ = 1) і невідповідність (значна гетерогенність серед усіх результатів випробування). Гетерогенність була частково пов'язана зі стратегією дозування. Лікування тривалим курсом з низькими дозами кортикостероїдів значно знизило 28-денну смертність (22 дослідження; ВР 0,87, 95% ДІ від 0,78 до 0,97; P = 0,01, модель з фіксованим ефектом). Якість доказів була знижена з високого до середнього через невідповідність (через незначні ефекти наведені у одному великому дослідженні). Кортикостероїди також знизили смертність у відділенні інтенсивної терапії (13 досліджень; ВР 0,82, 95% ДІ від 0,68 до 1,00; P = 0,04, модель випадкових ефектів) і в лікарні (17 досліджень; ВР 0,85, 95% ДІ від 0,73 до 0,98; P = 0,03, модель випадкових ефектів).

Висновки авторів. У цілому низька якість доказів вказує на те, що кортикостероїди знижують смертність серед пацієнтів із сепсисом. Помірна якість доказів свідчить про те, що тривалий курс лікування низькими дозами кортикостероїдів знижує 28-денну смертність, не викликаючи при цьому серйозних ускладнень, і призводить до збільшення метаболічних розладів.

from high to low for imprecision (upper limit of 95% CI = 1) and for inconsistency (significant heterogeneity across trial results). Heterogeneity was related in part to the dosing strategy. Treatment with a long course of low-dose corticosteroids significantly reduced 28-day mortality (22 trials; RR 0.87, 95% CI 0.78 to 0.97; P value = 0.01, fixed-effect model). The quality of evidence was downgraded from high to moderate for inconsistency (owing to non-significant effects shown by one large trial). Corticosteroids also reduced mortality rate in the intensive care unit (13 trials; RR 0.82, 95% CI 0.68 to 1.00; P value = 0.04, random-effects model) and at the hospital (17 trials; RR 0.85, 95% CI 0.73 to 0.98; P value = 0.03, random-effects model).

Authors' conclusions. Overall, low-quality evidence indicates that corticosteroids reduce mortality among patients with sepsis. Moderate-quality evidence suggests that a long course of low-dose corticosteroids reduced 28-day mortality without inducing major complications and led to an increase in metabolic disorders.

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова ■

СИМПОЗІУМ № 209 «СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ. ДІАБЕТИЧНА ХВОРОБА НИРОК, 2016»

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 матеріалом «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016 (витяги з рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA), 2016)», що надрукований на с. 43 цього номера журналу.

Питання до симпозиуму № 209 «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті. Діабетична хвороба нирок, 2016»

1. Цукровий діабет 2-го типу — це:

А. Прогресуюче зниження секреції інсуліну на тлі інсулінорезистентності.

Б. Наслідок руйнування бета-клітин підшлункової залози, що призводить до абсолютного дефіциту інсуліну.

В. Цукровий діабет другого-третього триместру вагітності.

Г. Моногенно або полігенно успадковане захворювання, індуковане інфекцією.

Д. Діабет не першого і третього типу.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 2.

2. Критерієм діагностики цукрового діабету є:

А. $HbA_{1c} \geq 6,5\%$.

Б. Глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л.

В. 2-годинна глюкоза в плазмі крові $\geq 11,1$ ммоль/л при проведенні перорального тесту на толерантність до глюкози.

Г. У пацієнтів з класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризи при випадковому виявленні рівень глюкози в плазмі крові $\geq 11,1$ ммоль/л.

Д. Усі відповіді вірні, без переваг одного методу над іншим.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 2.2.

3. Категорії підвищеного ризику розвитку діабету (предіабету) є такими:

А. Глюкоза натще 5,6–6,9 ммоль/л.

Б. 2-годинна глюкоза в плазмі крові при проведенні тесту толерантності до глюкози з 75 г глюкози 7,8–11,0 ммоль/л.

В. A_{1c} 5,7–6,4 %.

Г. Усі відповіді вірні.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 2.3.

4. Цільовими значеннями глікемії є:

А. HbA_{1c} нижче від 7 %, для окремих пацієнтів — менше за 6,5 %.

Б. HbA_{1c} нижче від 8 %, для окремих пацієнтів — менше за 7 %.

