

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

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

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ



ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

НИРКИ

KIDNEYS

www.mif-ua.com

2⁽¹⁶⁾ 2016



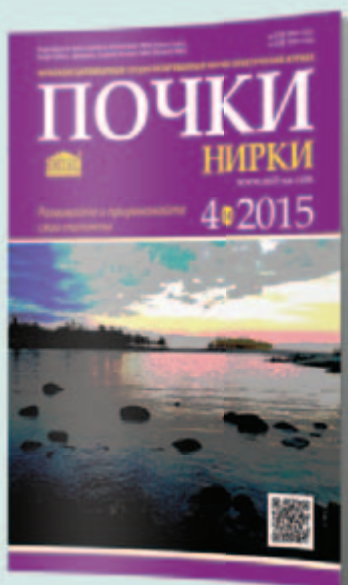
*Ставьте вопросы,
ищите ответы*



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)

2 (16) • 2016

ПОЧКИ НИРКИ KIDNEYS

Мультидисциплінарний спеціалізований
науково-практичний журнал

№ 2 (16), 2016

ISSN 2307-1257

Передплатний індекс 68277

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



Співзасновники:

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

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
Курпіненко 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,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
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 13.04.2016 р., протокол № 5

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 14,42.
Тираж 10 000 прим.

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

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Адреса реєстрації: пр. Ленінський, 25/126, м. Донецьк, 83102
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

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

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)
Пасечніков С.П. (Київ)

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 редактора5

Editor's Page5

ЮБІЛЕЇ**JUBILEES***Пиріг Л.А., Таран О.І.*
За порогом двадцятиріччя7*Pyrih L.A., Taran O.I.*
Beyond the Turn of the Twentieth7**ТЕМА НОМЕРУ****COVER STORY***Иванов Д.Д.*
Следующий шаг в лечении хронической
болезни почек10*Ivanov D.D.*
Next Step in Chronic Kidney
Disease Therapy10**ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ****ORIGINAL ARTICLES***Бевзенко Т.Б.*
Поражение почек при криоглобулинемическом
васкулите14*Bevzenko T.B.*
Renal Involvement
at Cryoglobulinemic Vasculitis14*Буднік Т.В., Мордовець Є.М.*
Результати вивчення мікробіологічного портрета
інфекції сечової системи в дітей м. Києва
та Київської області21*Budnik T.V., Mordovets Ye.M.*
The Results of the Study of Microbiologic
Pattern of the Urinary Tract Infection in Children
from Kyiv and Kyiv Region21*Бабінцева А.Г.*
Діагностична та прогностична цінність
ліпокаліну сечі, асоційованого
з желатиназою нейтрофілів,
при гострому пошкодженні нирок
у доношених новонароджених дітей
із тяжкою перинатальною патологією26*Babintseva A.*
Diagnostic and Predictive
Value of Urinary Neutrophil
Gelatinase-Associated Lipocalin
in Acute Kidney Injury
in Full-Term Infants with Severe
Perinatal Pathology26*Лук'яненко Н.С., Кенс К.А., Петріца Н.А.*
Тканинна гіпоксія паренхіми нирок у дітей раннього
віку в період повної ремісії гострого неускладненого
пієлонефриту без порушення функції нирок33*Lukianenko N.S., Kens K.A., Petritsa N.A.*
Renal Parenchymal Hypoxia in Young Children in the
Period of Complete Remission of Acute Uncomplicated
Pyelonephritis without Renal Impairment33**ОГЛЯДИ****REVIEWS***Зограб'ян Р.О., Шелест В.В.*
Хронічне відторгнення
ниркового алотрансплантата40*Zohrabian R.O., Shelest V.V.*
Chronic Renal Allograft
Rejection40**МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ****PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE**Україна відзначила
Всесвітній день нирки49Ukraine celebrated
World Kidney Day49**ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ****LOOKING AT THE PROBLEM***Ротова С.О.*
Фізіологічні зміни в нирках
у людей похилого віку51*Rotova S.O.*
Physiological Changes in the Kidneys
in Patients of Advanced Age51**НОВИНИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ІНДУСТРІЇ****NEWS OF PHARMACY INDUSTRY**Препарат года (2015) в Італії
среди потребительских симпатий55The Drug of the Year (2015) in Italy among
the Consumer Choice55**НАСТАНОВИ****GUIDELINES**Настанови з лікування антибіотиками
2015–2016. Рекомендації з лікування дорослих
пацієнтів56Guidelines on Antibiotic Treatment 2015–2016.
Recommendations for the Treatment
of Adult Patients56

Положення для загальної практики і нефрології. Європейська асоціація урологів. Урологічні інфекції, 2016.....	62
---	----

<i>Смирнов А.В., Добронравов В.А. и рабочая группа членов Ассоциации нефрологов России</i> Национальные рекомендации «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015 г.)» . Часть I.....	63
--	----

ЛЕКЦІЇ

<i>Мельник А.А.</i> Нарушение липидного обмена и его коррекция при хронической болезни почек	85
--	----

ДАЙДЖЕСТ

Визначення прокальцитоніну для діагностики й моніторингу сепсису	96
Ефективність стратегій запобігання контраст-індукованій нефропатії: систематичний огляд і метааналіз	96
Порівняльний ефект типу контрастної речовини на частоту контраст-індукованої нефропатії: систематичний огляд і метааналіз	97
Багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження (з вивчення ефекту) відміни інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту/блокатора рецепторів до ангіотензину при прогресуючій хворобі нирок.....	98
Артеріальна гіпертензія й еректильна дисфункція: недовизначений дует	99
Ефект статинів на наслідки захворювання нирок: систематичний огляд і метааналіз	100
Ефект сиролімусу на прогресування захворювання в пацієнтів з автосомно-домінантним полікістозом нирок і стадією ХХН 3Б-4.....	101

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

Симпозіум № 211 «Фізіологічні зміни в нирках у людей похилого віку»	102
Симпозіум № 212 «Порушення ліпідного обміну».....	104
Симпозіум № 213 «Скринінг деяких захворювань нирок»	106

АНОНСИ

9 th REENA® 2016.....	116
----------------------------------	-----

ДЛЯ НАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Пам'ятка для пацієнта. Що треба знати про щеплення проти гепатиту В і грипу.....	117
---	-----

До уваги авторів	118
Медицинская книга	120
Анкета читателя	124

Provisions for the General Practice and Nephrology. European Association of Urology. Urologic Infections, 2016	62
--	----

<i>Smirnov A. V., Dobronravov V. A., and a Working Group of Members of the Russian Association of Nephrology</i> «National Guidelines Acute Kidney Injury: Basic Principles of the Diagnosis, Prevention and Treatment (2015)» Part I.....	63
--	----

LECTURE

<i>Melnyk O. O.</i> Disorders of Lipid Metabolism and its Correction in Chronic Kidney Disease.....	85
---	----

DIGEST

Procalcitonin testing for diagnosing and monitoring sepsis.....	96
Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis	96
Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis	97
Multicentre Randomized Controlled Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Withdrawal in Advanced Renal Disease	98
Arterial hypertension and erectile dysfunction: an under-recognized duo	99
Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis.....	100
Effect of Sirolimus on Disease Progression in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and CKD Stages 3b-4	101

POSTGRADUATE EDUCATION

Symposium № 211 «Physiological Changes in the Kidneys in the Elderly»	102
Symposium № 212 «Lipid Metabolism Disorders»	104
Symposium № 213 «Screening of Some Renal Diseases»	106

ANNOUNCEMENTS

9 th REENA® 2016	116
-----------------------------------	-----

FOR OUR PATIENTS

Memo to the Patient. What Should You Know about Vaccination against Hepatitis B and Influenza ..	117
---	-----

To the Attention of the Authors	118
Medical Book	120
Reader's Questionnaire	124

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Слоган этого номера: «Ставьте вопросы, ищите ответы».

Вот к нему притча.

Ученик спросил мудреца:

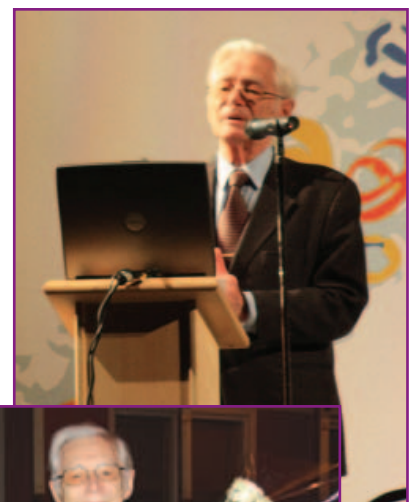
— Почему люди нередко говорят, что не находят ответов на свои вопросы?

— Причина в том, что люди не находят вопросов, на которые следует искать ответы. Когда ты правильно ставишь вопрос, то он сам по себе является ответом. И в этом есть мудрость: открыть знание в себе, используя великое достояние опыта многих.

С уважением, Д. Иванов



28 березня у театрі І. Франка
відбулась науково-практична конференція,
присвячена 20-річчю кафедри нефрології
та нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика



ПИРИГ Л.А., ТАРАН О.І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
кафедра нефрології і НЗТ, м. Київ, Україна

ЗА ПОРОГОМ ДВАДЦЯТИРІЧЧЯ

16 січня 2015 року виповнилося 20 років кафедрі нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика. Шлях до її відкриття був складним.

На той час минуло 30 років, як нефрологія в СРСР була визнана окремою медичною спеціальністю з відокремленням її зі спеціальності «внутрішні хвороби». Виповнилося 30 років Київському науково-дослідному інституту (НДІ) урології та нефрології, в структурі якого існувало відділення терапевтичної нефрології, першим завідувачем якого від 1965 до 1973 року та одночасно завідувачем кафедри терапії Київського державного медичного інституту ім. О.О. Богомольця був професор А.П. Пелешук. Після нього (1973–2002) відділення очолював доцент його кафедри Л.А. Пиріг, який від 1976 до 1990 року був і заступником директора з наукової роботи цього інституту. У 1966 році він закінчив перший в СРСР цикл курсів спеціалізації з нефрології в Москві.

В 1980-х роках на базі відділення терапевтичної нефрології організовано двотижневі курси з нефрології для лікарів областей України. Заняття з курсантами (лекції, співбесіди, клінічні розбори) проводилися групами по 8–12 лікарів за участю керівника відділення та старших наукових співробітників Н.Я. Мельман, А.Д. Тодоренка. У цей же час у всіх обласних центрах проведено дводенні семінари з актуальних питань нефрології для лікарів-терапевтів, педіатрів за участю вищезгаданих працівників відділення.

Виникла ідея і явна потреба в організації кафедри з нефрології на базі відділення терапевтичної нефрології Київського НДІ урології в структурі Київського інституту удосконалення лікарів. Тодішній директор Інституту удосконалення лікарів професор М.Н. Умовіст сприйняв пропозицію головного нефролога МОЗ Л.А. Пирога позитивно. На жаль, тодішній директор Інституту урології та нефрології професор В.С. Карпенко, незважаючи на успішність його організаційних заходів, поставився до цієї пропозиції холодно, а міністр охорони здоров'я Ю.П. Сміженко категорично заперечив. І тільки у 1994 році, при директорах Інституту урології та нефрології професорі О.Ф. Возіанові, Київського інституту удосконалення лікарів професорі В.М. Гірині, міністрові охорони здоров'я України В.О. Бобро-

ві відкриття кафедри нефрології було узгоджено і схвалено.

До піонерського колективу першої в Україні кафедри нефрології під керівництвом професора Л.А. Пирога залучилися його співробітниця по відділенню терапевтичної нефрології, кандидати медичних наук О.І. Таран, М.Б. Величко. Перша, як доцент, багаторічний завуч кафедри, продовжує працювати, друга від 2002 року — вчений секретар Інституту нефрології НАМН України. До складу кафедрального колективу було залучено дитячого нефролога, кандидата медичних наук Д.Д. Іванова, який цього ж року здобув докторський ступінь під керівництвом заввідділу дитячої нефрології Інституту урології та нефрології І.В. Багдасарової. Ще однією піонеркою кафедри стала С.О. Рогова, яка під керівництвом завідувача при співкерівництві професора А.В. Руденко захистила кандидатську дисертацію у 2002 році і від 2013 року виконує обов'язки завуча кафедри. Вищезгадані О.І. Таран і М.Б. Величко здобули ступені кандидата медичних наук під керівництвом Л.А. Пирога ще як співробітниця науково-дослідного інституту — у 1988 та 1996 роках відповідно.

Л.А. Пиріг поєднував керівництво відділенням і кафедрою. Від 1978 до 1995 року під його керівництвом було захищено 15 кандидатських дисертацій з питань нефрології (одна — у співкерівництві із завлабораторією патоморфології інституту Романенком А.М. і 3 — у співкерівництві із завлабораторією мікробіології Руденко А.В.). Очолюючи кафедру, Л.А. Пиріг керував виконанням і захистом кандидатських дисертацій з питань нефрології позакафедральними здобувачами (їх було 5, одна — із співкерівником заввідділу організації меддопомоги Сайдаковою Н.О.), докторських дисертацій. Серед докторантів і тих, які здобули кандидатські ступені під його керівництвом, — нинішній директор Інституту нефрології член-кор. НАМН України М.О. Колесник та провідний співробітник цього ж інституту, яка деякий час (2002–2008) працювала на кафедрі, І.О. Дудар. Від 2002 року на кафедрі працює перша аспірантка С.В. Кушніренко, яка у 2003 році під керівництвом професора Д.Д. Іванова здобула ступінь

© Пиріг Л.А., Таран О.І., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

кандидата медичних наук, на сьогодні — доцент кафедри і від 2015 року — декан терапевтичного факультету НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Від 18 березня 2010 року очолює керівництво кафедрою професор Д.Д. Іванов, який активізував видавничу діяльність співробітників кафедри, поширив міжнародні зв'язки з науковцями-нефрологами.

Основними клінічними базами кафедри стали відділення терапевтичної нефрології Інституту урології та нефрології (1995–2002) і відділення дитячої нефрології Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1 (з 1995 р.). Долучилися клінічні бази Центрального військового клінічного госпіталю МО України (з 1996 р.), Київської обласної клінічної лікарні (з 2007 р.), Олександрівської клінічної лікарні м. Києва (з 2009 р.), медичної практики професора Д. Іванова™ (з 2015 р.).

Навчальні програми за час діяльності кафедри неодноразово змінювалися, удосконалювалися, і на порозі третього десятиліття існування її співробітники працюють за програмами місячної тривалості окремо з дитячої та терапевтичної нефрології («Діагностика та лікування хвороб нирок»; «Передатестаційний цикл з нефрології»; «Актуальні питання нефрології» — можливий двотижневий цикл). Цикли місячної тривалості — «Ураження нирок при ревматичних захворюваннях», очно-заочний з елементами дистанційного навчання — «Актуальні питання нефрології». Викладачі вищих медичних навчальних закладів можуть здобувати та удосконалювати свої знання з нефрології на двотижневому очно-заочному циклі з елементами дистанційного навчання — «Вибрані питання клінічної нефрології». Цикл «Методи нирково-замісної терапії» займає місяць, спеціалізація з нефрології та дитячої нефрології — 6 місяців. За рік навчання на кафедрі проходять 300 лікарів-курсантів.

Майже щороку проводяться виїзні цикли навчання, на які позачергово виїжджають члени кафедри. Крім обласних центрів, такі навчальні цикли проведено для лікарів санаторіїв Закарпаття, Моршина, Трускавця, Ялти. Беручи до уваги високий рівень досліджень в галузі нефрології, який, безперечно, сприяв розвитку нефрологічної допомоги в регіонах, такі виїзні навчальні цикли, як і колишні дводенні семінари, обминули Донецьк, Луганськ, Харків.

Підвищенню рівня нефрологічної грамотності лікарів різних спеціальностей та й нефрологів сприяє щорічне, з 2009 року, проведення Всесвітнього дня нирки, міжнародного курсу післядипломної освіти REENA® (з 2007 р.), а також інтернет-підтримка на сайті www.nephrology.kiev.ua (із 2003 р.).

Від 2012 року за ініціативи завідувача кафедри професора Д.Д. Іванова та за його редакцією видається науково-практичний журнал «Нирки» з публікацією матеріалів, корисних і для знань з нефрології на післядипломному етапі.

Підвищенню рівня методології викладання, а також підготовки курсантів сприяють створені співробітниками кафедри 10 навчально-методичних посібників, «Тести з нефрології», «Тести з дитячої нефрології» для комп'ютерного іспиту, що періодично переглядаються з внесенням відповідних поправок, доповнень.

Трьома виданнями вийшов у світ створений членами кафедри навчально-методичний посібник «Нефрологія в практиці сімейного лікаря», видаються інформаційні листи, методичні рекомендації з терапевтичної та дитячої нефрології. Посібники за редакцією проф. Л.А. Пирога вийшли в 1995 році («Нефрологія») та у 2004 — «Клінічна нефрологія»; у 2015 році — національний підручник з нефрології (за ред. проф. Л.А. Пирога і проф. Д.Д. Іванова).

Грунтовна підготовка спеціалістів-нефрологів формується шляхом навчання в клінічній ординатурі. За 20 років на кафедрі навчалися протягом двох років 12 лікарів-іноземців (Ліван — 5, Грузія — 5, по одному — з Албанії та Індії). Тримісячний цикл навчання на кафедрі відбув клінічний ординатор-ревматолог з Болгарії.

Наукові дослідження співробітників кафедри стосувалися широкого спектру питань найчастішої нозології в практиці нефролога — гломерулонефриту. Вивчалось питання діагностики, диференціальної діагностики (вкл. прижиттєве морфологічне визначення) цього захворювання, особливості перебігу (залежно від віку хворого, після Чорнобильської катастрофи, у зв'язку з вагітністю), патогенезу (імуногенез, обмін ліпідний, електролітний). Наукова тематика планових, дисертаційних досліджень присвячувалася піелонефриту, інтерстиціальному нефриту, ураженню нирок при цукровому діабеті, системних хворобах сполучної тканини, епідеміології патології нирок. Глибоко вивчалися питання лікування імунзапальних хвороб нирок (глюкокортикоїди, цитостатики, антикоагулянти, гемосорбція, лімфосорбція, гіпероксигенація, інфрачервона термотерапія, рефлексотерапія, мембраностабілізуюча терапія), а також хронічної ниркової недостатності (гемодіаліз, ентеросорбція та ін.). Обґрунтована концепція стадійного розвитку (еволюції) хронічного гломерулонефриту, остаточно доведена ефективність кліматотерапії хронічного гломерулонефриту в умовах Південного берега Криму (шефсько-консультативна допомога нефрологічним санаторіям «Енергетик», «Запоріжжя», «Дніпро») (Піріг Л.А. Санаторне лікування гломерулонефриту на Південному березі Криму. — К., 1977).