В. HbA_{1c} нижче від 6,5 %.

Г. HbA1c нижче від 8 %.

Д. Індивідуальні значення.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 5.

5. Цільовим значенням систолічного артеріального тиску в пацієнтів з діабетом і гіпертензією є:

А. Менше за 140 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.

Б. Менше за 130 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.

В. Менше за 140 мм рт.ст., а для окремих пацієнтів (наприклад, молодих) — менше за 130 мм рт.ст.

Г. Індивідуально підібрані значення.

Д. Цільові значення на сьогодні остаточно не встановлені.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 8.

6. Цільовим значенням діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з діабетом і гіпертензією є:

А. Менше за 90 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.

Б. Менше за 80 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.

В. Менше за 90 мм рт.ст, а для окремих пацієнтів (наприклад, молодих) — менше за 80 мм рт.ст.

Г. Індивідуально підібрані значення.

Д. Цільові значення на сьогодні остаточно не встановлені.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 8.

7. Стартовим препаратом у лікуванні артеріального тиску в пацієнтів із цукровим діабетом є:

А. ІАПФ або БРА.

Б. Тіазидний діуретик.

В. Блокатор кальцієвих каналів.

Г. Бета-блокатор.

Д. Симпатолітик.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 8.

8. Необхідність призначення терапії статинами базується:

А. Лише на значенні тригліцеридів.

Б. Лише на віці пацієнта.

В. Лише на рівні ліпопротеїдів високої щільності.

Г. Лише на ступені ризику.

Д. На значеннях тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності, віці та ступені ризику.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 8.

9. Для первинної профілактики в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типів і підвищеним серцево-судинним ризиком (10-річний ризик понад 10 %) слід використовувати:

А. Аспірин 75–162 мг/добу.

Б. Подвійну терапію аспірин/клопідогрель.

В. Не слід використовувати жодного антитромбоцитарного препарату.

Г. Аспірин у дозі 300 мг/добу.

Д. Клопідогрель 300 мг/добу.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 8.

10. Для зниження ризику прогресування діабетичної нефропатії першочергово слід:

А. Лише оптимізувати контроль глюкози.

Б. Лише оптимізувати контроль артеріального тиску.

В. Оптимізувати дозу ІАПФ/БРА.

Г. Оптимізувати контроль глюкози і контроль артеріального тиску.

Д. Визначити серцево-судинні ризики.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 9.

11. У всіх пацієнтів із діабетом 1-го типу понад 5 років і з моменту встановлення діабету 2-го типу слід визначати:

А. Екскрецію альбуміну/креатиніну сечі і ШКФ принаймні щорічно.

Б. Екскрецію альбуміну/креатиніну сечі і ШКФ принаймні щоквартально.

В. Екскрецію альбуміну/креатиніну сечі й ШКФ принаймні щомісяця.

Г. Розмір нирок за даними ультразвукового дослідження щорічно.

Д. Загальний аналіз крові щомісячно.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 9.

12. У пацієнтів з екскрецією альбуміну з сечею 30 мг/добу і вище ІАПФ або БРА призначається:

А. Незалежно від значень артеріального тиску.

Б. Лише при документованій артеріальній гіпертензії.

В. Лише при супутньому зниженні швидкості клубочкової фільтрації.

Г. Лише при одночасному зниженні клубочкової фільтрації й підвищенні артеріального тиску.

Д. Лише при тривалості діабету понад 5 років.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 9.

13. При призначенні ІАПФ/БРА слід:

- А. Контролювати рівень ліпідів крові.
- Б. Контролювати рівень глікемії.
- В. Контролювати рівень еритроцитурії.
- Г. Контролювати рівень лейкоцитурії.
- Д. Регулярно контролювати рівень креатиніну й калію сироватки крові.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 9.

14. Для людей з діабетичною хворобою нирок рекомендується обмеження дієтичного білка:

- А. До 0,8 г/кг/добу.
- Б. До 0,6 г/кг/добу.
- В. До 0,4 г/кг/добу.
- Г. До 1,0 г/кг/добу.

- Д. Не рекомендується таке обмеження взагалі.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 9.

15. Дітям із цукровим діабетом та підвищеною екскрецією альбуміну з сечею (понад 30 мг):

- А. Рекомендується призначення ІАПФ.
- Б. Не рекомендується призначення ІАПФ.
- В. Рекомендується призначення БРА.
- Г. Не рекомендується призначення БРА.
- Д. Рекомендується призначення мембраностабілізаторів.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті, 2016», розділ 11.

Підготував: проф. Д. Іванов ■

СИМПОЗІУМ № 210 «ФАРМАКОГЕНЕТИКА ТА ДОЗУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ В НЕФРОЛОГІЇ. ТАКРОЛІМУС»

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

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з матеріалами «Применение фармакогенотипирования и дозирование некоторых препаратов в урологии и нефрологии» (А.А. Мельник) та «Керівництва консорціуму з впровадження клінічної фармакогенетики (СРІС) для генотипу СYP3A5 та дозування такролімусу», що надруковані на с. 96 та с. 57 цього номера журналу.

Питання до симпозіуму № 210 «Фармакогенетика та дозування препаратів в нефрології. Такролімус»

1. Більшість медикаментів метаболізуються за рахунок:

- А. Одного ензиму.
- Б. Двох основних ензимів.
- В. Трьох основних ензимів СYP 450 (1, 2, 3).
- Г. Різних ензимів відповідно до молекули.
- Д. Усі відповіді неправильні.

2. Процес деградації медикаментів може перебігати:

- А. Повільно, у середньому темпі, швидко, дуже швидко.
- Б. Завжди повільно.
- В. Завжди в середньому темпі.
- Г. Завжди швидко.
- Д. Усі відповіді неправильні.

3. Відповідно до темпу метаболізму люди поділяються на метаболізаторів:

- А. Повільних.
- Б. Середніх.
- В. Швидких.
- Г. Дуже швидких.
- Д. Усі відповіді правильні.

4. Дози медикаментів, що пропонуються у фармакології як терапевтичні, призначають залежно від того, чи є пацієнт:

- А. Середнім/швидким метаболізатором.
- Б. Повільним метаболізатором.
- В. Швидким метаболізатором.
- Г. Дуже швидким метаболізатором.
- Д. Усі відповіді неправильні.

5. Повільні метаболізатори потребують прийому ліків у дозах:

- А. Верхнього терапевтичного інтервалу.
- Б. Середнього терапевтичного інтервалу.
- В. Нижнього терапевтичного інтервалу.
- Г. Усі відповіді неправильні.
- Д. Усі відповіді правильні.

6. Швидкі/дуже швидкі метаболізатори потребують прийому ліків у дозах:

- А. Верхнього терапевтичного інтервалу.
- Б. Нижнього терапевтичного інтервалу.
- В. Середнього терапевтичного інтервалу.
- Г. Усі відповіді неправильні.
- Д. Усі відповіді правильні.

7. Ензими розподіляються на такі:

- А. Першої фази, що викликають окислення, відновлення і гідроліз.
- Б. Другої фази, що викликають кон'югацію та формування транспортної групи.
- В. Третьої фази, що доводять молекулу до ядра.
- Г. Перші дві відповіді правильні.
- Д. Жодна відповідь не є правильною.

8. Ензим першої фази CYP 2D6 метаболізує:

- А. 25 % ліків.
- Б. 50 % ліків.
- В. 75 % ліків.
- Г. 100 % ліків.
- Д. Усі відповіді неправильні.

9. У Європі повільні метаболізатори CYP 2D6 становлять:

- А. 10 %.
- Б. 25 %.
- В. 50 %.
- Г. 75 %.
- Д. 100 %.

10. Ензим першої фази CYP 2D6 метаболізує:

- А. Діуретики.
- Б. Трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, антиаритмічні препарати та тамоксифен.
- В. Антибіотики.
- Г. Усі відповіді правильні.
- Д. Усі відповіді неправильні.

11. Основні алелі CYP 2D6:

- А. 1–3.
- Б. 3–8.
- В. 8–12.
- Г. 12–70.
- Д. 1–70.

12. У Європі повільні метаболізатори CYP 2C9 становлять:

- А. 10 %.
- Б. 25 %.
- В. 50 %.
- Г. 75 %.
- Д. 100 %.