Результати досліджень, спостережень, рекомендації діагностичного, лікувального, профілактичного плану виведено у близько 1000 наукових статтях, збірниках матеріалів конференцій, симпозіумів (у тому числі близько 80 — за кордоном), у методичних рекомендаціях, інформаційних листах.

За роки керівництва кафедрою Л.А. Пиріг від 1979 до 1993 року виконував обов'язки головного позаштатного нефролога МОЗ УРСР — України, був обраний депутатом Верховної Ради України 1-го скликання (1990—1994), членом-кореспондентом НАН України (1991), академіком НАМН України (1993). Заслужений діяч (1992), лауреат Державної премії в галузі науки і техніки (2009) України.

Наукову, науково-організаційну роботу Л.А. Пиріг поєднував і поєднує з активною громадською діяльністю: президент (1990—2007), почесний президент Всеукраїнського лікарського товариства, президент (з 2000 р.) Світової федерації українських лікарських товариств, ініціатор створення і президент (1982—2005), почесний президент Української асоціації нефрологів. Він є членом редколегій і редакційних рад численних науково-медичних періодичних видань, членом редколегії «Енциклопедії сучасної України». Реалії суспільного життя, стану системи охорони здоров'я зумовили створення публікації медико-публіцистичних статей (понад 200) з питань

біоетики, демографії, історії медицини, організації медичної (особливо нефрологічної) допомоги, стану української мови у сфері медицини. Вийшли з друку збірник його публікацій «Медицина і українське суспільство» (1998, 470 с.), «Біобібліографія» (2001, 2008, 2011) з вибраними статтями.

Зараз на кафедрі нефрології та нирково-замісної терапії працюють: завідувач — професор Д.Д. Іванов, професор Л.А. Пиріг, доценти О.І. Таран, С.О. Ротова (завуч кафедри), С.В. Кушніренко (декан терапевтичного факультету), Т.В. Буднік, Т.Б. Бевзенко, асистент І.Л. Кучма. Навчаються: очна аспірантка кафедри — Н.М. Скалій, заочні аспіранти — З.В. Бабенко, О.Ю. Лисянська, Л.М. Савицька, К.В. Томін; клінічні ординатори — Ю.В. Калантаренко, Авада Алі (Ліван).

Згадуємо всіх за прізвищами, щоб побажати їм подальших успіхів на науково-педагогічній ниві, молодим колегам — досягнення поставленої мети та подальшого удосконалення до рівня своїх вчителів і вище. ■



ИВАНОВ Д.Д.

НМАПО имени П.Л. Шупика, кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии, г. Киев, Украина

IVANOV D.D.

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

СЛЕДУЮЩИЙ ШАГ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

NEXT STEP IN CHRONIC KIDNEY DISEASE THERAPY

Резюме. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина составляют основу ренопротекторной терапии хронической болезни почек. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации увеличивается активность симпатической нервной системы, утрачивается количество функционирующих нефронов, что требует изменения тактики лечения. Снижение риска сердечно-сосудистых событий, реализующихся на фоне возрастающей гипертензии, вероятно, диктует необходимость приоритетного назначения симпатолитиков, блокаторов кальциевых каналов и отказа от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина. Тактика БРИМОНЕЛ — БР(А)И(АПФ)МО(ксонидин)НЕ(биволол)Л(ерканидипин) меняется на МНЕЛД — М(оксонидин)НЕ(биволол)Л(ерканидипин)Д(иуретик), что используется нами на протяжении последних лет. Допускается сочетанное использование торасемида и ксипамида. Отмена ингибитора ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина требует доказательных данных, которые, возможно, будут получены в исследовании STOP-ACEi.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

Кардиоваскулярные события являются основной причиной смертности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Основу фармакотерапии, позволяющей удлинить время до необходимости начала почечно-заместительной терапии, составляют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина/прямые ингибиторы ренина (ИАПФ/БРА/ПИР) (KDIGO, 2012 [1]). Препараты этих групп принято называть ренопротекторными, так как с доказательной точки зрения они способствуют увеличению сроков до начала почечно-заместительной терапии при ХБП. Основное

Summary. Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers are the basis of renoprotection therapy in chronic kidney disease. Parallel to decrease of glomerular filtration rate, there is an increase in the activity of the sympathetic nervous system, and the number of functioning nephrons reduces, which requires a change of treatment regimen. Reducing the risk of cardiovascular events on the background of increased hypertension probably dictates the need for a priority administration of sympatholytics, calcium channel blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers withdrawal. ARAMONEL formula: ARAMONEL — AR(B)A(CEI)MO(xonidine)NE(bivolo)L(ercandipine) is changed to MNELD — M(oxonidine)NE(bivolo)L(ercandipine)D(iuretic) that is used by us in recent years. Combined use of torsemide and xipamide is allowed. Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers withdrawal requires evidence, which may be obtained in STOP-ACEi trial.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, chronic kidney disease, estimated glomerular filtration rate.

Cardiovascular events are the leading cause of mortality among patients with chronic kidney disease (CKD). ACEI/ARB/DRI consist the base of drug therapy allowing to extend time to renal replacement therapy (KDIGO, 2012 [1]). Drugs

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

© Иванов Д.Д., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

фармакологическое действие этих групп препаратов состоит в уменьшении негативной роли ангиотензина II.

По мере прогрессирования ХБП возрастает значение гиперактивности симпатической нервной системы. Ее роль состоит в компенсации снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), возникающей из-за уменьшения количества функционирующих нефронов. Повышение активности симпатической нервной системы сопровождается увеличением артериального давления и сердечно-сосудистых рисков. Это требует назначения комбинированной антигипертензивной терапии и оценки ее эффектов на симпатическую активность во взаимосвязи с возможностями контроля артериального давления [2]. Дополнительно к терапии ИАПФ/БРА/ПИР применяются симпатолитики, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и диуретики. И если выбор ИАПФ/БРА определяется путем выведения через почки/печень в зависимости от уровня СКФ, то предпочтение среди молекул других классов в большей степени основано на доказательной базе.

Стандартная тактика выглядит следующим образом (табл. 1).

Таблица 1. Рациональные комбинации при ХБП

Ожидаемый эффект	Используемая комбинация
Усиление снижения АД	ИАПФ/БРА + блокатор кальциевых каналов
Более выраженное снижение АД (при гиперактивности симпатической системы)	ИАПФ/БРА+ моксонидин
Усиление снижения АД при отеках (пастозности)	ИАПФ/БРА + диуретик
Артериальная гипертензия и молодой возраст, тахикардия	ИАПФ/БРА + небиволол

В клинической нефрологии на смену клонидину пришел моксонидин, а также лерканидипин, действующий через низковольтные рецепторы и не ухудшающий гломерулярный кровоток, и небиволол, снижающий центральное аортальное давление. Именно они стали препаратами выбора. Таким образом, в практической нефрологии стали использовать формулу:

*БРИМОНЕЛ — БР(А)И(АПФ)МО(ксонидин)
НЕ(биволол)Л(ерканидипин) [3].*

Однако по мере снижения функции почек или ввиду наличия их низкого функционального резерва необходимость ИАПФ/БРА/ПИР в комбинации или монорежиме как базовых средств теряет актуальность. В последние годы нефрологи все чаще используют практику отказа от ИАПФ/БРА/ПИР при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин (ХБП 4–5-й стадии). Это связано с тем, что исчезает

of these groups are called renoprotective from the point of view of evidence-based medicine hence they promote extending time of renal replacement therapy start in CKD. The main pharmacological action of these groups of drugs consists in reducing negative effect of angiotensin II.

As CKD progresses, the role of hyperactivity of sympathetic nervous system increases. Its role consists in compensation of the decrease of glomerular filtration rate (GFR) arising from the decrease in the number of functioning nephrons. Increased activity of sympathetic nervous system is accompanied by an increase in blood pressure and cardiovascular risks. This requires administration of combination antihypertensive therapy accounting the effects of combination drug treatment on sympathetic neural function and its relationship with blood pressure control [2]. Sympatholytic agents, calcium channel blockers, beta-blockers and diuretics are added as adjunct therapy to ACEI/ARB/DRI. While the choice of ACEI/ARB is determined by elimination route kidney/liver depending on the level of GFR, preference for molecules of other classes is evidence-based.

Standard therapeutic approach presented in the table 1.

Table 1. Rational drug combinations in CKD

Expected effect	Combination used
Promoting decrease in BP	ACEI/ARB + calcium channel blocker
More prominent decrease in BP (when hyperactivity of sympathetic nervous system is present)	ACEI/ARB + moxonidine
Promoting decrease in BP when edema (pitting edema) is present	ACEI/ARB + diuretic
Hypertension and young age, tachycardia	ACEI/ARB + nebivolol

In clinical nephrology, clonidine was supplanted by moxonidine and lercanidipine which mediates its action through low-voltage receptors and does not affect glomerular blood flow, and nebivolol which reduces central aortic pressure. Namely, these drugs have become the drugs of choice. Thus, in practical nephrology we began to use the following formula:

*ARAMONEL — AR(B)A(CEI)MO(xonidine)
NE(bivolol)L(ercandipine) [3].*

However, as renal function decreases or low functional renal reserve is observed, requirement for ACEI/ARB/DRI in combination or alone as basic agents loses its relevance. In recent years, nephrologists have been increasingly using an approach of refusal from ACEI/ARB/DRI if glomerular filtration rate is less than 30 mL/min (CKD 4–5 stages). This is due to the fact that the renal substrate for renoprotection

почечный субстрат для ренопротекции. И формула меняется на:

*MNELD — M(оксонидин)NE(биволол)L(еркандипин)
D(иуретик),*

когда диуретик обычно петлевой, а именно: торасемид, фуросемид или ксипамид.

С целью формирования доказательной базы накопленного практического опыта в Великобритании с 2016 года начинается мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование по оценке практики отмены ИАПФ/БРА при прогрессирующей ХБП [4]. Цель настоящего исследования — подтвердить имеющиеся предварительные данные, предполагающие, что отмена ИАПФ/БРА может стабилизировать или даже улучшить функцию почек у больных с прогрессирующей ХБП 4–5-й стадии.

Тактика отказа от ИАПФ/БРА/ПИР при низком функциональном резерве почек прописана в Рекомендациях Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России еще в 2009 году [5] и выполняется в этой стране. Мы в своей практике на протяжении последних 3 лет также отказываемся от использования ИАПФ/БРА/ПИР при расчетной СКФ менее 30 мл/мин (ХБР 4–5-й стадии). Наши данные свидетельствуют об отсутствии роста смертности от сердечно-сосудистых причин у таких больных и некотором увеличении диализного времени. Однако чрезвычайно важным является индивидуальный подход в назначении оптимальных доз моксонидина, небиволола, леркандипина и диуретика. Дозировка всех препаратов, кроме моксонидина, может проводиться с учетом метаболизма генетического кода CYP и иметь разный диапазон терапевтических доз. Вероятно, лишь моксонидин может быть использован в максимальной дозе при необходимости.

Еще два вопроса требуют уточнения в представляемом материале. Первый связан с уменьшением выделительной функции почек на фоне снижения функционального почечного резерва. В связи с этим нередко неприемлемыми становятся рекомендации по увеличению потребляемой жидкости и внутривенному введению значительного количества растворов с целью детоксикации. Такая практика приводит скорее к механическому разведению креатинина, создавая иллюзию терапевтического эффекта. Напомним, что взятие крови на креатинин может проводиться не ранее чем через 4 часа после внутривенной инфузии.

Актуальным становится получение большего эффекта от диуретиков при использовании как увеличения дозы, так и, более практичное, их комбинации. При прогрессирующем снижении СКФ целесообразным является применение петлевых диуретиков, а именно: торасемида или тиазидоподобного диуретика ксипамида. Их дозы увеличиваются по мере достижения ХБП 4–5-й стадий, составляя для торасемида до 200 мг в сутки и ксипамида 80 мг/сутки. Важным является возможное их сочетанное использование, так как они имеют несколько отличный механизм реализации диуретического эффекта. Отметим, что комбинация фуросемида и торасемида нецелесообразна ввиду единой точки приложения в почечном канальце.

disappears. Thus, formula changes to the following one:

*MNELD — M(oxonidine)NE(bivolol)L(ercandipine)
D(iuretic),*

Where diuretic is usually presented by loop diuretic, namely torasemide, furosemide or xipamide.

In order to develop the evidence on the basis of accumulated experience, in 2016 Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial starts in UK [4]. The aim of the trial is to confirm preliminary findings which suggest that withdrawal of ACEi/ARB treatment can stabilize or even improve renal function in patients with advanced progressive CKD (stages 4–5).

The approach of refusal from ACEi/ARB/DRI in low functional renal reserve was stated in Guidelines of Expert Committee of the All-Russian Scientific Society of Cardiology and the Russian Scientific Society of Nephrology yet in 2009 [5] and being carried out in this country. In our practice, for the past 3 years we have been as well refusing from the use of ACEi/ARB/DRI if eGFR is less than 30 mL/min (CKD 4–5). Our data show no increase in mortality from cardiovascular causes in these patients, and some increase in time to dialysis. However, it is extremely important to use individual approach to assign optimal doses of moxonidine, nebivolol, lercandipine and diuretic. Dosing of all drugs except for moxonidine may take into account the genetic code of CYP metabolism and have different therapeutic range. Probably only moxonidine may be used at the maximum dose when required.

Two more questions need to be clarified in the presented material. The first is associated with the reduction of excreting function of the kidneys with the decline in renal functional reserve. Regarding this, recommendations to increase fluid intake and intravenous administration of a significant number of solutions for the purpose of detoxification often become unacceptable. This practice likely leads to artificial dilution of creatinine, creating the illusion of a therapeutic effect. Need to remind that blood samples for creatinine may be held no sooner than 4 hours after intravenous infusion.

It is getting more effective from the diuretics, using higher dosages and more practical — a combination of two. With progressive decrease in GFR is better to use loop diuretics such as torasemide, and xipamide. Their dosage is need to be increased in CKD 4–5, accounting for torasemide to 200 mg per day and xipamide 80 mg/day. Important is the possibility of their combined use, as they have a slightly different implementation mechanism of diuretic effect. Note that combination of furosemide and torasemide is inappropriate due to single target in a renal tubule.

Кроме того, для поддержания стойкого диуретического эффекта практически всегда требуется однодневный перерыв в их приеме на протяжении недели, а при максимально высоких дозах — прием через день. Едва ли не единственным исключением является наличие хронической сердечной недостаточности, при которой во многом за счет увеличения мозгового натрийуретического пептида можно добиваться диуретического эффекта при длительном бесперывном использовании петлевых диуретиков.

Второй вопрос — это целесообразность замены лерканидипина на более мощный в антигипертензивном эффекте амлодипин. Сформировавшаяся на основе нашей практики точка зрения заключается в следующем. Ввиду явных преимуществ по выживаемости пациентов при использовании лерканидипина [6] его замена на амлодипин возможна при исчерпанных возможностях рационально назначенной комбинации препаратов либо для повышения комплаенса при применении фиксированной комбинации, например тройной или политаблетки.

Таким образом, современная практика меняет парадигмы и догмы клинической нефрологии. Призывая к диалогу по представленной теме, выражаем надежду, что получение доказательных данных, очевидно, позволит пересмотреть повсеместную тактику использования ИАПФ/БРА/ПИР как базовой начальной терапии при ХБП и использовать индивидуализированное лечение в зависимости от ее стадии. При этом основная задача снижения кардиоваскулярной смертности, возможно, найдет свое новое решение.

Конфликт интересов: материал статьи представлен в отдельных частях в соавторстве с проф. Guido Grassi (Италия) как письмо редактору Cardiovascular Research, 4.04.2016.

In addition, to maintain a stable diuretic effect almost always a one free day in a week is required, and at the maximal doses better to use diuretic every other day. The only exception is the presence of chronic heart failure, where mainly due to the increase in brain natriuretic peptide we can achieve a diuretic effect with prolonged continuous use of loop diuretics.

The second issue is the feasibility of replacing lercanidipine by amlodipine which is stronger in the antihypertensive effect. Our considerations are based on our own practice are following. Based on evidence there are apparent advantages in patient survival when using lercanidipine [6], its replacement with amlodipine is possible if the possibilities of rationally assigned combinations of drugs are exhausted, or to increase compliance in the fixed combination, for example, triple or polypill.

Thus, the modern practice is changing paradigms and dogmas of clinical Nephrology. Calling for dialogue on the subject, we hope, that evidence obtained will probably allow for review of common approach of using ACEI/ARB/DRI as the basic initial therapy for CKD and use of individualized therapy depending on the stage of CKD. This way, a solution for the main goal of reducing cardiovascular mortality will possibly be found.

Conflict of interest: the data presented in part with Prof Guido Grassi (Italy) in submission as letter to Editor in Cardiovascular Research, 4.04.2016.