13. Ензим CYP 2C9 метаболізує:

- А. Нестероїдні протизапальні засоби, БРА, більшість пероральних антидіабетичних препаратів.
- Б. Діуретики.
- В. Антибіотики.
- Г. Усі відповіді правильні.
- Д. Усі відповіді неправильні.

14. Основні алелі CYP 2C9:

- А. 0–1.
- Б. 2–3.
- В. 3–5.

- Г. 3–70.
- Д. 1–70.
- Е. CYP 2C19.

15. У Європі повільні метаболізатори CYP 2C19 становлять:

- А. 3 %.
- Б. 25 %.
- В. 50 %.
- Г. 75 %.
- Д. 100 %.

16. Ензим CYP 2C19 метаболізує:

- А. Діуретики.
- Б. Антибіотики.
- В. Омепразол, діазепам, клопідогрель.
- Г. Усі відповіді правильні.
- Д. Усі відповіді неправильні.

17. Ензим CYP 1A2:

- А. Потенціюється броколі й ніотином, майже завжди характеризує швидкий метаболізм.
- Б. Майже завжди характеризує повільний метаболізм.
- В. Не існує в людини.
- Г. Існує у 25 % людей.
- Д. Усі відповіді неправильні.

18. Гомозигота C/C CYP 1A2 наявна в 9 % людей у Європі та може провокувати серцеві ускладнення при надмірному вживанні:

- А. Кави.
- Б. Аспірину.
- В. Риби.
- Г. Фруктів.
- Д. Усі відповіді неправильні.

19. Ген SLCO1B1 відповідає за білковопов'язаний транспорт препаратів у гепатоцити, зокрема:

- А. ІАПФ.
- Б. Аспірину.
- В. Клопідогрелю.
- Г. Статинів.
- Д. Усі відповіді неправильні.

20. СС- і СТ-варіанти SLCO1B1 підвищують ризик міопатії при призначенні статинів:

- А. Не підвищують ризик.
- Б. У 5 разів.
- В. У 17 та 4,5 раза відповідно.
- Г. У 100 разів.
- Д. Усі відповіді неправильні.

21. У Європі носії СТ і СС становлять:

- А. 25 %.
- Б. 32 і 1 % відповідно.
- В. 50 %.
- Г. 75 %.
- Д. Усі відповіді неправильні.

22. GG (11 %) и GT (48 %) генотипи NOS1AP збільшують кардіоваскулярний ризик при застосуванні ліків, що пролонгують Q-T провідність, і тому потребують інтенсивного відновлення електролітів:

- А. При фізичних навантаженнях і діареї.
- Б. У будь-яких ситуаціях.
- В. При застосуванні аспірину.
- Г. Усі відповіді правильні.
- Д. Усі відповіді неправильні.

23. За метаболізм такролімусу відповідає ензим:

- А. CYP2.
- Б. CYP1.
- В. NGAL.
- Г. CYP 3A5.
- Д. SMOG.

24. Швидким метаболізатором такролімусу CYP 3A5 є:

- А. *1/*1.
- Б. *2/*2.
- В. *3/*3.
- Г. *4/*4.
- Д. Усі відповіді правильні.

25. Повільним метаболізатором такролімусу CYP 3A5 є:

- А. *1/*1.
- Б. *2/*2.
- В. *1/*3.
- Г. *1/*4.
- Д. *3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*7.

26. Для реципієнта ниркового трансплантата за наявності генотипу швидкого/середнього метаболізатора (із подальшим контролем):

- А. Не рекомендовано підвищення дози такролімусу.
- Б. Рекомендоване підвищення початкової дози такролімусу в 1,5–2 рази від рекомендованої початкової.
- В. Рекомендоване підвищення дози такролімусу в 5–8 разів від рекомендованої початкової.
- Г. Рекомендоване зменшення дози такролімусу в 1,5–2 рази від рекомендованої початкової.
- Д. Усі відповіді неправильні.

27. Для реципієнта ниркового трансплантата за наявності генотипу швидкого/середнього метаболізатора (із подальшим контролем):

- А. Загальна початкова доза не повинна перевищувати 0,1 мг/кг/день.
- Б. Загальна початкова доза не повинна перевищувати 0,3 мг/кг/день.
- В. Загальна початкова доза не повинна перевищувати 0,8 мг/кг/день.
- Г. Загальна початкова доза не повинна перевищувати 3,0 мг/кг/день.
- Д. Усі відповіді неправильні.

28. Для реципієнта ниркового трансплантата за наявності генотипу повільного метаболізатора рекомендоване (із подальшим контролем):

- А. Застосування початкової стандартної дози такролімусу.
- Б. Підвищення дози такролімусу в 3–4 рази від рекомендованої початкової.
- В. Підвищення дози такролімусу в 5–8 разів від рекомендованої початкової.
- Г. Зменшення дози такролімусу в 1,5–2 рази від рекомендованої початкової.
- Д. Усі відповіді неправильні.

29. Для реципієнтів ниркового трансплантата дитячого та підліткового віку з принаймні однією алеллю CYP 3A5*1 рекомендоване:

- А. Зниження дози такролімусу в 1,5–2 рази від рекомендованої з подальшим контролем її концентрації в сироватці крові.
- Б. Підвищення дози такролімусу в 1,5–2 рази від рекомендованої з подальшим контролем її концентрації в сироватці крові.
- В. Підвищення дози такролімусу у 2,5–4 рази від рекомендованої з подальшим контролем її концентрації в сироватці крові.
- Г. Підвищення дози такролімусу в 5,5–7 разів від рекомендованої з подальшим контролем її концентрації в сироватці крові.
- Д. Усі відповіді неправильні.

ЯК БОРОТИСЯ ІЗ ЗАЙВОЮ ВАГОЮ?

Існує два принципи, виконання яких дозволить контролювати Вашу вагу:

1. Дотримання правил харчування.
2. Збереження фізичної активності.

Дотримання правил харчування включає:

— Вибір режиму харчування (4–5 разів на добу або 1 раз на добу основний прийом і 3–4 перекуси). Важливо: якщо прийом 4–5 разів на добу, між прийомами їжі категорично ніяких перекусів!

— Останній прийом їжі за три години до сну, але не пізніше 20:00.

— В одній страві (під час одного прийому їжі) не змішувати білки, жири і вуглеводи. Наприклад, м'ясо без гарніру або гарнір без риби/м'яса/грибів. Овочі як гарнір також небажані. Виключити хліб.

— Пам'ятайте, що рідина в півтора раза перевищує вагу того, що з'їли.

— Правильне харчування таке, коли вранці є апетит.

— Контролюйте вагу щодня вранці.

Збереження фізичної активності:

— Щодня по 30 хвилин краще, ніж через добу по одній годині.

— Не менше 30 хвилин щодня, 7 днів на тиждень.

— 30 хвилин безперервно.

— Динамічні вправи краще.

— Надавайте перевагу сходам, а не ліфту.

Загальне правило: регулярність без порушень, тривалість для отримання результатів — щонайменше 3 місяці. ■



КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ В НЕФРОЛОГІЇ. ЯК ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ ДОПОМАГАЮТЬ ЛІКАРЯМ ЗАСВОЇТИ НОВИЙ ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ



Протягом дня послідовно засідали чотири секції конференції. У рамках кожної з них було розібрано конкретний клінічний випадок та проведено обговорення випадку з практики присутніх лікарів. Патоморфологічну характеристику надавали запрошені експерти.

«Під час останньої конференції у вересні минулого року ми зрозуміли, що розгляд та обговорення практичних випадків і розбір їх на прикладі практики наших учасників викликає куди більший інтерес та дає значно вираженіший ефект, ніж класичне представлення теоретичного ма-

11 вересня 2015 року у Великому залі НАН України у Києві відбулася науково-практична конференція «Клінічні випадки в нефрології та їх патоморфологічний діагноз». Близько 200 практикуючих лікарів з усієї України мали нагоду приєднатися до нового формату конференції — розгляду практичних питань сучасної нефрологічної науки.

Тематика доповідей у рамках конференції зосередилася навколо впливу загальних хвороб на стан нирок, а також на новітніх тенденціях лікування сечокам'яної хвороби та інфекцій сечової системи.

теріалу, — розповідає ініціатор заходу професор Дмитро Іванов. — Тому цього року ми побудували програму так, аби більше часу присвятити діалогу з аудиторією».