Список литературы/References

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney inter. — 2013. — 3. — 1-150.*
2. *Grassi G. Sympathetic overdrive in hypertension: clinical and therapeutic relevance // The e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. — 24 Nov 2015. — Vol. 13, № 36.*
3. *Ivanov D. // Почку. Нурку. Kidneys. — 2016. — 1(16). — P. 16.*
4. *Bhandari S. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2016. — 31(2). — 255-261.*
5. *<http://www.health-medix.com/articles/mistezivo/2009-03-24/7-14.pdf>*
6. *Ortiz M., Calcino G. Inferred mortality differences between dihydropyridine antihypertensives // Hypertension. — 2009. — 53. — 1116.*

УДК 616.5-002.151:616.61-002-092



БЕВЗЕНКО Т.Б.
ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД,
г. Киев, Украина

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ

Резюме. Целью работы стала оценка частоты и характера поражения почек у больных криоглобулинемическим васкулитом. По клиничко-лабораторным и сонографическим данным исследования поражение почек наблюдается у 2/3 от числа больных, что связано с наличием патологии миокарда, суставов, легких и периферической нервной системы, с тяжестью интегральных экстраренальных признаков заболевания, причем в каждом втором наблюдении диагностируется почечная недостаточность, в каждом шестом — нефротический синдром. Морфологическое поражение клубочков, канальцев и стромы почек напоминает первичный мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит с выраженным тубулоинтерстициальным компонентом. Функциональное состояние почек и темпы прогрессирования нефропатии определяют уровни в моче высокомолекулярных белков (фибронектина, β_2 -микроглобулина) и азотистых продуктов (мочевой кислоты, нитритов), а также физико-химические поверхностные свойства мочи.

Ключевые слова: системный васкулит, криоглобулинемия, почки.

Тема НДР: «Розробка та удосконалення заходів профілактики ускладнень артеріальних гіпертензій та ішемічної хвороби серця із супутніми захворюваннями у державних службовців», держреєстрація номер 0114U002119.

Введение

Распространенность системных васкулитов ежегодно увеличивается и составляет 2–3 человека на 10 тыс. населения [5], а патология почек является одной из наиболее частых форм висцеритов, которая определяет прогноз заболевания для жизни больных [2, 3]. В настоящее время уже не являются большой редкостью случаи трансплантации почки у больных с почечной недостаточностью, обусловленной системными васкулитами [6].

Криоглобулинемический васкулит (КГВ) якобы в каждом третьем наблюдении протекает с ренальной патологией [8], но все варианты поражения почек при данном заболевании все еще изучены недостаточно, требуют уточнения отдельные аспекты патогенеза нефропатии,

ее связи с носительством вирусного гепатита С (НСV) и экстраренальными проявлениями болезни, остается малоизвестным характер изменений мочи [4]. Сказанное стало целью и задачами данной работы.

Материал и методы

Под наблюдением находились 95 больных КГВ в возрасте от 20 до 77 лет (в среднем $52,30 \pm 1,26$ года). Среди этих обследованных лиц было 40,0 % мужчин и 60,0 % женщин. Длительность заболевания составила $4,80 \pm 0,64$ года, причем у женщин она была в 2,1 раза большей ($p = 0,010$). Острое и подострое течение КГВ констатировано в 39,0 % наблюдений, а хроническое — в 61,0 %. У муж-

Адрес для переписки с автором:
Бевзенко Татьяна Борисовна
E-mail: md.bevzenko@gmail.com

© Бевзенко Т.Б., 2016
© «Почки», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

чин соотношение этих показателей составляло 1,2 : 1, а у женщин — 1 : 2,6 ($p = 0,008$). Среди всех пациентов установлена I степень активности в 7,4 % случаев, II — в 34,7 %, III — в 57,9 %. Необходимо отметить, что у женщин общая активность патологического процесса была большей ($p < 0,001$). Криоглобулины в периферической крови на момент обследования обнаружены у 96,8 % от числа больных, а носительство НВС — у 29,5 %. Поражение кожи диагностировано в 85,3 % наблюдений КГВ, суставов — в 67,4 %, печени — в 63,2 %, миокарда — в 62,1 %, легких — в 56,8 %, эндокарда и клапанов сердца — в 45,3 %, периферической нервной системы — в 40,0 %, скелетных мышц — в 26,3 %, селезенки — в 24,2 %. Артериальная гипертензия обнаружена у 65,3 % от числа больных. Показатели среднего артериального давления (сАД) составили $119,80 \pm 1,58$ мм рт.ст., а периферического сосудистого сопротивления (ПСС) — $2729,60 \pm 70,41$ дин \cdot с \cdot см $^{-5}$.

Определяли индекс прогрессирования нефропатии (iPN) по формуле: $iPN = (1 + S^2) : T$, где S — стадия хронической болезни почек, T — длительность заболевания. Индексы тяжести экстраренальных проявлений (iWD), поражений сердца (iWH) и крупных сосудов (iWV) высчитывали по формуле: $iWD \{iWH, iWV\} = N : n$, где N — число измененных признаков, n — общее число изученных признаков. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) подсчитывали по формуле Кокрофта — Голта. Ультразвуковое исследование почек проведено на аппарате Envisor-Philips (Нидерланды), а сосудов — на Aplia-XG-Toshiba (Япония). Электрокардиографическое исследование выполнено на аппаратах МІДАК-ЕК1Т (Украина) и Bioset-8000 (Германия), эхокардиографическое — на Envisor-C-Philips (Нидерланды) и HD-11-XE-Philips (Нидерланды).

Для оценки лабораторных параметров крови и мочи использовали анализатор Olympus-AU640 (Япония), спектрофотометр «СФ-46» (Россия), ридер PR-2100-Sanofi diagnostic pasteur (Франция), компьютерные тензиореометры ADSA-Toronto (Германия — Канада) и PAT2-Sinterface (Германия). Нефробиопсию выполняли на фоне атаралгезии под контролем ультразвукового исследования. Применяли методику True-Cut («настоящего среза») с применением высокоскоростного пистолета Biorty-Bard.

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

немара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение

В процессе клинко-лабораторного исследования поражение почек диагностировано у 67,4 % от числа больных, в том числе у 65,8 % мужчин и 68,4 % женщин. При наличии нефропатии отмечались в 2,1 раза чаще ($p < 0,001$) изменения миокарда (нарушения возбудимости и электрической проводимости, увеличение размеров камер сердца) и в 3,2 раза ($p < 0,001$) — периферической нервной системы (моно- и полинейропатия, радикулопатия, цервикокраниалгия, мортоновская метатарзалгия), но на 29 % реже — суставной синдром ($p = 0,017$) и на 35 % — патология легких ($p = 0,018$). Если без почечных изменений iWD составил $4,50 \pm 0,30$ о.е., то наличие нефропатии сопровождалось увеличением этого показателя на 29 % ($p = 0,002$).

Почечная недостаточность обнаружена у 48,4 % больных с нефропатией, причем соответствующая I стадии хронической болезни почек — в 67,7 % случаев, II — в 22,6 %, III — в 9,7 %. Средний показатель СКФ составил $96,10 \pm 3,55$ мл/мин, тогда как у здоровых людей — $117,90 \pm 1,38$ мл/мин ($p < 0,001$). В 16,1 % наблюдений почечной патологии констатирован нефротический синдром. Протеинурия на момент обследования имела место у 96,9 % от числа больных с нефропатией, лейкоцитурия (лимфоцитурия) — у 7,8 %, эритроцитурия — у 79,7 %, цилиндрурия — у 68,8 %. Средний уровень белка в моче был равен $2,30 \pm 0,35$ г/сут, фибронектина — $640,80 \pm 15,33$ мг/л, β_2 -микроглобулина — $55,40 \pm 1,78$ мг/л, мочевой кислоты — $3,00 \pm 0,28$ ммоль/л, нитритов — $6,70 \pm 0,11$ мкмоль/л, поверхностной вязкости (ПВ) мочи — $11,80 \pm 0,31$ мН/м, ее поверхностной упругости (ПУ) — $46,50 \pm 0,72$ мН/м, поверхностного натяжения (ПН) — $48,80 \pm 0,42$ мН/м, релаксации — $205,40 \pm 14,24$ с, модуля вязкоэластичности (ВЭ) — $25,70 \pm 0,74$ мН/м.

Изменения параметров нефросонографии обнаружены у 21,1 % от всех больных КГВ, в том числе в 16,8 % случаев отмечено снижение кортико-медуллярной дифференциации, в 14,7 % — истончение паренхимы, в 11,6 % — повышение эхогенности паренхимы, в 9,5 % — нефрокистоз, в 5,3 % — нефрокальциноз, в 4,2 % — утолщение паренхимы, в 3,2 % — гипоехогенность пирамидок, в 2,1 % — уменьшение и в 1,1 % — увеличение размеров почек.

У 4 больных (2 мужчины и 2 женщины в возрасте 31–48 лет) выполнена биопсия почек. В одном случае имел место нефротический синдром, еще в одном — артериальная гипертензия (сАД > 115 мм рт.ст.). СКФ составила от 82 до 128 мл/мин. У всех пациентов в клубочках

почек обнаружены пролиферация мезангиоцитов, увеличение мезангиального матрикса, отложения иммуноглобулинов (Ig) A и G в мезангиуме, в трех наблюдениях констатированы расщепление и утолщение капиллярных петель, синехии капилляров с капсулой Шумлянско-го — Боумена, в двух — утолщение базальной мембраны клубочков и капсулы, пролиферация эпителия капсулы, склероз/гиалиноз клубочков, в одном — эпителиальные полулуния. Все нефробиоптаты характеризовались отложением IgA и IgG в строме, в трех случаях выявлены в интерстиции почек лимфогистиоцитарная инфильтрация, периваскулярный склероз и отложения IgM, в остальных наблюдениях — инфильтрация стромы плазмочитами, отложения C3- и C1q-компонентов комплекса. Поражение канальцев и сосудов характеризовалось депозицией IgA и IgG, вакуольной тубулодистрофией и некрозом эпителиальных клеток, фибриноидным набуханием артериол, а в единичных наблюдениях констатированы гиалинокапельная, зернистая, баллонная дистрофия и атрофия эпителия канальцев, лимфогистиоцитарная инфильтрация и фибриноидный некроз сосудистой стенки.

По данным дисперсионного анализа, на развитие нефропатии при КГВ оказывали влияние длительность заболевания ($p = 0,047$), поражение суставов ($p = 0,017$), легких ($p = 0,018$), миокарда ($p = 0,005$), периферической нервной системы ($p = 0,016$) и показатель iWD ($p = 0,002$). В свою очередь, от почечной патологии зависела общая степень активности заболевания ($p = 0,046$). Необходимо отметить, что параметры СКФ значимо воздействовали на массу миокарда левого желудочка сердца ($p = 0,049$), размеры устья аорты ($p = 0,044$) и соотношение легочного к ПСС ($p = 0,047$). Кроме того, СКФ обратно коррелировала с массой миокарда левого желудочка сердца ($p = 0,046$) и размерами аорты ($p = 0,049$).

В развитии нефропатии при КГВ участвует HCV [7]. В патогенетических построениях почечной патологии у таких пациентов обсуждается роль ревматоидного фактора (РФ) [1]. По нашим данным, отсутствие или наличие нефропатии у больных КГВ не сопровождается достоверными отличиями частоты HCV, параметров криоглобулинов, РФ, фибриногена, С-реактивного протеина, IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов, антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте и кардиолипину в крови. В свою очередь, как свидетельствует ANOVA, на развитие почечной патологии оказывают влияние уровни в крови РФ ($p = 0,047$), циркулирующих иммунных комплексов ($p = 0,009$) и IgG ($p = 0,013$), а на СКФ — показатели С-реактивного белка ($p = 0,035$) и IgM ($p < 0,001$). Заметим, что СКФ обратно коррелирует со значениями

IgM-емии ($p = 0,027$). На наш взгляд, показатель $IgM > 3$ ммоль/л ($> M + SD$ больных с нефропатией) является неблагоприятным в отношении снижения функции почек при КГВ. Следует подчеркнуть, что существует дисперсионная связь параметров СКФ с iWN ($p = 0,043$), но не с iWV . В свою очередь, показатели СКФ как раз обратно коррелируют с iWV ($p < 0,001$), а не с iWN .

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, на интегральные параметры мочи влияют уровень сАД ($p = 0,043$) и степень почечной недостаточности ($p < 0,001$). Как свидетельствует ANOVA, от сАД, ПСС, СКФ и iPN не зависят значения протеинурии, но достоверно связаны показатели в моче фибриногена, β_2 -микроглобулина, нитритов и ПУ. При этом только ПСС оказывает дисперсионное воздействие на уровень ПВ ($p = 0,026$). Показатели сАД, ПСС, СКФ и iPN коррелируют со значениями ПУ мочи (соответственно $p = 0,033$; $p = 0,001$; $p = 0,010$; $p = 0,006$), а содержание в моче мочевой кислоты — разнонаправленно с сАД ($p = 0,007$), ПСС ($p < 0,001$) и СКФ ($p = 0,030$). Кроме того, ПСС имеет прямые корреляционные связи с ВЭ мочи ($p = 0,008$), СКФ — с уровнями протеинурии ($p = 0,023$) и ПВ ($p < 0,001$), iPN — с концентрацией β_2 -микроглобулина ($p = 0,037$), нитритов ($p = 0,031$), параметрами ПН ($p < 0,001$) и ВЭ ($p = 0,038$).

Гистограммы интегральных параметров вязкоупругих свойств мочи (ПВ + ПУ + ВЭ) у больных КГВ с нормальным и повышенным артериальным давлением представлены на рис. 1, а корреляционные связи ПН с iPN и ПВ с СКФ — на рис. 2 и 3. С учетом результатов статистической обработки данных исследования сделаны заключения, имеющие практическую направленность: прогнознегативным показателем в отношении функции почек у больных КГВ является $PV < 6$ мН/м ($< M - SD$ больных с нефропатией), а в отношении темпов прогрессирования нефропатии — $PN > 49$ мН/м ($> M + SD$).

Выводы

1. Поражение почек наблюдается у 67 % от числа больных КГВ, частота которого связана с наличием патологии миокарда, суставов, легких, периферической нервной системы и с тяжестью интегральных экстраренальных признаков заболевания.

2. В 48 % случаев криоглобулинемической нефропатии диагностируется почечная недостаточность, в 17 % — нефротический синдром, в 69 % — реноснографические изменения.

3. Морфологическое поражение клубочков, канальцев и стромы почек напоминает первичный мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит с выраженным тубулоинтерстициальным ком-

понентом, отложением в почечных структурах IgA, IgG, C3- и C1q-компонента компонента, лимфогистиоцитарной инфильтрацией, фибриноидным набуханием и некрозом сосудистой стенки.

4. Функциональное состояние почек и темпы прогрессирования нефропатии определяют уровни в моче высокомолекулярных белков (фибронектина, β_2 -микроглобулина) и азотистых продуктов (мочевой кислоты, нитритов), а также

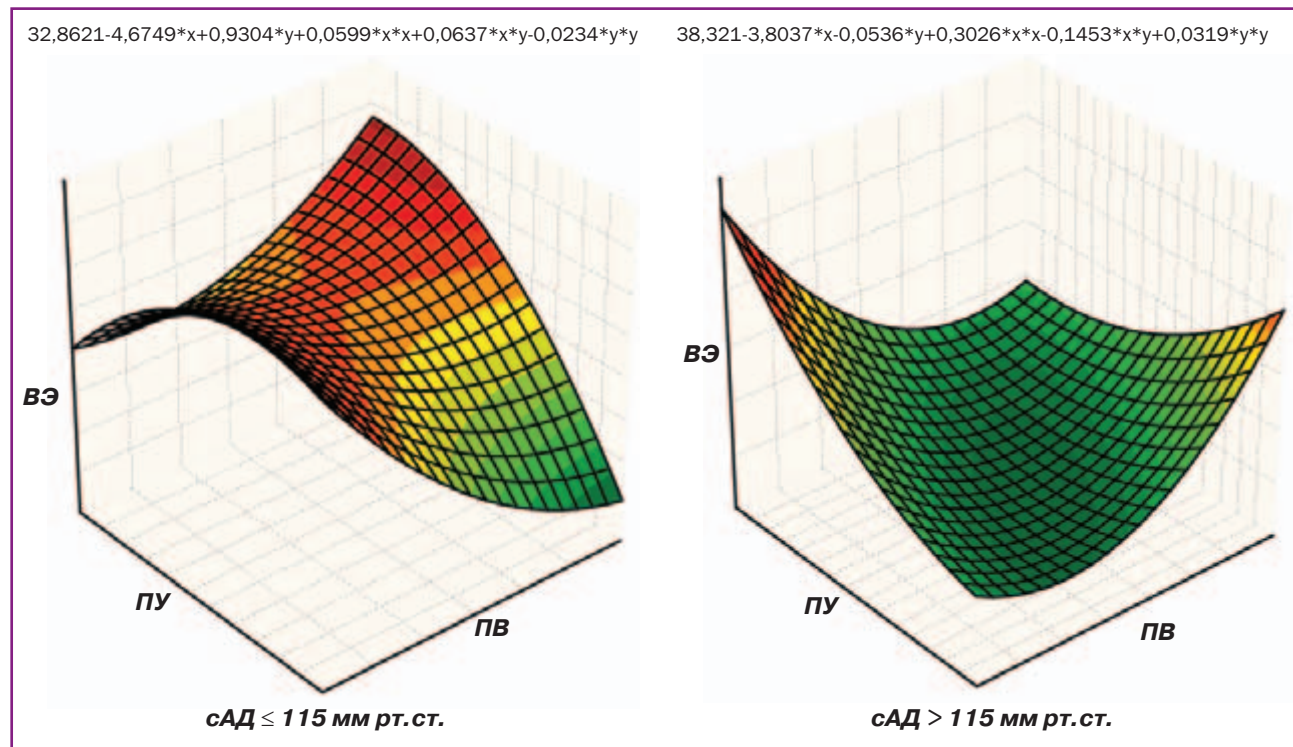


Рисунок 1. Гистограммы интегральных вязкоупругих показателей мочи у больных КГВ

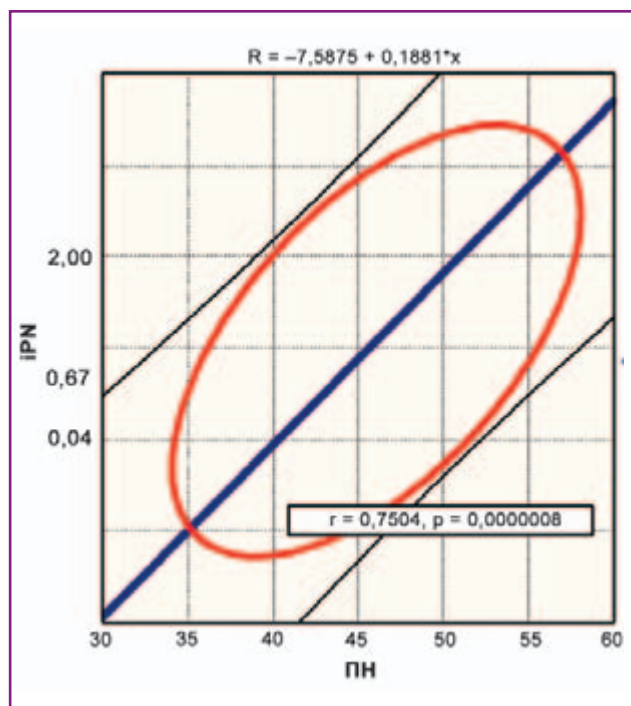


Рисунок 2. Гистограммы корреляционно-регрессионных связей показателей ПН с iPN у больных КГВ

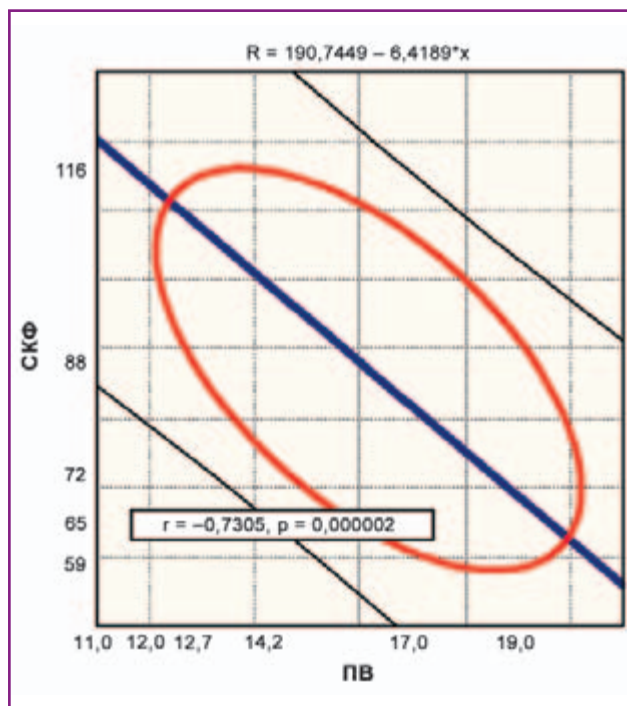


Рисунок 3. Гистограммы корреляционно-регрессионных связей показателей ПВ с СКФ у больных КГВ

фізико-хімічні поверхнові властивості мочи, причому параметри ПН і ПВ можуть мати прогностичну значимість.

Конфлікт інтересів: при підготовці матеріала для публікації автор не отримувала гонорарів і не мала іншої матеріальної зацікавленості.

Рецензенти: Пыриг Л.А., д.м.н., професор кафедри нефрології і ПЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика, академик НАМН України, член-корр. НАН України. Інформація про другого рецензента закрита.

Список літератури

1. Charles E.D. Somatic hypermutations confer rheumatoid factor activity in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia / E.D. Charles, M.I. Orloff, E. Nishiuchi [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2013. — Vol. 65, № 9. — P. 2430-2440.
2. Dhaun N. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease / N. Dhaun, C.O. Bellamy, D.C. Catran, D.C. Kluth // *Kidney Int.* — 2014. — Vol. 85, № 5. — P. 1039-1048.

3. Galesic K. Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis / K. Galesic, D. Ljubanovi, I. Horvatic // *J. Nephrolog.* — 2013. — Vol. 2, № 1. — P. 6-19.

4. Manna R. Cryoglobulinemia: a true interstitial disease? / R. Manna, L. Miele, M. La Regina, A. Grieco // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 16, № 1. — P. 33-41.

5. Mohammad A.J. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa / A.J. Mohammad, L.T. Jacobsson, K.W. Westman, G. Sturfelt // *Rheumatology.* — 2012. — Vol. 48, № 12. — P. 1560-1565.

6. Moran S. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / S. Moran, M.A. Little // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 26, № 1. — P. 37-41.

7. Sansonno D. Interleukin 28B gene polymorphisms in hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis / D. Sansonno, S. Russi, G. Serviddio [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 41, № 1. — P. 91-98.

8. Terrier B. Cryoglobulinemia vasculitis: an update / B. Terrier, P. Cacoub // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 25, № 1. — P. 10-18.

Получено 01.03.16

Получено в исправленном виде 24.03.16

Принято к публикации 25.03.16 ■

Бевзенко Т.Б.

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

УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНОМУ ВАСКУЛІТІ

Резюме. Метою роботи стала оцінка частоти та характеру ураження нирок у хворих на криоглобулінемічний васкуліт. За клініко-лабораторними та сонографічними даними ураження нирок спостерігається у 2/3 від числа хворих, що пов'язано з наявністю патології міокарда, суглобів, легенів і периферійної нервової системи, з тяжкістю інтегральних екстрауренальних ознак захворювання, причому в кожному другому спостереженні діагностується ниркова недостатність, у кожному шостому — нефротичний синдром. Морфологічне ураження клубочків, каналців і стромы нирок нагадує первинний мезангіопроліферативний або мезангіокапілярний гломерулонефрит із вираженим тубулоінтерстиціальним компонентом. Функціональний стан нирок і темпи прогресування нефропатії визначають рівні в сечі високомолекулярних білків (фібронектину, β_2 -мікроглобуліну) та азотистих продуктів (сечової кислоти, нітритів), а також фізико-хімічні поверхневі властивості сечі.

Ключові слова: системний васкуліт, криоглобулінемія, нирки.

Bevzenko T.B.

SSI «Scientific Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» of SDA, Kyiv, Ukraine

RENAL INVOLVEMENT AT CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS

Summary. The aim of the work was to evaluate the frequency and nature of renal lesion in patients with cryoglobulinemic vasculitis. According to clinical, laboratory and sonographic data renal damage is observed in 2/3 of the number of patients that is associated with the presence of the pathology of myocardium, joints, lungs and peripheral nervous system, with the severity of integrated extrarenal signs of the disease, and kidney failure is diagnosed in every second observation, nephrotic syndrome — in every sixth one. Morphological lesion of glomeruli, tubules and stroma of the kidneys resembles primary mesangioproliferative or mesangiocapillary glomerulonephritis with severe tubulointerstitial component. Renal function and the rate of progression of nephropathy influence the levels of high molecular weight proteins in the urine (fibronectin, β_2 -microglobulin) and nitrogen products (uric acid, nitrites), as well as physical and chemical surface features of urine.

Key words: systemic vasculitis, cryoglobulinemia, kidneys.

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. **Оклад:** 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, непригомість. 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 світло-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у ший. **Психічні порушення:** безсоння; знервованість. **Загальні порушення:** астенич. набряк. Р. п. № 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.D., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. // Cardiovasc Drugs Ther. 1998 Oct; 12: 463-7. 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., Liljebl 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





Сучасний високоефективний препарат нітрофуранового ряду широкого спектра дії із низькою резистентністю уропатогенів та високим профілем безпеки.

Для лікування і профілактики інфекцій сечовивідних шляхів у дорослих і дітей із 3 років.



OlsinFarm

Інформація призначена для лікарів.
Продукція АО «Олайнфарм, Латвія».

РС №UA/4301/01/02 от 13.09.2012 г., РС №UA/4301/01/01 от 12.04.2011 г.



УДК 615.281:616-056

БУДНІК Т.В., МОРДОВЕЦЬ Є.М.

Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Відділення дитячої нефрології ДМЛ № 1, м. Київ, Україна

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ПОРТРЕТА ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ В ДІТЕЙ м. КИЄВА ТА КИЇВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Резюме. У статті наведено результати ретроспективного аналізу видового складу мікробних збудників інфекції сечової системи за результатами посіву сечі в активну стадію захворювання та їх чутливості до антибактеріальних препаратів різних класів у дітей (переважно з пієлонефритом), які перебували на нефрологічному ліжку Київської ДМЛ № 1 у період 2009–2014 рр. Показано незмінно високу чутливість (94,1 %) та низьку резистентність (3,2 %) штамів кишкової палички до сучасного похідного нітрофурану — фуразидину К (Фурамаг) порівняно з іншими класами антибактеріальних засобів. Отримані результати збігаються з міжнародними літературними даними та дозволяють рекомендувати цей препарат як засіб емпіричного вибору в лікуванні неускладненої інфекції сечової системи в дітей.

Ключові слова: інфекція сечової системи, кишкова паличка, антибіотикорезистентність, діти.

Вступ

Інфекції сечової системи (ІСС) у педіатричній практиці є актуальною проблемою, по-перше, через свою поширеність — 56 : 1000 дитячого населення [1, 10], по-друге, через необхідність емпіричного вибору антибіотика чи протимікробного засобу з гарантованою бактерицидною дією відносно збудника захворювання. На сьогодні такий вибір для лікаря-практика на території України стає непростим, бо в умовах зростаючої кількості стійких штамів уропатогенів до терапії антибіотиками немає моніторингу їх резистентності до найбільш вживаних класів антибіотиків.

Головною задачею при лікуванні ІСС у дітей, чи то циститу, чи то пієлонефриту, залишається ліквідація мікробно-запального процесу в сечових шляхах та нирковій паренхімі. Недостатня ефективність антибактеріальної (АБ) терапії може призвести до персистуючого перебігу інфекційного процесу з подальшими несприятливими наслідками у вигляді формування ниркових рубців і навіть хронічної ниркової недостатності, у тому числі в дорослому віці.

Отже, стає нагальним створення територіальної системи моніторингу мікробіологічного портрета патологічних збудників із визначенням їх чутливості та резистентності до антибактеріальних препаратів різних класів, а також перегляд терапевтичних схем ІСС з урахуванням напрацьованих даних.

У даний час встановлено, що за наявності певних чинників розвиток пієлонефриту в дітей обумов-

лений насамперед кишковою паличкою; рідше — клебсіелою, синьогнійною паличкою, протеєм, цитробактерами та іншими мікробами; значно рідше інфекція сечової системи викликається стафілококом і стрептококом (Ігнатова М.С., Коровіна Н.А., 1989; Маркова І.В. зі співавт, 1994; Мултих І.Г., 1994) [4]. За даними Р. Stroppini et al. (1989), у дітей з інфекцією сечової системи грамнегативна флора висівається в 91,6 % випадків, а грампозитивні мікроорганізми є етіологічним фактором у 8,4 % хворих. Vegue et al. (1988), вивчаючи мікробний пейзаж сечі в 106 дітей віком від одного місяця до 14 років з гострим пієлонефритом, показали, що *E.coli* висівається у 86,6 % хворих, *Proteus* spp. — у 8 % випадків, *Klebsiella pneumoniae* — менше ніж у 2 % пацієнтів. Грампозитивні коки виявляються тільки в 3,6 % хворих на гострий пієлонефрит. За даними П.К. Яцика (1988), у хворих з хронічним обструктивним пієлонефритом значно частіше, ніж у хворих на гострий пієлонефрит, зустрічається *Klebsiella pneumoniae* (у 18,7 % хворих), *Str.faecalis* (у 12,5 % пацієнтів), *Pseudomonas aeruginosa* (в 6,2 %) [6].

Однак позитивні результати бактеріологічного дослідження сечі, навіть у пік активності ІСС, вдається отримати не завжди. Так, за даними А.В. Терещенко (1991), О.Л. Тиктинського (1984), тільки в 75,7 % хворих на пієлонефрит при посіві сечі ви-

© Буднік Т.В., Мордовець Є.М., 2016

© «Почки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

являвся причинний мікроорганізм, а за даними Г.В. Калугіної (1993), лише у 42 % хворих ідентифікується збудник. Відсутність висіву мікробів може бути пов'язана з переходом бактерій у L-форми й протопласти, які при пієлонефриті у дітей зустрічаються в 17 % випадків (Ігнатова М.С., Коровіна Н.А., 1982) [5].

Крім того, на сьогодні в реалізації ІСС є актуальними мікст-збудники, у тому числі й у дітей. Найчастіше мають місце асоціації *E.coli* з внутрішньоклітинними уrogenітальними організмами (*M.hominis*, *U.urealiticum*, *Chl.trachomatis*) чи асоціації уrogenітальних збудників [3]. Не слід також забувати й про найпростіших, вони можуть стати причиною ІСС у підлітків, які ведуть статеве життя. Для ідентифікації згаданих збудників необхідне проведення дослідження імуноферментним методом (ІФА) та/чи за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

Отже, сьогодні важче, ніж будь-коли раніше, еліминувати інфекцію, викликану супермікроорганізмами чи мікст-асоціаціями різних класів збудників. Ця проблема посилюється тим, що розробки нових антимікробних препаратів мінімальні. В емпіричному виборі антибактеріального лікування ІСС українські лікарі можуть поки що орієнтуватися на результати масштабних міжнародних епідеміологічних досліджень, таких як SMART 2009–2010 рр., ARES 2005–2006 рр., ДАРМІС 2010–2011 рр. та ін. [2]. За критеріями, прийнятими міжнародними співтовариствами (IDSA, EAU, AUA), антибіотики та антимікробні препарати, рівень резистентності уропатогенів до яких перевищив 10–20 %, не можуть розглядатися як засоби емпіричного вибору для терапії ІСС [12].

Метою нашого дослідження було вивчення видового спектра збудників ІСС у дітей, їх чутливості до широко вживаних антибіотиків та поширення резистентних штамів.

Матеріали і методи

До дослідження було залучено штами бактерій, висіяні в активну стадію захворювання в клінічно значимому титрі, відповідно до рекомендацій EAU, $> 10^5$ КУО/мл із сечі хворих на хронічний цистит, гострий та хронічний пієлонефрит, які перебували на стаціонарному лікуванні в нефрологічному відділенні ДМЛ № 1 м. Києва упродовж 2009–2014 рр. Вік дітей, які увійшли до дослідження, становив від 1 міс. до 17 років.

Ідентифікація збудників відбувалася в бактеріологічному відділі лабораторії дитячої міської лікарні № 1 м. Києва із застосуванням загальноприйнятих методів посіву сечі на живильні середовища. Оцінка чутливості культури до антибіотиків та проти-мікробних засобів проводилася шляхом серійного розведення в бульйоні Мюллера — Хінтона (BBL, США) [8]. Для контролю якості було використано культури *E.coli* ATCC 25922, *Ent.faecalis* ATCC 29212,

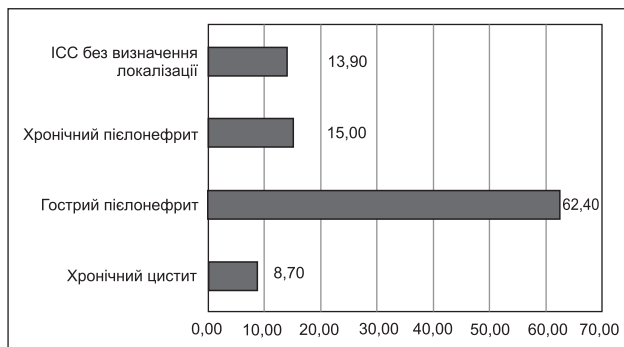


Рисунок 1. Структура ІСС за нозологією, %

Kl.pneumoniae ATCC 13883, *Acinetobacter anitratus* ATCC 43498, *Enterobacter cloacae* ATCC 13047, *Proteus mirabilis* ATCC 29245. Чутливість виділеної флори оцінювали до ампіциліну, амоксициліну, цефуроксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину та фуразидину К (Фурамагу).

Результати дослідження було проаналізовано з використанням методу варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних параметрів (у відсотках). Первинна база опрацьована в Excel, статистична обробка отриманих результатів здійснювалась за допомогою ліцензійного пакета Statistica 6.0.

Результати та їх обговорення

Вивченню підлягли 2211 штамів, які було виділено від 91 хлопчика (4,1 %) та 2120 дівчаток (95,9 %). Серед хлопчиків до 7 років найбільш поширеним був гострий пієлонефрит, а в абсолютній більшості хлопців старшого віку мав місце хронічний пієлонефрит в активній стадії захворювання на тлі уродженої аномалії розвитку сечової системи. У дівчаток превалював гострий неускладнений пієлонефрит в активній стадії захворювання.

Розподіл хворих за нозологією був таким: хворі із хронічним циститом становили 13,4 % (192), із гострим пієлонефритом — 61 % (1380), із хронічним пієлонефритом — 12,4 % (332), з ІСС без визначення локалізації запалення — 13,2 % (307) (рис. 1).

Escherichia coli була виділена у 1153 (52,14 %) хворих контингенту спостереження, *Enterococcus faecalis* — у 147 (6,7 %), *Klebsiella pneumoniae* — у 44 (2 %), *Acinetobacter anitratus* — у 27 (1,2 %), *Enterobacter cloacae* — у 12 (0,5 %), *Proteus mirabilis* — у 10 (0,46 %), а у 818 (37 %) дітей бактеріальна флора взагалі не була типована (рис. 2).

За літературними даними, в останні роки намітилася тенденція до зниження відсотка мікроорганізмів, типованих із сечі хворих на ІСС. Позитивні результати бактеріологічного дослідження сечі не завжди вдавалося отримати й раніше (Терещенко А.В., 1991; Тиктинський О.Л., 1984 [6]; Калугіна Г.В., 1993). Відсутність висіву мікробів може бути пов'язана з переходом бактерій у L-форми та протопласти (Ігнатова М.С., Коровіна Н.А., 1982 [5, 7]). У наш час така тенденція може бути пояснена,

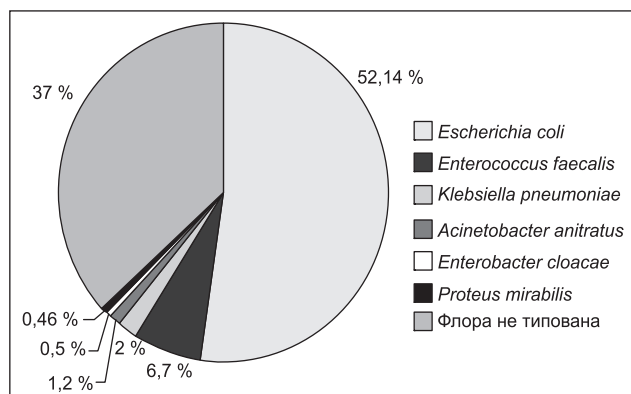


Рисунок 2. Видовий склад збудників ІСС, %

зокрема, іншим етіологічним чинником у реалізації ІСС, таким як урогенітальний збудник, що ідентифікується ІФА-дослідженням та ПЛР.