Організатор конференції — кафедра нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика з 2008 року щорічно проводить науково-практичні конференції з актуальних питань сучасної нефрології.

Традиційно у заходах беруть участь фахівці — нефрологи, урологи, кардіологи, ендокринологи, лікарі загальної практики — сімейної медицини з усієї країни.





Захід відбувся завдяки підтримці партнера конференції — компанії Wörwag Pharma. ■

16 вересня 2016 року в м. Києві згідно з Реєстром конференцій МОЗ та НАМН України відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічний випадок у нефрології» (9th REENA) з акцентом на віковий аспект (діти-підлітки, особи похилого віку).

**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		
ЛО1006	Автоматизированные анализы крови и мочи. Справочник / В.И. Сидельникова. — 56 с.	25,00
ЛО1065	Алгоритм лабораторной диагностики острого лейкоза / И.И.Матвеева. — 56 с.	224,00
ЛО1026	Анализы говорят о вашем здоровье (5-е изд.) / Т.Ф. Цынко. — 224 с.	43,00
ЛО1033	Анализы крови и мочи (5-е изд., исправ.) / Л.А. Данилова. — 128 с.	34,00
ЛО1003	Анализы крови и мочи (клиническое значение) / Г.И. Козинец. — 104 с.	30,00
ЛО1011	Анализы крови и мочи. Клиническое значение (2-е изд., доп. и пер.) / Г.И. Козинец.	86,00
ЛО1030	Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н. Гильмияровой. — 312 с.	182,00
ЛО1043	Биохимические анализы в клинике / Лифшиц В.М. — 216 с.	70,00
ЛО1013	Биохимические показатели в клинике внутренних болезней / Ф.И. Комаров.	45,00
ЛО1012	Биохимическое обследование в клинической практике / М.О. Егорова.	92,00
ЛО1007	Внелабораторная экспресс-диагностика / В.И. Сидельникова. — 80 с.	38,00
ЛО1066	Гематологические методы исследования. Клиническое значение показателей крови / В.Н.Блиндарь. — 96 с.	264,00
ЛО1050	Группы крови человека. Руководство по иммуносерологии / Донсков С.И., Мороков В.А. — 1016 с.	297,00
ЛО1027	Диагностика заболеваний по анализам крови и мочи (8-е изд., перераб. и доп.) / Автор-составитель Т.Ф. Цынко. — 160 с.	44,00
ЛО1028	Диагностика по основным показателям лабораторных исследований / В.К. Земцов. — 192 с.	48,00
ЛО1053	Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / Камышников В.С. — 96 с.	36,00
ЛО1002	Клиническая интерпретация лабораторных исследований. — 384 с.	83,00
ЛО1046	Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. В 2 томах. Том 1. / Под ред. В.В. Долгова. — 928 с.	1114,00
ЛО1047	Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. В 2 томах. Том 2. / Под ред. В.В. Долгова. — 808 с.	1114,00
ЛО1035	Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / Кишкун А.А. — 976 с.	840,00
ЛО1016	Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: справочное пособие (2-е изд.) / В.С. Камышников. — 320 с.	90,00
ЛО1040	Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока (2-е изд.) / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 376 с.	371,00
ЛО1042	Клінічна лабораторна діагностика: Навч. посіб. для мед. ВНЗ IV р.а. Рекомендовано МОЗ / За ред. Б.Д. Луцика. — 288 с.	112,00