Та на сьогодні більшість авторів пояснюють факт відсутності бактеріальної ідентифікації ІСС перебуванням уропатогенів у стані біоплівки [11]. Отже, з'являється все більше даних щодо такої форми життєдіяльності мікроорганізмів, й те, що більшу частину часу патогени перебувають саме в стані біоплівки, унеможливує їх бактеріальну ідентифікацію шляхом посіву сечі на стандартні живильні середовища.

Найбільший практичний інтерес має оцінка чутливості та резистентності *Escherichia coli* до традиційно вживаних антибактеріальних препаратів, бо саме *Escherichia coli* домінує в етіологічній структурі ІСС (табл. 1).

Високочутливими вважалися штами культури, якщо діаметр відсутності зони росту становив ≥ 20 мм, помірно чутливими — 16–18 мм та стійкими до впливу антибактеріального препарату — із зоною без росту ≤ 15 мм.

Як бачимо з табл. 1, більшість штамів *E.coli* були високочутливими до фуразидину К — 94,1 % (1084), далі за чутливістю по спадній: ципрофлоксацин — 89 % (1027), цефтазидим — 64,8 % (747), цефуроксим — 57 % (657), найменшою була кількість штамів *E.coli*, високочутливих до амоксициліну — 30,1 %.

Мінімальною була кількість штамів *E.coli*, резистентних до фуразидину К — 3,2 % (37), далі по зростаючій: ципрофлоксацин — 7,1 % (81), цефтазидим — 30 % (346), цефуроксим — 33,7 % (388), максимальна — до амоксициліну 59,7 % (688).

Динаміка чутливості кишкової палички до фуразидину К в дітей з інфекцією сечової системи у нашому дослідженні виявилася майже сталою протягом 6 років, тобто практично незмінною, вона перебувала в діапазоні 93,2–94,6 % (рис. 3).

Резистентність же штамів кишкової палички до фуразидину К (Фурамаг) у цих пацієнтів була в діапазоні 2,59–2,8 %, тобто була визначена як низька, що дозволяє рекомендувати препарат як засіб емпіричного вибору в монотерапії циститу та в складі комплексної терапії інфекції сечових шляхів і пієлонефриту для підсилення етіотропної бактерицидної дії.

За критеріями, прийнятими міжнародними співтовариствами (IDSA, EAU, AUA), антибіотики та

Таблиця 1. Результати оцінки чутливості виявлених штамів *E.coli* до деяких антибактеріальних препаратів

АБ-препарат	Високочутливі штами, % (абс.)	Помірно чутливі штами, % (абс.)	Резистентні штами, % (абс.)
Амоксицилін	30,1 (347)	10,2 (118)	59,7 (688)
Цефуроксим	57 (657)	9,4 (108)	33,6 (388)
Цефтазидим	64,8 (747)	5,2 (60)	30 (346)
Ципрофлоксацин	89 (1027)	3,9 (45)	7,1 (81)
Фуразидин К (Фурамаг)	94,1 (1084)	2,7 (32)	3,2 (37)

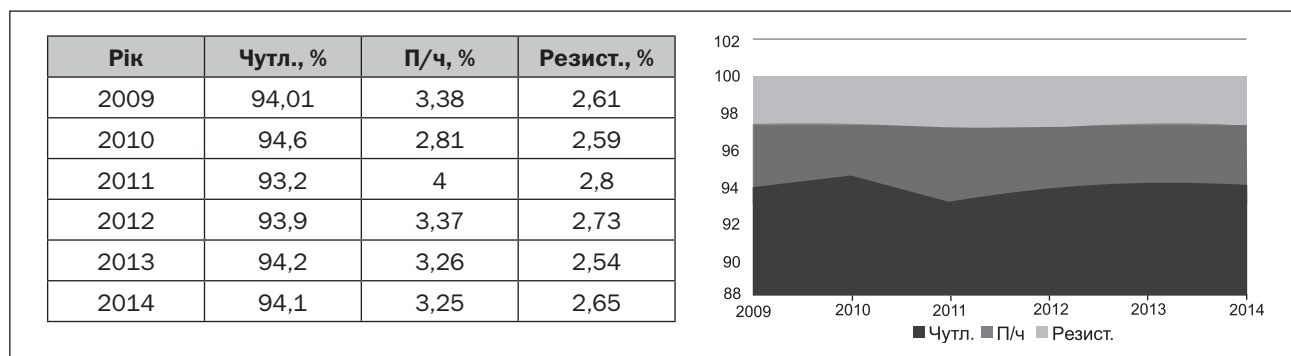


Рисунок 3. Динаміка чутливості кишкової палички до похідних нітрофурану (фуразидин К) у дітей з ІСС за останні 6 років (2009–2014 рр.)

антимікробні препарати, рівень резистентності уропатогенів до яких перевищив 10–20 %, не можуть розглядатися як засоби емпіричного вибору для терапії інфекцій сечовивідних шляхів.

З вищенаведеного ми розуміємо, що антибактеріальні препарати групи амоксициліну не можуть розглядатися як засоби емпіричного вибору для антибактеріальної терапії ІСС. А також має місце тенденція росту числа антибіотикорезистентних штамів до цефалоспоринів як 2-ї, так і 3-ї генерації.

До фторхінолонів зберігають високу чутливість більшість уропатогенів, але дитячий вік (до 18 років) є офіційним протипоказанням до застосування фторхінолонів. Це протипоказання засноване на результатах експериментальних досліджень, у яких хінолони (не тільки фторовані) викликали артропатію в молодих тварин. Припускають, що вона може бути пов'язана як з порушеннями відкладення колагену, так і зі змінами функції хондроцитів [9].

До самих фторхінолонів стійкість розвивається відносно повільно, бо для її виникнення необхідні множинні мутації в декількох генах [12]. Проте поширення використання цих препаратів, так само як і антибіотиків інших груп, асоціюється зі зростанням рівня резистентності до них.

Не бажаючи стимулювати використання фторхінолонів у педіатрії і разом з тим усвідомлюючи необхідність їх призначення в певних ситуаціях, Міжнародне товариство хіміотерапії розробило в 1993 р. рекомендації, згідно з якими фторхінолони можуть бути застосовані в окремих випадках, коли неефективні дозволені до застосування в педіатрії антибіотики. Такими ситуаціями можуть бути також випадки ІСС з ускладненим перебігом чи резистентності патогенних штамів до цефалоспоринів.

Отже, як за літературними даними, так і за напрацьованими нами у практиці результатами, використання нітрофуранових препаратів як засобів емпіричної терапії неускладненої ІСС та профілактичної терапії пієлонефритів на сьогодні є раціональним та максимально ефективним, оскільки забезпечує бактеріальну санацію більшості збудників.

Вони ефективні щодо грампозитивних і грамотригативних мікробів, у ряді випадків затримують ріст мікроорганізмів, стійких до антибіотиків і сульфаніламідів. Препарати цієї групи прямо діють на цитоплазматичну мембрану, а також порушують синтез рибосомних білків мікробів. Рідкісний розвиток резистентності до нітрофуранів мікробної флори, низька токсичність зробили їх незамінними для лікування інфекцій сечової системи в дітей.

В Україні представником сучасного покоління нітрофуранів є Фурамаг® (OlainFarm). Цей препарат був розроблений майже 20 років тому в Інституті органічного синтезу АН Латвії на основі калієвої солі фурагіну в поєднанні з магнію карбонатом основним у співвідношенні 1 : 1. У Латвії офіційно Фурамаг зареєстрований до використання у 1998 році, в Україні — у 2001 р.

Магнію карбонат основний, що входить до складу препарату, перешкоджає перетворенню в кислому середовищі шлунка фурагіну розчинного у фурагін погано розчинний. Оптимізована таким чином лікарська форма набула властивостей більш повного всмоктування препарату в тонкій кишці й підвищення біодоступності Фурамагу в 3 рази порівняно із фурагіном. Це дозволяє отримувати лікувальний ефект, використовуючи менші дози, і в результаті різко скоротити число побічних ефектів. Фурамаг виводиться нирками, у сечі створюються високі концентрації діючої речовини, що перевищують бактеріостатичні концентрації більше ніж в 50 разів. У крові та тканинах концентрація препарату порівняно невелика, що пов'язано зі швидким виділенням. Максимальна концентрація в крові зберігається від 3 до 8 годин, у сечі виявляється за 3–4 години. На сьогодні показано, що Фурамаг діє бактерицидно, а також має антиоксидантний ефект, стимулює імунітет, активуючи систему комплементу й фагоцитарну активність лейкоцитів, не діє на сапрофітну флору в шлунково-кишковому тракті і не викликає дисбіозу [13, 14]. На відміну від фурагіну Фурамаг випускається в капсулах, що дозволяє усунути гіркий смак препарату, уникнути забарвлення порожнини рота.

Висновки

1. За результатами нашого дослідження, у більшості випадків ІСС серед дітей Києва та області зберігається висока чутливість штамів *E.coli* до фуразидину К (Фурамаг) — 94,1 % та до ципрофлоксацину — 89 % випадків.

2. Частота стійкості провідного уропатогену (*E.coli*) залишається на невисокому рівні до фуразидину К (Фурамаг) — 3,2 % та ципрофлоксацину — 7,1 %. Оскільки фторхінолони можуть бути застосовані в дітей лише в окремих випадках, коли неефективні дозволені до застосування в педіатрії інші антибіотики чи протимікробні засоби, Фурамаг залишається оптимальною рекомендацією для емпіричної терапії неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів у дітей.

3. Ми також рекомендуємо призначення Фурамагу в складі етіотропної комбінованої антибактеріальної терапії пієлонефритів з ускладненим чи тяжким перебігом для забезпечення вірогідного бактерицидного ефекту та розширення спектра дії.

4. Високий профіль безпеки та хороша переносимість препарату Фурамаг дозволяють використовувати його для курсів протирецидивної терапії, у тому числі тривалих, за необхідності, а також у дітей.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Рецензенти: Багдасарова Інгрета Варганівна, д.м.н., професор, керівник відділу дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Маменко Марина Євгенівна, д.м.н., проф. каф. педіатрії НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Список літератури

1. Детская нефрология: Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтера, 2010. — 400 с.
2. Дехнич А.В. и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС» // Экспериментальная и клиническая урология. — 2012. — № 2.
3. Иванов Д.Д. Эволюция знаний в антибиотикотерапии инфекций мочевой системы // Новости медицины и фармации. — 2006. — № 7. — С. 13.
4. Маркова И.В., Неженцев М.В., Папаян А.В. Лечение заболеваний почек у детей. — СПб., 1994. — С. 186-192.
5. Мултых И.Г., Молодова Е.А. Возбудители клинически значимых бактериурий // Клин. лаб. диагн. — 1994. — № 5. — С. 44-45.
6. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты. — СПб.: СПбМАПО; Медиа пресс, 1996. — 240 с.
7. Яцьк П.К., Сенцова Т.Б., Габиблі Р.Т. Микробиологические особенности инфекционного процесса у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом // Урол. и нефрол. — 1988. — № 4. — С. 17-20.

Будник Т.В., Мордовец Е.М.
Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии
НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Отделение детской нефрологии ДГБ № 1, г. Киев,
Украина

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПОРТРЕТА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ г. КИЕВА И КИЕВСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме. В статье приведены результаты ретроспективного анализа видового состава микробных возбудителей инфекции мочевой системы по результатам посева мочи в активную стадию заболевания и их чувствительности к антибактериальным препаратам различных классов у детей (преимущественно с пиелонефритом), которые находились на нефрологической койке Киевской ДГБ № 1 за период 2009–2014 гг. Показаны неизменно высокая чувствительность (94,1 %) и низкая резистентность (3,2 %) штаммов кишечной палочки к современному производному нитрофурана — фуразидину К (Фурамаг) по сравнению с другими классами антибактериальных средств. Полученные результаты совпадают с международными литературными данными и позволяют рекомендовать этот препарат в качестве средства эмпирического выбора в лечении неосложненной инфекции мочевой системы у детей.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, кишечная палочка, антибиотикорезистентность, дети.

8. Серова Г.А. Инфекция мочевой системы (обзор литературы) / Г.А. Серова, С.С. Паунова // Нефрология и диализ. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 86-91.

9. Хоулт Дж. Определитель бактерий Берджи: В 2 т. / Дж. Хоулт, Нью Криг, П. Смит [и др.]. — М.: Мир, 1997. — 800 с.

10. Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста / О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, С.В. Думова // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. — 2013. — № 4. — С. 38-45.

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

12. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management // J. Urol. — 2002. — 168 (4 Pt 2). — 1720-2.

13. Wagenlehner F., Naber K.G. Antibiotics and resistance of uropathogens // EAU Update Series. — 2004. — 2. — 125-35.

14. История создания препарата Furamags® / О. Акифьев, АО «Olainfarm».

15. Aidarex Pharmaceuticals LLC. Last revised: 18 January 2014.

Отримано 04.04.16

Отримано у виправленому вигляді: 08.04.16

Прийнято до друку 10.04.16 ■

Budnik T.V., Mordovets Ye.M.
Department of Nephrology and Renal Replacement
Therapy of the National Medical Academy of Postgraduate
Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine
Pediatric Nephrology Department of Children's City Hospital
№ 1, Kyiv, Ukraine

THE RESULTS OF THE STUDY OF MICROBIOLOGIC PATTERN OF THE URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN FROM KYIV AND KYIV REGION

Summary. The article presents the results of a retrospective analysis of the species composition of microbial pathogens of the urinary tract infection according to the results of urine culture and their sensitivity to antibiotics of different classes in children with the active stage of the disease (mainly with pyelonephritis), who were treated in the nephrology unit of Kyiv Children's City Hospital № 1 in 2009–2014. A consistently high sensitivity (94.1 %) and low resistance (3.2 %) of *Escherichia coli* strains to a modern derivative of nitrofurantoin — furazidone K (Furamag) has been shown compared with other classes of antibacterial agents. The findings correspond with the international literature data and allow us to recommend this drug for empiric therapy of uncomplicated infections of the urinary system in children.

Key words: urinary tract infection, *Escherichia coli*, antibacterial resistance, children.

УДК 616.61-001-074-076:577.112.017]-053.31



БАБІНЦЕВА А.Г.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ЛІПОКАЛІНУ СЕЧІ, АСОЦІЙОВАНОГО З ЖЕЛАТИНАЗОЮ НЕЙТРОФІЛІВ, ПРИ ГОСТРОМУ ПОШКОДЖЕННІ НИРОК У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ТЯЖКОЮ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Резюме. Метою роботи було встановити діагностичну та прогностичну цінність ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, при гострому пошкодженні нирок у доношених новонароджених дітей із проявами тяжкої перинатальної патології. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 95 новонароджених, з яких у 65 дітей спостерігалися порушення функціонального стану нирок, у 30 дітей було діагностовано гостре пошкодження нирок. Установлено високу чутливість (100 %) та специфічність (91,4 %) визначення ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі при діагностиці гострого пошкодження нирок у критично хворих доношених новонароджених дітей. Висока діагностична цінність даного показника підтверджена діагностичною точністю (94,7 %) та високим індексом AUROC (0,97); висока прогностична цінність — високими значеннями прогностичної цінності позитивного результату (88,0 %) та негативного результату (100,0 %). Пороговим рівнем ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, який свідчить про формування гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей при тяжкій перинатальній патології, встановлено значення вище 589 мкг/г креатиніну. З урахуванням високої прогностичної та діагностичної цінності авторами рекомендовано використання даного методу ідентифікації гострого пошкодження нирок у практиці відділень інтенсивної терапії новонароджених.

Ключові слова: доношені новонароджені діти, гостре пошкодження нирок, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, креатинін.

Вступ

З урахуванням фатальних наслідків гострого пошкодження нирок (ГПН) у новонароджених дітей за умов тяжкої перинатальної патології, а також недостатньої високої діагностичної та прогностичної цінності класичних критеріїв ренальної дисфункції (рівня сироваткового креатиніну та погодинного діурезу) діяльність науковців усього світу спрямована на пошук нових маркерів раннього пошкодження нирок [4, 6, 9]. Бажаними характеристиками ідеального маркера є ідентифікація ниркового пошкодження на ранніх стадіях, прогнозування тяжких форм патологіч-

ного процесу, визначення локалізації (гломерулярний, тубулярний або поєднаний рівень) та диференціація типу ГПН (пре-, пост-, ренальний), а також забезпечення моніторингу ефективності терапевтичних втручань [14]. На сучасному етапі найбільш перспективними маркерами ГПН у

Адреса для листування з автором:
Бабінцева Анастасія Геннадіївна
E-mail: langust76@mail.ru

© Бабінцева А.Г., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

дорослих людей, дітей старшого віку та новонароджених є цистатин С та молекула пошкодження нирки-1 у сироватці крові, а також ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, та інтерлейкін-18 у сечі [9].

Ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (ліпокалін-2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL), є одним поліпептидним ланцюжком, що складається з 178 амінокислотних залишків та має молекулярну масу 22 кДа. Уперше показник був ідентифікований як компонент специфічних нейтрофільних гранул. У подальшому встановлено, що він експресується багатьма тканинами, у тому числі епітеліальними клітинами проксимальних каналців нирок [2, 11, 14]. За даними сучасної літератури, підвищений синтез ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у пошкоджених тканинах, з одного боку, обумовлений, активацією процесів апоптозу, з іншого — сприяє підвищенню виживання травмованих клітинних структур. При несприятливих умовах (гіпоксія, інфекція, травма) ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, зв'язується з ферментом, що має назву «желатиназа нейтрофілів» («нейтрофільна колагеназа IV типу») або «матриксна металопротеїназа-9» (ММП-9). Даний фермент належить до родини залізовмісних протеолітичних ферментів, синтезується в більшості тканин та руйнує позаклітинний білковий матрикс. У нормі ММП-9 забезпечує контрольоване ремоделювання сполучної тканини та/або обмін сполучного тканинного матриксу. При патології ММП-9 специфічно гідролізує колаген базальних мембран, беручи участь у генералізації процесів інвазії та метастазування [2]. Крім того, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, взаємодіє з кількома іншими рецепторами та лігандами (фактор росту гепатоцитів, позаклітинні протеїнази), які беруть участь у ряді біологічних реакцій, таких як проліферація клітин та їх диференціювання [6, 11].

На сьогодні численні клінічні дослідження та систематичні огляди демонструють, що ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, необхідно розглядати як надійний діагностичний та прогностичний біомаркер при пошкодженні нирок, у тому числі у когорті новонароджених дітей [7, 16]. Але залишаються невирішеними питання встановлення референтних значень для різних груп пацієнтів з урахуванням віку, статі, етнічної приналежності та супутньої патології, а також відсутня потужна доказова база щодо більшої ефективності даної діагностичної моделі порівняно зі стандартами клінічної практики, особливо з урахуванням економічної доцільності [11].

Мета дослідження — встановити діагностичну та прогностичну цінність ліпокаліну сечі, асоці-

йованого з желатиназою нейтрофілів, при ГПН нирок у доношених новонароджених дітей при тяжкій перинатальній патології.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 95 критично хворих доношених новонароджених, з яких у 65 дітей спостерігалися порушення функціонального стану нирок (I група), у 30 дітей було діагностовано ГПН (II група). Групу контролю для порівняння параклінічних показників становили 30 доношених умовно здорових новонароджених дітей (III група). Дослідження здійснено на базі відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) комунальних медичних установ м. Чернівців «Міський клінічний пологовий будинок № 1» та «Міський клінічний пологовий будинок № 2» за період 2013–2015 роки. Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків із дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету.

Клінічне обстеження новонароджених здійснено за загальноприйнятою методикою з оцінкою стану гострої постнатальної адаптації за шкалою Апгар та визначенням клінічних симптомів перинатальної патології, а також проявів ниркової дисфункції. Установлення тяжкості порушень соматичного та неврологічного статусів проведено з використанням шкали гострої фізіології новонароджених — Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE) [12]. Критерієм відбору до груп дослідження була максимальна оцінка за шкалою SNAPPE більше 15 балів під час перебування у ВІТН.

Діагностика ГПН у новонароджених проведена згідно з рекомендаціями міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes з модифікацією J. G. Jetton та D. J. Askenazi [10] з урахуванням двох критеріїв: зростання рівня креатиніну сироватки крові більше ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 годин, та/або рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/год протягом 6 годин.

Стан ренальних функцій оцінювали шляхом визначення у сироватці крові рівнів креатиніну та сечовини з використанням реактивів фірми ТОВ НВП «Філісіт-діагностика» (м. Дніпропетровськ). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за модифікованою формулою Шварца: ШКФ (мл/хв/1,73 м²) = k · d (см)/креатинін сироватки (мкмоль/л) · 0,0113, де k = 0,45 для доношених новонароджених [1].

Забір сечі проводився з 6:00 до 9:00 в пластикові контейнери за допомогою сечоприймачів із подальшим зберіганням при температурі +4 °С. Рівень ліпокаліну, асоційованого з же-

латиназою нейтрофілів, у сечі визначали за допомогою хемілюмінесцентного імунологічного аналізу на імунохімічному аналізаторі Architect i2000SR Abbot з використанням реагентів Abbot (Ірландія). З урахуванням добової лабільності сечової екскреції ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, проведено розрахунок співвідношення його абсолютного рівня до рівня креатиніну в сечі [8]. Одиниці вимірювання представлено в мкг/г креатиніну, граничним значенням є рівень < 85 мкг/г креатиніну. Визначення сечових рівнів креатиніну та ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, а також математичний розрахунок їх співвідношення здійснено в умовах лабораторії Gemeinschaftslabor Cottbus (Німеччина).

Ураховуючи наявність перехідних транзиторних станів у новонароджених дітей у перші доби після народження, клініко-параклінічне обстеження дітей здійснили впродовж другої-третьої доби життя.

Для статистичного аналізу результатів використано програми Statistica (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро — Уїлка $> 0,05$) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента. Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Для визначення діагностичної та прогностичної цінності сироваткового креатиніну, ШКФ, ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, проведено аналіз операційної характеристичної кривої (Receiver Operating Characteristic Curve — ROC) із розрахунком таких показників: площі під ROC-кривою (area under ROC — AUROC), порогового значення показника, 95% довірчого інтервалу, а також чутливості (sensitivity — Se), специфічності (specificity — Sp), прогностичної цінності позитивного (positive predictive value — PPV) та негативного (negative predictive value — NPV) результатів, відношення правдоподібності позитивного (positive likelihood ratio — PLR) та негативного (negative likelihood ratio — NLR) результатів, поширеності (disease prevalence — Ps) та точності результатів.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка антропометричних та гендерних показників новонароджених показала, що групи обстеження є репрезентативними. Так, середня маса тіла при народженні в дітей I групи становила $3353,00 \pm$

$\pm 64,03$ г; у новонароджених II групи — $3475,00 \pm 123,64$ г, $p > 0,05$. Середня довжина тіла дітей становила відповідно $53,30 \pm 0,33$ см та $53,20 \pm 0,47$ см, $p > 0,05$. Хлопчики превалювали в усіх групах обстеження: відповідно 44 дитини (67,7 % випадків) та 19 дітей (70,0 % випадків).

Під час дослідження проведена оцінка ранньої постнатальної адаптації дітей груп порівняння. Наприкінці першої хвилини життя оцінка за шкалою Апгар 0–3 бали була відмічена в 6 дітей (9,2 % випадків) I групи та в 5 дітей (16,7 % випадків) II групи, $p > 0,05$; 4–6 балів — відповідно в 35 дітей (56,0 % випадків) та у 12 дітей (40,0 % випадків), $p > 0,05$. Наприкінці п'ятої хвилини життя оцінка за шкалою Апгар 0–3 бали була відмічена в 4 дітей (6,2 % випадків) I групи та в 5 дітей (16,7 % випадків) II групи, $p < 0,05$; 4–6 балів — відповідно в 29 дітей (44,6 % випадків) та в 7 дітей (23,3 % випадків), $p > 0,05$. Необхідно відмітити, що 23 дитини (35,3 % випадків) у I групи та 12 дітей (40,0 % випадків) II групи народилися із задовільною оцінкою за шкалою Апгар, але їх стан значно погіршився впродовж перших годин життя за рахунок поглиблення соматичної та/або неврологічної симптоматики.

Структура основної перинатальної патології в новонароджених груп порівняння була представлена асфіксією тяжкого ступеня в 3,1 % випадків I групі та в 6,7 % випадків у ПБ групі ($p > 0,05$), асфіксією помірного ступеня — відповідно в 16,9 та 10,0 % випадків ($p > 0,05$), синдромом аспірації меконію — відповідно в 6,2 та 3,3 % випадків ($p > 0,05$), поєднанням асфіксії тяжкого ступеня та аспірації меконію — відповідно в 3,1 та 6,7 % випадків ($p > 0,05$), поєднанням асфіксії помірного ступеня та аспірації меконію — відповідно в 18,5 та 10,0 % випадків ($p > 0,05$), набряком мозку — відповідно у 24,6 та 26,7 % випадків ($p > 0,05$), неонатальною енцефалопатією — відповідно у 23,1 та 26,7 % випадків ($p > 0,05$), синдромом дихальних розладів — відповідно в 4,6 та 10,0 % випадків ($p > 0,05$).

Слід відмітити, що, незважаючи на відсутність статистично значимої різниці щодо частоти нозологічних форм захворювань між порівнюваними групами, у дітей II групи формування ГПН проходило на тлі більш вираженого ступеня тяжкості перинатальної патології, зокрема клінічних проявів поліорганного пошкодження. Так, перебіг основного захворювання був ускладнений розвитком артеріальної гіпотензії в 32,3 % пацієнтів I групи та в 66,7 % II групи ($p < 0,05$), розладами мікроциркуляції, що характеризувалися позитивним симптомом «білої плями», — відповідно в 23,1 та 70,0 % випадків ($p < 0,05$), гастроінтестинальними розладами — відповідно в 36,9 та 66,7 % випадків ($p < 0,05$), геморагічним синдромом — відповідно в 7,7 та 30 % випадків ($p < 0,05$). Порушення функціонування нервової системи у вигляді судомного синдрому спостерігалося в 10,8 % випадків I групи та 40,0 % випадків II групи ($p < 0,05$).

Результати загальноприйнятого клініко-пара-клінічного обстеження показали, що в новонароджених дітей обох груп обстеження спостерігалися ознаки порушень функціонування нирок, що статистично значимо частіше відмічалися в дітей із проявами ГПН. Так, набряковий синдром розвинувся в 7 критично хворих дітей без ознак ГПН (10,8 % випадків) та в 9 новонароджених із проявами ГПН (30 % випадків), $p < 0,05$; добове збільшення маси тіла більше 5 % наприкінці другої доби життя спостерігалось відповідно в 2 дітей (3,1 % випадків) та в 7 дітей (23,3 % випадків), $p < 0,05$. Крім того, патологічна лейкоцитурія діагностована в 10 дітей (15,4 % випадків) I групи та в 14 дітей (46,7 % випадків) II групи, $p < 0,05$; еритроцитурія — відповідно в 3 дітей (4,6 % випадків) та в 6 дітей (20,0 % випадків), $p < 0,05$; протеїнурія — відповідно в 9 дітей (13,8 % випадків) та в 7 дітей (23,3 % випадків), $p > 0,05$; циліндрурія — відповідно у 3 дітей (4,6 % випадків) та у 8 дітей (26,6 % випадків), $p < 0,05$.

Згідно з чинними рекомендаціями [10] встановлення діагнозу ГПН у 10 дітей II групи (33,3 % випадків) проведено на основі зростання рівня креатиніну сироватки крові більше ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 годин, у 7 дітей (23,4 % випадків) — рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/год протягом 6 годин, у 13 дітей (43,3 % випадків) — поєднання обох критеріїв. Результати нашого дослідження підтверджують дані інших авторів про достатньо високу частоту розвитку неолігуричного типу ГПН у новонароджених дітей, що часто призводить до пізньої діагностики даного стану, неадекватної корекції лікування та високої смертності в ранньому неонатальному періоді [10].

Під час дослідження проведена оцінка функціонального стану нирок у дітей груп порівняння на основі визначення рівня класичного (сироваткового креатиніну з наступним математичним розрахунком ШКФ) та сучасного (ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів) маркерів ренальних дисфункцій. Так, рівень сироваткового креатиніну в дітей із клінічними проявами функціональних порушень нирок на тлі тяжкої перинатальної патології становив $69,40 \pm 3,29$ мкмоль/л, у критично хворих дітей з ознаками ГПН — $83,40 \pm 3,99$ мкмоль/л, у здорових новонароджених — $52,60 \pm 2,47$ мкмоль/л ($p_{I-II} < 0,05$, $p_{I-III} < 0,05$, $p_{II-III} < 0,05$); ШКФ — відповідно $34,00 \pm 1,77$ мл/хв/1,73 м², $26,50 \pm 1,28$ мл/хв/1,73 м² та $52,30 \pm 2,38$ мл/хв/1,73 м² ($p_{I-II} < 0,05$, $p_{I-III} < 0,05$, $p_{II-III} < 0,05$). Рівень ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у хворих дітей I групи обстеження становив $371,80 \pm 25,58$ мкг/г креатиніну, у новонароджених II групи — $729,60 \pm 16,65$ мкг/г креатиніну, у дітей групи контролю — $67,70 \pm 6,76$ мкг/г креатиніну ($p_{I-II} < 0,05$, $p_{I-III} < 0,05$, $p_{II-III} < 0,05$).

Для встановлення діагностичної та прогностичної цінності рівня сироваткового креатиніну

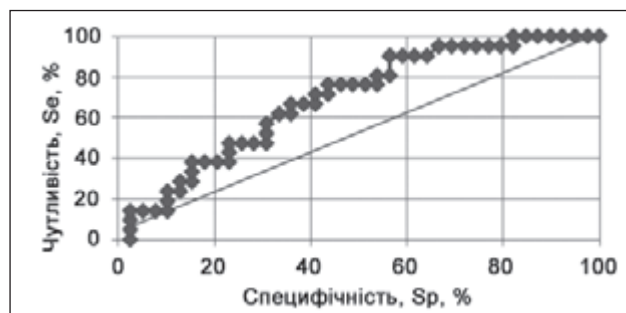


Рисунок 1. ROC-крива для креатиніну сироватки крові

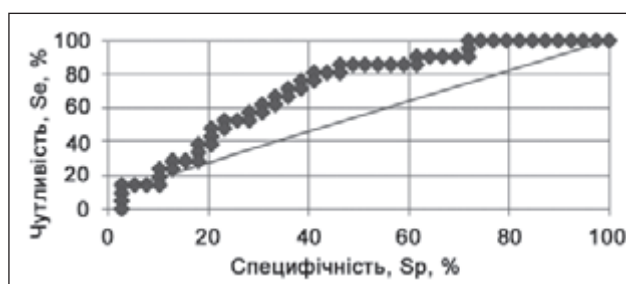


Рисунок 2. ROC-крива для швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном сироватки крові

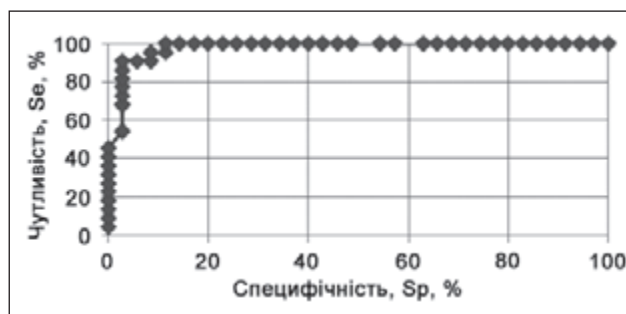


Рисунок 3. ROC-крива для ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів

та ШКФ, а також рівня ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, щодо формування ГПН у доношених новонароджених дітей із тяжкою перинатальною патологією нами проведено аналіз операційних характеристичних кривих (ROC) із визначенням відповідних статистичних показників. Результати продемонстровано на рис. 1–3.

У табл. 1 подано результати аналізу операційних характеристичних кривих для креатиніну сироватки крові, ШКФ та ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у доношених новонароджених дітей щодо діагностики та прогнозування ГПН у ранньому неонатальному періоді.

Результати математичного аналізу показали, що класичний маркер ниркової дисфункції — сироватковий креатинін має високу чутливість, але низьку специфічність щодо діагностики ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей. До

Таблиця 1. Результати аналізу ROC-кривих для креатиніну сироватки крові, швидкості клубочкової фільтрації та ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у доношених новонароджених дітей

Показники	Креатинін сироватки крові	Швидкість клубочкової фільтрації	Ліпокалін сечі, асоційований із желатиназою нейтрофілів
Порогове значення	67,2 мкмоль/л	30,09 мл/хв/1,73 м ²	589 мкг/г креатиніну
Se, %	90,48	23,18	100,0
Sp, %	46,15	41,03	91,43
AUROC	0,69	0,71	0,97
SE (AUC)	0,074	0,073	0,022
P (AUC)	0,038	0,023	< 0,001
95% ДІ (AUROC)	0,55–0,84	0,57–0,86	0,93–1,0
PPV, %	47,5	17,86	88,0
NPV, %	90,0	50,0	100,0
PLR	1,68	0,40	11,67
NLR	0,21	1,86	0,0
Ps, %	35,0	35,0	38,6
Точність, %	62,0	35,0	94,7

того ж значення AUROC, що для сироваткового креатиніну дорівнює 0,69, свідчить про недостатню дискримінуючу здатність даного показника разом із його низькою діагностичною ефективністю (точністю) та недостатньою прогностичною цінністю, особливо стосовно істинно позитивних результатів. Оцінка відповідних показників щодо ШКФ у новонароджених дітей також свідчить про низьку чутливість та специфічність даного критерію при діагностиці ГПН на фоні недостатньої діагностичної ефективності та прогностичної цінності.

Установлені особливості діагностичної та прогностичної цінності сироваткового креатиніну та ШКФ підтверджують дані попередніх досліджень про необхідність критичного ставлення щодо застосування даних показників із метою оцінки ренальних функцій загалом та діагностики ГПН зокрема в когорті новонароджених дітей [1, 4, 10]. Недостатня діагностична та прогностична цінність сироваткового креатиніну може бути пов'язана з певними особливостями обміну даного метаболіту, у тому числі залежністю від рівня материнського креатиніну, маси тіла, статі та гестаційного віку дитини, нутритивного статусу, а також значною каналцевою секрецією та лабораторними похибками при застосуванні методу Яффе при гіпербілірубінемії в критично хворих дітей. Крім того, у новонароджених дітей ГПН достатньо часто маніфестує синдромом оліго-/анурії при порівняно стабільному рівні сироваткового креатиніну, а суттєве зростання останнього спостерігається при загибелі 50 % функціонуючих нефронів [4].

На відміну від класичних маркерів ренальної дисфункції, під час проведеного дослідження встановлено відмінну якість діагностичної моделі із визначенням рівня ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, щодо встановлення ГПН у новонароджених дітей. Це підтверджує високий індекс AUROC для даного маркера, що дорівнює 0,97 та свідчить про його високу дискримінуючу здатність. Також подана діагностична модель характеризується високою чутливістю та специфічністю, прогностичною цінністю позитивного та негативного результатів разом із високою діагностичною точністю. Необхідно відмітити, що проведення даного статистичного аналізу надало змогу визначити порогове значення ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (589 мкг/г креатиніну), який свідчить про формування ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей.