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ЛО1025	Клінічні лабораторні дослідження: Підруч. для мед. ВНЗ I-III рів. акред. Затверджено МОЗ / Т.І. Бойко. — 352 с.	94,00
ЛО1055	Лабораторная диагностика бактериального вагиноза. Методические рекомендации / А.М. Савичева. — 28 с.	36,00
ЛО1017	Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций / Г.А. Дмитриев. — 332 с.	336,00
ЛО1056	Лабораторная диагностика генитальной герпесвирусной инфекции. Методические рекомендации / А.М. Савичева. — 32 с.	35,00
ЛО1057	Лабораторная диагностика инфекции, вызванной <i>Mycoplasma genitalium</i> . Методические рекомендации / А.М. Савичева. — 36 с.	35,00
ЛО1063	Лабораторная диагностика инфекционных болезней / Покровский В.И.	453,00
ЛО1048	Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца / В.С. Камышников, Л.И. Алехнович, А.Т. Кузьменко. — 152 с.	236,00
ЛО1041	Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов, Л.В. Натрус, П.А. Черновол. — 136 с.	100,00
ЛО1058	Лабораторная диагностика урогенитального трихомониаза. Методические рекомендации / А.М. Савичева. — 36 с.	33,00
ЛО1059	Лабораторная диагностика урогенитальной хламидийной инфекции. Методические рекомендации / А.М. Савичева. — 56 с.	33,00
ЛО1029	Лабораторные методы диагностики: учеб.пособие / Автор-составитель Я.М. Вахрушев, Е.Ю. Шкатова. — 96 с.	25,00
ЛО1004	Лабораторные методы исследования. Диагностическое значение: Учебное пособие, гриф УМО / В.Р. Вебер. — 496 с.	209,00
ЛО1008	Лабораторные тесты у здоровых людей. Референтные пределы / В.М. Лифшиц. — 128 с.	25,00
ЛО1036	Лабораторный справочник СИНЭВО / Под ред. О.В. Небыльцовой. — 420 с.	240,00
ЛО1037	Ликвор. Лабораторные тесты / Сидельникова В.И. — 64 с.	31,00
ЛО1009	Медицинские лабораторные анализы. Справочник (4-е изд.) / В.М. Лифшиц. — 184 с.	150,00
ЛО1049	Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 томах. Том 1 / Алексеев В.В. и др. — 472 с.	632,00
ЛО1052	Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 томах. Том 2 / Алексеев В.В. и др. — 793 с.	990,00
ЛО1005	Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты. Руководство по лабораторной диагностике / И.С. Королева. — 112 с.	58,00
ЛО1018	Методы клинических лабораторных исследований (4-е изд.) / В.С. Камышников. — 752 с.	358,00
ЛО1060	Микроскопические исследования в диагностике урогенитальных инфекций. Рекомендации для врачей-лаборантов / А.М.Савичева. — 68 с.	40,00
ЛО1032	Мочеполовой трихомониаз (клинико-лабораторное обследование и ведение пациентов) / Г.А. Дмитриев, Н.И. Сюч. — 128 с.	139,00
ЛО1019	О чем говорят медицинские анализы: Справочное пособие (3-е изд.) / В.С. Камышников. — 224 с.	67,00
ЛО1020	Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований (2-е изд.) / Вялов С.С. — 176 с.	97,00
ЛО1023	Основы клинической цитологической диагностики: учебное пособие / И.П. Шабалова, Н.Ю. Полонская. — 136 с.	128,00
ЛО1054	Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство / Под ред. П.Г. Малькова, Г.А. Франка. — 108 с.	228,00
ЛО1021	Оценка результатов клинических анализов крови и мочи / Ю.Я. Лея.	29,00
ЛО1061	Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 60 с.	35,00
ЛО1034	Правила чтения биохимического анализа: Руководство для врача / И.М. Рослый, М.Г. Водолажская. — 96 с.	142,00
ЛО1062	Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта / Домейка Мария. — 288 с.	138,00
ЛО1024	Руководство по лабораторным методам диагностики / Кишкун А.А. — 756 с.	1260,00