За даними літератури, у відповідь на ренальні пошкодження в людини та лабораторних тваринах рівень ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, різко збільшується у плазмі, нирках та сечі. Екскреція даного білка в сечу зумовлена: 1) пошкодженням проксимальних ниркових каналців та порушенням процесів його реабсорбції та/або 2) підвищенням синтезом ліпокаліну в клітинах дистальних каналців *de novo*. Особливо висока концентрація в сечі спостерігається при прямій секреції з пошкоджених каналців, що зумовлено швидким та значним підвищенням (у 1000 разів) синтезу мРНК, що кодує ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, у лізосомальному

компаратменті висхідного коліна петлі Генле та збірних трубках [2, 11].

Результати проведеного математичного аналізу підтверджують дані сучасних досліджень про високу діагностичну та прогностичну цінність ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, при встановленні ГПН, що показана для новонароджених дітей із проявами тяжкої асфіксії при народженні [7], із вродженими вадами серця, які перенесли оперативне втручання з системою штучного кровотоку [5], передчасно народжених дітей [15], у критично хворих новонароджених [3] та в дітей із проявами септичних процесів [13].

Таким чином, наведені результати свідчать про високу інформативність неінвазивного визначення ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі для прогнозування та діагностики ГПН у новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді, що дає змогу рекомендувати застосування даного методу в практиці ВІГН.

Висновки

1. Ліпокалін сечі, асоційований із желатиназою нейтрофілів, порівняно з класичними маркерами ренальних дисфункцій (сироваткового креатиніну та ШКФ) демонструє високу чутливість (100 %) та специфічність (91,4 %) при діагностиці ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей.

2. Висока діагностична цінність даного показника щодо встановлення ГПН підтверджується високою діагностичною точністю (94,7 %) та високим індексом AUROC (0,97) при 95% довірчому інтервалі 0,93–1,0 ($p < 0,001$).

3. Про високу прогностичну цінність вказаного методу діагностики ГПН свідчать високі значення прогностичної цінності позитивного (88,0 %) та негативного результату (100,0 %).

4. Пороговим значенням рівня ліпокаліну сечі, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, який свідчить про формування ГПН у доношених критично хворих новонароджених, є 589 мкг/г креатиніну.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на подальше вивчення діагностичної цінності сучасних маркерів ренальної дисфункції в новонароджених дітей із визначенням їх взаємозв'язків та розроблення комплексної діагностично-прогностичної моделі ГПН для даної когорти пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Багдасарова І.В. Хронічна хвороба нирок та стан замісної ниркової терапії в Україні [Електронний ресурс] / І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна // Український журнал нефрології та діалізу. — 2015. — № 1(45). — Режим доступу: <http://ukrjnd.com.ua/files/file/archive/n45/Bagdasarova.pdf>

2. Вельков В.В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилум. — 2011. — № 2(38). — С. 90-100.

3. Сафина А.И. Диагностическое значение определения уровня липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в моче у новорожденных в критических состояниях / А.И. Сафина, М.А. Даминова // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 6. — С. 41-44.

4. Askenazi D. Evaluation and management of critically ill children with acute kidney injury / D. Askenazi // Current Opinion in Pediatrics. — 2011. — Vol. 23, № 2. — P. 201-207.

5. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery [Електронний ресурс] / A. Peco-Antic, I. Ivanisevic, I. Vulicevic et al. // Clinical biochemistry 2013. — Vol. 46, Issue 13-14. — P. 1244-51. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.07.008>

6. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury / P. Devarajan // Nephrology. — 2010. — Vol. 15. — P. 419-28.

7. Essajee F. Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Asphyxiated Neonates: a Prospective Cohort Study / F. Essajee, F. Were, B. Admani // Pediatric Nephrology. — 2015. — Vol. 30, Issue 7. — P. 1189-1196.

8. Helmersson-Karlqvist J. Day-to-day variation of urinary NGAL and rational for creatinine correction / J. Helmersson-Karlqvist, J. Arnlöv, A. Larsson // Clinical Biochemistry. — 2013. — Vol. 46, Iss. 1-2. — P. 70-72.

9. Libório A.B. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers [Електронний ресурс] / A.B. Libório, C. Branco, C.B. Torres de Melo // Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. — 2014. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/601568>

10. Neonatal Acute Kidney Injury [Електронний ресурс] / David T. Selewski, Jennifer R. Charlton, Jennifer G. Jetton et al. // Pediatrics. — 2015. — Vol. 136, № 3. — P. E463-473. — Режим доступу: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/07/08/peds.2014-3819>

11. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences / A. Clerico, C. Galli, A. Fortunato et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2012. — Vol. 50(9). — P. 1505-1517.

12. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care / D.K. Richardson, J.E. Gray, M.C. McCormick et al. // Pediatrics. — 1993. — Vol. 91(3). — P. 617-623.

13. Serum and Urinary NGAL in Septic Newborns [Електронний ресурс] / M. Smerka, J. Wroblewska, A. Suchojad et al. // Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/717318>

14. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs / J. De Loor, S. Daminet, P. Smets et al. // J. Vet. Intern. Med. — 2013. — Vol. 27. — P. 998-1010.

15. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants / Y. Tabel, A. Elmas, S. Ipek et al. // The American Journal of Perinatology. — 2014. — Vol. 31, № 2. — P. 167-174.

16. Urine Biomarkers Predict Acute Kidney Injury In Newborns [Електронний ресурс] / David J. Askenazi, R. Koralkar, Hayden E. Hundley et al. // The Journal Of Pediatrics. — 2012. — Vol. 161, Issue 2. — P. 270-275E1. — Режим доступу: <http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Jped.2012.02.007>

Рецензенти: завідувач кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика д.м.н., професор Є.Є. Шунько, завідувач відділення нефрології та діалізу Олександрівської клінічної лікарні м. Києва І.Л. Кучма

Отримано 25.03.16, отримано у виправленому вигляді 28.03.16, прийнято до друку 29.03.16 ■

Бабинцева А.Г.

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Буковинский государственный медицинский
университет», г. Черновцы, Украина

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ
ЦЕННОСТЬ ЛИПОКАЛИНА МОЧИ,
АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ
НЕЙТРОФИЛОВ, ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
С ТЯЖЕЛОЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Резюме. Целью работы было установить диагностическую и прогностическую ценность липокалина мочи, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, при остром повреждении почек у доношенных новорожденных детей с проявлениями тяжелой перинатальной патологии. Проведено комплексное клинико-параклиническое обследование 95 новорожденных, из которых у 65 детей наблюдались нарушения функционального состояния почек, у 30 детей было диагностировано острое повреждение почек. Установлены высокая чувствительность (100 %) и специфичность (91,4 %) определения липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в моче при диагностике острого повреждения почек у критически больных доношенных новорожденных детей. Высокая диагностическая ценность данного показателя подтверждена диагностической точностью (94,7 %) и высоким индексом AUROC (0,97); высокая прогностическая ценность — высокими значениями прогностической ценности позитивного результата (88,0 %) и отрицательного результата (100,0 %). Пороговым уровнем липокалина мочи, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, который свидетельствует о формировании острого повреждения почек у доношенных новорожденных детей при тяжелой перинатальной патологии, является значение выше 589 мкг/г креатинина. Учитывая высокую прогностическую и диагностическую ценность, авторы рекомендуют использовать данный метод идентификации острого повреждения почек в практике отделений интенсивной терапии новорожденных.

Ключевые слова: доношенные новорожденные дети, острое повреждение почек, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, креатинин.

Babintseva A..

Higher State Educational Institution
of Ukraine «Bukovinian State Medical University»,
Chernivtsi, Ukraine

**DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE
VALUE OF URINARY NEUTROPHIL
GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN
IN ACUTE KIDNEY INJURY
IN FULL-TERM INFANTS WITH SEVERE PERINATAL
PATHOLOGY**

Summary. The objective of the work was to determine diagnostic and predictive value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in case of acute kidney injury in full-term infants with signs of severe perinatal pathology. A comprehensive clinical and paraclinical examination has been carried out in 95 newborns, of whom 65 infants had disorders of the functional renal state, and 30 children were diagnosed with acute kidney injury. A high sensitivity (100 %) and specificity (91.4 %) of neutrophil gelatinase-associated lipocalin has been found in urine during diagnostics of acute kidney injury in critically ill full-term newborns. High diagnostic value of this index is proved by diagnostic accuracy (94.7 %) and high AUROC index (0.97); high predictive value — by high parameters of a positive predictive value (88.0 %) and negative predictive value (100.0 %). A threshold level of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin was detected to be higher than 589 mcg/g of creatinine that is indicative of the formation of acute kidney injury in full-term newborns with severe perinatal pathology. Considering a high predictive and diagnostic value, the authors recommend to apply this method of identification of acute kidney injury in the practical work of neonatal intensive care units.

Key words: full-term newborns, acute kidney injury, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, creatinine.

УДК 616.61-002.3-08:616.633-071

ЛУК'ЯНЕНКО Н.С.¹КЕНС К.А.²ПЕТРИЦА Н.А.¹

¹ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», відділення епідеміології вродженої і спадкової патології, м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра дитячої хірургії, м. Львів, Україна

ТКАНИННА ГІПОКСІЯ ПАРЕНХІМИ НИРОК У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ В ПЕРІОДІ ПОВНОЇ РЕМІСІЇ ГОСТРОГО НЕУСКЛАДНЕНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК

Резюме. Вступ. Після встановлення діагнозу пієлонефриту є необхідність визначення, наскільки при запальному процесі нирок у періоді ремісії зберігається тканинна гіпоксія паренхіми нирок. Найменш вивченими на сьогодні є функціональні методи дослідження, що дозволяють верифікувати наявність та ступінь тканинної гіпоксії при вторинному пієлонефриті та оцінити результат проведених лікувальних заходів щодо відновлення функції нирок. **Мета дослідження:** уточнення наявності тканинної гіпоксії паренхіми нирок та мембранодеструкції ниркового епітелію в дітей раннього віку, хворих на пієлонефрит без анатомічних природжених вад розвитку органів сечовидільної системи в періоді його ремісії.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 65 дітей із гострим неускладненим пієлонефритом, в яких після нефроурологічного обстеження не було виявлено анатомічних вад розвитку органів сечовидільної системи. Проводилося загальноклінічне обстеження, визначалися маркери тканинної гіпоксії та морфофункціонального стану цитомембран ниркового епітелію.

Обговорення результатів дослідження. Антикристалотворююча здатність сечі була вірогідно знижена до оксалатів та фосфатів у 40,0 та 47,7 % обстежених дітей. У третини дітей із пієлонефритом екскреція оксалатів була вірогідно вищою, ніж у здорових дітей, відмічалися гіпофосфатурія в 52,3 % випадків та тенденція до зменшення екскреції уратів у 10,8 % хворих дітей із пієлонефритом. Зміст продуктів перекисного окислення ліпідів у сечі було підвищено в 41,5 % обстежених дітей із пієлонефритом, а поява полярних ліпідів відмічалась у 46,2 % хворих дітей.

Висновки. З метою прогнозування формування та ранньої діагностики наявності тканинної гіпоксії паренхіми нирок та процесів мембранодеструкції нефротелію в дітей раннього віку з пієлонефритом рекомендовано використовувати такі маркери, як показники антикристалотворюючої здатності сечі, добової екскреції солей, екскреції продуктів перекисного окислення ліпідів та полярних ліпідів із сечею. Рекомендовано застосування методів корекції виявлених змін.

Ключові слова: діти раннього віку, гострий пієлонефрит.

Адреса для листування з авторами:

Лук'яненко Наталія Сергіївна

E-mail: lukyanenko@ukrpost.ua

© Лук'яненко Н.С., Кенс К.А., Петрица Н.А., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Науково-дослідна робота: «Пошук шляхів ранньої діагностики природжених вад розвитку, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини».

Вступ

Мікробно-запальні захворювання органів сечовидільної системи є найбільш поширеними інфекціями в дітей раннього віку та займають третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючись захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям, і характеризуються схильністю до рецидивів. Саме тому ураження нирок запального генезу, у тому числі пієлонефрит (ПН), на сьогодні є однією з причин розвитку хронічної хвороби нирок у дитячому віці, що й обумовлює актуальність своєчасної діагностики та, відповідно, своєчасного лікування пієлонефритичного процесу в дітей [4, 17].

Морфофункціональна незрілість тканин у ранньому віці сприяє розвитку уражень нирок, особливо при наявності в дитини обструктивної уропатії, інфекції чи гіпоксичного стану. Проте різноманіття клінічної симптоматики, низька інформативність існуючих методів обстеження дітей раннього віку ускладнюють своєчасну діагностику патології нирок у періоді раннього дитинства [5, 11].

У літературі окреслені деякі фактори ризику розвитку ПН в дітей раннього віку. Показано, що основними патогенетичними механізмами розвитку захворювання нирок у дітей перинатального періоду є гіпоксія та інфекція. Висока ймовірність дебюту патології нирок у дітей раннього віку визначається наявністю морфофункціональної незрілості, недиференційованої дисплазії сполучної тканини нирок [1, 3], дисфункції імунотенезу, дисбактеріозу, своєрідністю перебігу перинатального періоду, впливом генетичних факторів, неадекватною терапією соматичних захворювань.

Після встановлення діагнозу пієлонефриту в дитини в клінічному аспекті одним із питань, що потребує своєчасного вирішення, є безпосередня оцінка того, наскільки запальний процес призводить до тканинної гіпоксії паренхіми нирок.

Останнім часом при обговоренні проблеми ниркової недостатності в дітей із ПН вторинні тканинні порушення в паренхімі нирок розглядаються як одні з найважливіших у генезі хронічної хвороби нирок [1, 13]. Провідне місце відводиться гіпоксичним порушенням метаболізму клітин — тканинній та клітинній гіпоксії [8, 11]. Синонімом тканинної гіпоксії є термін «біоенергетична гіпоксія», що розкриває механізм її походження, вказуючи на локалізацію порушень у системі дихального ланцюга мітохондрій [7]. Такий погляд на патогенез розладів функціонального стану нирок при пієлонефриті визначає необхідність застосування середників метаболічної корекції, що направлена на покращення процесів клітинної енергетики.

Провідним патогенетичним фактором у порушенні функції нирок при ПН є гіпоксія, що викликана як гемодинамічними порушеннями, так і порушеннями тканинного дихання при цій патології. Такі порушення проявляються торпідністю перебігу процесів. Вони обумовлені пероксидацією, підвищенням екскреції з сечею гідроксипроліну та інших амінокислот, що характеризують порушення обміну сполучної тканини [6, 16].

Відомо, що маркером тканинної гіпоксії паренхіми та мембранопатологічного стану нирок є оксалатно-кальцієва кристалурія [5, 9]. До показників, що характеризують як наявність тканинної гіпоксії, так і стабільність цитомембран ниркового епітелію, яка напряму залежить від кількості аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) у клітинах ниркового епітелію і, відповідно, від ступеня гіпоксії паренхіми нирок, належать також тести на антикристалотворюючу здатність сечі (АКЗС) [2].

Особливий інтерес біологів та медиків викликає окислювальний стрес, що супроводжується активацією неферментативного вільнорадикального окислення та пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ), як універсальний механізм реалізації тканинної гіпоксії на клітинному рівні [10].

Активация ПОЛ супроводжується зміною конформации ліпідів, що, зі свого боку, призводить до порушення структурних і функціональних властивостей біологічних мембран, підвищення їх лабільності та проникності, розбалансування мембранолокалізованих ферментних систем, порушення електротранспортних ланцюгів мітохондрій. ПОЛ може бути пов'язане також зі зменшенням антиоксидантного захисту клітини. Кінцевим етапом є порушення морфофункціонального стану мембран та метаболічних процесів у них, вихід із лізисом кислих гідролаз, загальне посилення гідролітичних процесів у тканинах, накопичення токсичних продуктів автолізу, порушення синтезу ДНК, дезінтеграція мембран, руйнування їх структури і, врешті-решт, смерть клітини [10].

Установлено патогенетичну роль ушкодження ліпідного компонента мембран епітелію ниркової тканини за наявності тканинної гіпоксії [12]. Наслідком ушкодження ліпідної фази цитомембран ниркових каналців є кальційурія, фосфатурія, ліпідурія, підвищення екскреції продуктів перекисного окислення ліпідів [12].

Таким чином, дані вітчизняної та зарубіжної літератури, що стосуються визначення тканинної гіпоксії паренхіми нирок у дітей раннього віку з ПН, дозволяють зрозуміти невирішені проблеми цієї патології. Найменш вивченими до цього часу є функціональні методи дослідження, що дозволяють верифікувати наявність та ступінь тканинної гіпоксії при вторинному пієлонефриті та оцінити результат проведених лікувальних заходів щодо відновлення функції нирок.

Таблиця 1. Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

Групи дітей	Кількість	Вік						Стать			
		1–3 міс.		3–12 міс.		1–3 роки		Хлопці		Дівчата	
	N	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I (ПН)	65	7	10,8	15	23,1	43	66,1	5	7,7	40	92,3
II (контроль)	40	3	7,5	12	30,0	25	62,5	4	10,0	36	90,0

Метою роботи стало уточнення наявності тканинної гіпоксії паренхіми нирок та мембранодеструкції ниркового епітелію в дітей раннього віку, хворих на ПН без анатомічних природжених вад розвитку органів сечовидільної системи в періоді його ремісії.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 65 дітей раннього віку з гострим ускладненим ПН без порушення функції нирок у періоді повної ремісії (не раніше ніж через 1 місяць після маніфестації захворювання), в яких після нефроурологічного обстеження не було виявлено ніяких анатомічних вад розвитку органів сечовидільної системи (I — ПН), які проходили стаціонарне обстеження та лікування в II дитячому відділенні обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» м. Львова у 2012–2015 роках.

Результати дослідження основної групи порівнювали з показниками дітей контрольної референтної групи — 40 соматично здорових дітей до 3 років, які були госпіталізовані в ортопедичний та хірургічний стаціонари названого лікувального закладу для усунення малої хірургічної патології (II — контроль). Усі діти були обстежені за єдиною методикою.

Дітям проводилося загальноклінічне обстеження, що включало збір анамнезу, огляд, загальноприйняті клінічні та біохімічні лабораторні дослідження, ультразвукове дослідження стану внутрішніх органів, проведення мікційної цистографії, екскреторної інфузійної урографії.