ЛО1045	Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией / Кишкун А.А. — 704 с.	545,00
ЛО1038	Справочник по диагностическим тестам / Николь Д. — 560 с.	446,00
ЛО1031	Стрептококки: общая характеристика и методы лабораторной диагностики / Н.И. Брико, Л.А. Ряпис, А.С. Ещина, Н.Ф.Дмитриева. — 196 с.	123,00
ЛО1044	Техника лабораторных работ в медицинской практике / Камышников В.С. — 336 с.	178,00
МЕДСЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО		
МО2046	Fundamentals of nursing: manual for the second and third year English-medium students / A. Butyrsky. — 208 с.	70,00
МО2032	Асептика и антисептика: учебное пособие / Ю.С. Винник и др. — 128 с.	25,00
МО2019	Главная (старшая) медицинская сестра: сборник нормативных документов. — 496 с.	84,00
МО2027	Громадське здоров'я і громадське медсестринство: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. / За ред. Є.Я. Склярєва, М.Б. Шегєдин. — 224 с.	48,00
МО2051	Громадське здоров'я і громадське медсестринство: Підручник для мед. ВНЗ I–III рів. акред. — 3-тє вид. Затверджено МОЗ / За ред. Є.Я. Склярєва, М.Б. Шегєдин, Б.Б. Лемішка. — 224 с.	64,00
МО2033	Карманный справочник медицинской сестры (5-е изд.) / Т.П. Обуховец. — 672 с.	82,00
МО2034	Карманный справочник фельдшера (7-е изд.) / Э.В. Смолева. — 512 с.	55,00
МО2052	Клінічне медсестринство в педіатрії: Підручник для мед. ВНЗ I–III рівн. акред. / Тарасюк В.С. — 200 с.	60,00
МО2035	Лидерство в сестринском деле: учеб.пособие / А.А. Модестов, Ю.С. Пац, В.В. Шевченко, Н.И. Лихоузова. — 208 с.	25,00
МО2064	Медицинские манипуляции. Мультимедийный подход: руководство / Стоунхэм М., Уэст-брук Дж. — 144 с.	440,00
МО2037	Медсестра врача общей (семейной) практики (2-е изд.) / Р.М. Мостицкая. — 480 с.	64,00
МО2053	Медсестринство в акушерстві: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Допущено МОЗ / Назарова І.Б. — 224 с.	44,00
МО2054	Медсестринство в геронтології і геріатрії: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Затверджено МОЗ / За ред. В.С. Тарасюка. — 624 с.	158,00
МО2055	Медсестринство в гінекології: Навч. посіб. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. — 2-ге вид., перероб. і доп. Затверджено МОЗ / Назарова І.Б., Пісарєв А.А., Михайлов О.В. — 248 с.	80,00
МО2056	Медсестринство в дерматології і венерології: Навч. посіб. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Допущено МОЗ / Шегєдин М.Б., Зайченко М.М. — 120 с.	60,00
МО2063	Медсестринство в неврології. Навчальний посібник для ВНЗ I–III р.а: Рекомендовано ЦМК МОЗ / Шегєдин М. Б. — 160 с.	104,00
МО2057	Медсестринство в неврології: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Затверджено МОЗ / Кареліна Т.І., Касєвич Н.М. — 296 с.	76,00
МО2058	Медсестринство в онкології: Підручник для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Затверджено МОЗ / За ред. Л.М. Ковальчука. — 512 с.	144,00
МО2048	Медсестринство в педіатрії. Навчальний посібник / М.Б. Шегєдин, С.Д. Орїбко та ін. — 312 с.	122,00
МО2028	Медсестринство в сімейній медицині: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. (2-ге вид., стер.) Затверджено МОЗ / Т.О. Антропова. — 488 с.	144,00
МО2059	Медсестринство в хірургії: Навч. посіб. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Допущено МОЗ / Шегєдин М.Б., Шустакєвич С.Ф. — 120 с.	60,00
МО2049	Медсестринство при інфекційних хворобах. Навчальний посібник / М.Б. Шегєдин та ін. — 120 с.	73,00
МО2062	Медсестринство при інфекційних хворобах. Навчальний посібник для ВНЗ I–IVр.а.: Рекомендовано ЦМК МОЗ / Шегєдин М. Б. — 120 с.	69,00
МО2029	Медсестринство у внутрішній медицині: навч. посібник (для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Затверджено МОЗ) / М.Б. Шегєдин, І.А. Шуляр, Л.М. Подносєва та ін. — 176 с.	136,00
МО2060	Медсестринство у внутрішній медицині: Підручник для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Затверджено МОЗ / Стасишин О.С. та ін.; за ред. В.В. Стасюка. — 536 с.	192,00

**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

№ 1 (15), 2016

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?





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 5 %
Адреса: 04107, м. Київ, а/с № 74

Одержувач _____
Адреса: _____
тел.: _____

Рахунок-фактура № 0000 _____

від «___» _____ р.

Замовлення Без замовлення

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



Виписав (ла):

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 редакцією Пирого Л.А., Іванова Д.Д.
- сертифікат магазину «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.