Усім дітям проводили ряд спеціальних біохімічних досліджень. Визначалися маркери тканинної гіпоксії паренхіми: тест на антикристалоутворюючу здатність сечі за методикою Е.О. Юр'євої [14], визначення добової екскреції солей у сечі за методикою Ю.Е. Вельтищева [2]. Досліджувалися маркери морфофункціонального стану цитомембран ниркового епітелію: тести на наявність сумарних ПОЛ у сечі та на наявність полярних ліпідів (ПЛ) у сечі за методикою Е.О. Юр'євої [15].

Обговорення результатів дослідження

Розподіл обстежених дітей за віком та статтю наведений у табл. 1.

Аналіз розподілу дітей за віком та статтю вказує на коректність порівняння дітей даних обраних груп, оскільки за всіма параметрами діти обох груп мало відрізнялися між собою.

Аналіз даних про наявність професійних шкідливостей у батьків обстежених дітей показав, що значної різниці між даними двох груп не виявлено, хоча в дітей із пієлонефритом батьки вірогідно частіше зазнавали впливу промислового шуму та їх робота частіше була пов'язана з роботою на комп'ютері (табл. 2).

Проаналізовано ряд несприятливих антенатальних факторів, що впливають на ембріогенез та знижують захисні сили організму в постнатальному періоді і можуть сприяти більш ранній маніфестації запального процесу нирок (табл. 3). Аналіз показав, що найбільш значущим антенатальним фактором для дітей, в яких маніфестував пієлонефрит, були токсикоз I половини вагітності в матерів і, відповідно, низька, менше 3,0 кг, маса при народженні. Серед постнатальних неспецифічних факторів ризику формування пієлонефриту в дітей раннього віку найбільш значущими були раннє штучне вигодовування та часті гострі респіраторні захворювання (табл. 3).

До показників тканинної гіпоксії та стабільності цитомембран ниркового епітелію належать тести на АКЗС та добову екскрецію солей [2]. При зниженні АКЗС можна говорити про зниження утворення АТФ у клітинах ниркового епітелію, тобто наявність тканинної гіпоксії паренхіми нирок, що призводить до процесів мембранодеструкції [7]. Аналіз показників АКЗС у дітей раннього віку з пієлонефритом порівняно з даними контрольної групи наведений у табл. 4.

У 40,0 % обстежених дітей із пієлонефритом АКЗС до оксалатів кальцію була знижена, проте за середніми даними не відрізнялася від даних дітей групи контролю (табл. 4). АКЗС до фосфатів Са та трипельфосфатів була зниженою відповідно в 47,7 та 33,8 % обстежених дітей, вірогідно відрізняючись за середніми значеннями від даних здорових дітей. Отримані дані свідчать про наявність тканинної гіпоксії паренхіми нирок та порушення стабільності цитомембран ниркового епітелію приблизно в половини дітей раннього віку з ПН у періоді його клініко-лабораторної ремісії, на що вказує вірогідне

Таблиця 2. Професійні шкідливості в батьків обстежених дітей*

Професійна шкідливість у батьків	Групи дітей			
	I — ПН, n = 65		II — контроль, n = 40	
	n	%	n	%
Контакт із хімічними сполуками	1	1,5	—	—
Контакт із промисловим пилом	1	1,5	1	2,5
Вплив промислового шуму	3	4,6**	1	2,5
Робота батьків на комп'ютері	3	4,6**	1	2,5
Вплив неіоніз. радіації	—	—	—	—
Вплив ультразвуку	—	—	—	—
Тяжка фізична праця	2	3,1	1	2,5
Вплив вібрації	—	—	—	—
Вживання алкоголю, куріння батьків	2	3,1	2	5,0
Усього	12	18,5	6	15,0

Примітки: * — у батьків однієї дитини могли бути декілька професійних шкідливостей та шкідливих звичок; ** — вірогідна різниця показника між даними дітей із пієлонефритом та контрольної групи, $p < 0,01$.

Таблиця 3. Частота анте- та постнатальних неспецифічних факторів ризику формування патології в обстежених дітей*

Неспецифічні фактори ризику	Групи дітей			
	I — ПН, n = 65		II — контроль, n = 40	
	n	%	n	%
Загроза викидня	6	9,2	3	7,5
Токсикоз I половини вагітності	10	15,4*	4	10,0
Токсикоз II половини вагітності (нефропатія)	5	7,7	2	5,0
Анемія матері під час вагітності	5	7,7	2	5,0
Маса при народженні менша 3,0 кг	7	10,8*	—	—
Раннє штучне вигодовування	9	13,8*	3	7,5
Часті гострі респіраторні захворювання	8	12,3*	3	7,5
Атопічний діатез	1	1,5	1	2,5

Примітки: * — в однієї дитини могло бути декілька неспецифічних факторів ризику формування патології; ** — вірогідна різниця показника між даними дітей із пієлонефритом та контрольної групи, $p < 0,01$.

Таблиця 4. Показники антикристалоутворюючої здатності сечі в дітей із пієлонефритом та контрольної групи ($M \pm m$)

Показники антикристалоутворюючої здатності сечі	Групи дітей			
	I — ПН, n = 65		II — контроль, n = 40	
	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%
— До оксалатів Са, ум.од.	$0,11 \pm 0,03$	40,0*	$0,08 \pm 0,03$	17,5
— фосфатів Са, ум.од.	$0,12 \pm 0,03^*$	47,7*	$0,05 \pm 0,01$	10,0
— трипельфосфатів, ум.од.	$0,10 \pm 0,02^*$	33,8*	$0,02 \pm 0,01$	5,0

Примітка: * — вірогідна різниця показника між даними дітей із пієлонефритом та контрольної групи, $p < 0,01$.

Таблиця 5. Добова екскреція солей із сечею в дітей із пієлонефритом та контрольної групи ($M \pm m$)

Показники добової екскреції солей	Групи дітей			
	I — ПН, n = 65		II — контроль, n = 40	
	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%
Оксалатів Са, моль/добу	17,87 ± 4,50	33,8*	19,50 ± 0,03	15,0
Фосфатів Са, моль/добу	7,80 ± 0,15*	52,3*	9,50 ± 0,04	7,5
Уратів, ммоль/добу	2,64 ± 0,35*	10,8*	4,50 ± 0,01	5,0

Примітка: * — вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та контрольної групи; $p < 0,01$.

Таблиця 6. Стан цитомембран ниркового епітелію в дітей із пієлонефритом та контрольної групи ($M \pm m$)

Показники	Групи дітей			
	I — ПН, n = 65		II — контроль, n = 40	
	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%
Продукти ПОЛ у сечі, г/добу	0,22 ± 0,17*	41,5*	0,09 ± 0,01	27,5
ПЛ у сечі, частота (q)				
Відсутні	53,8*		72,5	
Слабопозитивні	33,8*		27,5	
Максимально позитивні	12,4*		0,0	

Примітки: * — вірогідна різниця показника між даними дітей із пієлонефритом та контрольної групи, $p < 0,01$.

зниження антикристалоутворюючої функції сечі до оксалатів та фосфатів у більшості обстежених дітей.

Аналіз показників добової екскреції солей із сечею в дітей раннього віку з ПН та контрольних груп наведений у табл. 5.

Показники добової екскреції оксалатів в обстежених дітей раннього віку з ПН за середніми значеннями вірогідно не відрізнялись порівняно із здоровими дітьми, проте приблизно в третини хворих дітей екскреція оксалатів була вірогідно вищою, ніж у здорових дітей, що освідчить про наявність у них гіпоксичного стану паренхіми нирок (табл. 5). Тоді ж відмічались вірогідна гіпофосфатурія в 52,3 % хворих дітей із ПН та тенденція до зменшення кількості уратів у 10,8 % хворих дітей, що опосередковано вказує на наявність у них тканинної гіпоксії паренхіми нирок. Ураховуючи відсутність у обстежених дітей дизметаболическої нефропатії, можна зробити висновок, що показники АКЗС та добової екскреції солей із сечею дають можливість установити наявність тканинної гіпоксії та мембранопатологічних процесів з боку ниркового епітелію та паренхіми нирок приблизно в половини обстежених дітей із ПН у періоді ремісії.

Показники процесів мембранодеструкції ниркового епітелію — наявність сумарних продуктів реакції ПОЛ у сечі були вірогідно підвищені в 41,5 % обстежених дітей із ПН (табл. 6).

Поява у добовій сечі ПЛ — уламків мембранних клітин відмічалася в 46,2 % обстежених дітей із ПН, максимальна екскреція спостерігалася в 12,4 % обстежених. Загалом екскреція ПЛ у дітей із ПН була вірогідно вищою, ніж у здорових дітей, що дозволяє говорити про наявність у них процесів мембранодеструкції, яка продовжує діагностуватись і в періоді клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту, що створює умови для прогресування патологічного процесу в тканині нирок цих дітей.

Висновки

1. З метою прогнозування формування та ранньої діагностики наявності тканинної гіпоксії паренхіми нирок та процесів мембранодеструкції нефротелію в дітей раннього віку з пієлонефритом рекомендовано використовувати такі маркери, як показники антикристалоутворюючої здатності сечі, добової екскреції солей, екскреції продуктів перекисного окислення ліпідів та полярних ліпідів із сечею.

2. Наявність тканинної гіпоксії паренхіми нирок у дітей раннього віку з пієлонефритом у періоді його клініко-лабораторної ремісії вимагає застосування методів корекції виявлених змін.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Рецензенти: к.м.н., доцент Кушніренко С.В., НМАПО імені П.Л.Шупика, Гнатейко О.З., д.мед.н., проф., директор ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Список літератури

1. Багдасарова І.В. Захворювання органів сечової системи у дітей та синдром дисплазії сполучної тканини / І.В. Багдасарова, Т.В. Буднік, А.В. Малахова // *Новости медицины и фармации. Нефрология.* — 2009. — № 297. — С. 38-39.
2. Биохимическое исследование мочи у детей: Метод. рекомендации [Текст] / Ю.Е. Вельтищев, А.А. Ананенко, Г.М. Титов и др. — М., 1979. — 51 с.
3. Бугайова О.В. Зіставлення клінічних та біохімічних фенотипів при синдромі Елерса-Данлоса [Текст]: Автореф. дис... канд. мед. наук: 03.00.15 / О.В. Бугайова; Харк. мед. акад. післядиплом. освіти МОЗ України, Харк. нац. мед. ун-т. — Х., 2009. — 20 с.
4. Иванов Д.Д. Інфекції сечових шляхів у дітей: оновлення 2012 року / Д.Д. Иванов // *Новости медицины и фармации.* — 2013. — № 14. — С. 18-20.
5. Кенс К.А. Нейнвазивні маркери порушення функції нирок у дітей раннього віку з міхурово-сечовідним рефлюксом в динаміці хірургічного та метаболічного лікування [Текст]: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.06 / К.А. Кенс; державна установа «Інститут урології НАМН України». — К., 2012. — 23 с.
6. Клініко-біохімічні детермінанти сполучнотканинних дисплазій у новонароджених / Т.М. Клименко, В.С. Агашков, Р.І. Каримов, В.В. Пузикова // *Здоровье ребенка.* — 2009. — № 2. — С. 106-110.
7. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии / Л.Д. Лукьянова // *Фізіологічний журнал.* — 2013. — Т. 59, № 6. — С. 141-154.
8. Майданник В.Г. Стан метаболічно-гіпоксичних порушень при діабетичній нефропатії у дітей / В.Г. Майданник, Є.А. Бурлака // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія: наук.-практ. журн. / Львівський націон. мед. ун-т ім. Данила Галицького.* — Львів: Світ, 2015. — № 4. — С. 47-55.
9. Аверьянова Н.И. Оксалатная кристаллурия у детей / Н.И. Аверьянова, Л.Г. Балуева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2012. — № 5. — С. 25-27.
10. Перекисное окисления липидов и метаболизм оксида азота у больных хронической болезнью почек в динамике лечения / И.И. Топчий, А.Н. Кириенко, Т.Н. Бондарь, А.В. Лесовая, Е.Н. Щеняевская // *Український журнал нефрології та діалізу.* — 2012. — № 1. — С. 3-8.
11. Роль гіпоксія-індукованого апоптозу в прогресуванні хронічного гломерулонефриту у дітей / В.Г. Майданник, Є.А. Бурлака, І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна, В.М. Непомнячий // *Український журнал нефрології та діалізу.* — 2014. — № 4. — С. 41-45.
12. Руда В.І. Соціальні та медико-біологічні фактори і маркери ризику виникнення вроджених нефропатій у дітей [Текст] / В.І. Руда // *Перинатологія та педіатрія.* — 2004. — № 1. — С. 51-53.
13. Сеймівський Д.А. Вторинний піелонефрит у дітей: патогенез, діагностика, лікування [Текст] / Д.А. Сеймівський // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія: Видання для лікаря-практика.* — К.: ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України», 2008. — № 1. — С. 50-52.
14. Скрининг-тесты для диагностики метаболических нарушений при уронефрологических заболеваниях у детей: Метод. рекомендации [Текст] / Э.А. Юрьева, И.В. Казанская, Н.В. Азизов и др. — М., 1985. — 10 с.
15. Скрининг-тесты в педиатрии [Текст] / Под ред. И.И. Гребешевой. — К., 1985. — 30 с.
16. Солейко О.В. «Біохімічне обличчя» синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини / О.В. Солейко, І.П. Осипенко, Л.П. Солейко // *Ліки України.* — 2014. — № 1. — С. 6-14.
17. Триндюк Ю.С. Деякі аспекти діагностики піелонефритів у дітей / Ю.С. Триндюк // *Здоровье ребенка.* — Донецк, 2011. — № 5. — С. 36-38.

Отримано 08.04.15,
отримано виправленому вигляді 09.04.16,
прийнято до друку 10.04.16 ■

Лукьяненко Н.С.¹, Кенс К.А.², Петрица Н.А.¹

¹«Інститут наследственной патологии Национальной академии медицинских наук Украины», отделение эпидемиологии врожденной и наследственной патологии, г. Львов, Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, кафедра детской хирургии, г. Львов, Украина

ТКАНЕВАЯ ГИПОКСИЯ ПАРЕНХИМЫ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ПЕРИОД ПОЛНОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО НЕОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА БЕЗ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Резюме. Введение. После установления диагноза пиелонефрита необходимо определить, насколько воспалительный процесс приводит к тканевой гипоксии паренхимы почек. Наименее изученными до настоящего времени являются функциональные методы исследования, позволяющие верифицировать наличие и степень тканевой гипоксии при вторичном пиелонефрите, а также оценить результат проведенных лечебных мероприятий по восстановлению функции почек. **Цель исследования:** уточнение наличия тканевой гипоксии паренхимы почек и мембранодеструкции почечного эпителия у детей раннего возраста, больных пиелонефритом без анатомических врожденных пороков развития органов мочевыделительной системы в период его ремиссии.

Материалы и методы исследования. Обследовано 65 детей с острым неосложненным пиелонефритом, среди которых после нефроурологического обследования не было выявлено анатомических пороков развития органов мочевыделительной системы. Проводилось общеклиническое обследование, определялись маркеры тканевой гипоксии и морфофункционального состояния цитомембран почечного эпителия.

Обсуждение результатов исследования. Антикристаллообразующая способность мочи снижена до оксалатов и фосфатов в 40,0 и 47,7 % обследованных детей. У трети детей с пиелонефритом экскреция оксалатов была достоверно выше, чем у здоровых детей, однако отмечались гипофосфатурия в 52,3 % случаев и тенденция к уменьшению экскреции уратов у 10,8 % больных детей с пиелонефритом. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в моче повышено у 41,5 % обследованных детей с пиелонефритом, а появление полярных липидов отмечалось у 46,2 % больных детей.

Выводы. С целью прогнозирования формирования и ранней диагностики наличия тканевой гипоксии паренхимы почек, а также процессов мембранодеструкции нефротелия у детей раннего возраста с пиелонефритом рекомендуется использовать такие маркеры, как показатели антикристаллообразующей способности мочи, суточной экскреции солей, экскреции продуктов перекисного окисления липидов и полярных липидов с мочой. Рекомендовано применение метода коррекции выявленных изменений.

Ключевые слова: дети раннего возраста, острый пиелонефрит.

Lukianenko N.S.¹, Kens K.A.², Petritsa N.A.¹

¹State Institution «Institute of Hereditary Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Epidemiology of Congenital Hereditary Diseases, Lviv, Ukraine

²Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Department of Pediatric Surgery, Lviv, Ukraine

RENAL PARENCHYMAL HYPOXIA IN YOUNG CHILDREN IN THE PERIOD OF COMPLETE REMISSION OF ACUTE UNCOMPLICATED PYELONEPHRITIS WITHOUT RENAL IMPAIRMENT

Summary. Introduction. After establishing the diagnosis of pyelonephritis, there is a need to determine, whether renal parenchymal hypoxia remains in the period of remission. The least studied methods up to now are functional ones, which allow to verify the presence and degree of tissue hypoxia in secondary pyelonephritis and to evaluate the results of the medical measures to restore kidney function. **Objective:** to clarify the presence of renal parenchymal hypoxia and membrane destruction of the renal epithelium in young children with pyelonephritis without anatomic congenital malformations of the urinary system during its remission.

Materials and methods of the study. The study involved 65 children with acute uncomplicated pyelonephritis, who after nephro-urological examination did not reveal anatomical malformations of the urinary system. General clinical examination was carried out, markers of tissue hypoxia and morphofunctional state of cell membranes of renal epithelium were determined.

Discussion of the study results. The ability of urine to prevent crystal formation was significantly reduced to oxalates and

phosphates in 40.0 and 47.7 % of the surveyed children. In one-third of children with pyelonephritis, oxalate excretion was significantly higher than in healthy children, hypophosphaturia was detected in 52.3 % of cases and the tendency to reduce the excretion of urates in 10.8 % of pediatric patients with pyelonephritis. The content of lipid peroxidation products in urine was increased in 41.5 % of the surveyed children with pyelonephritis, and appearance of polar lipids was observed in 46.2 % of patients.

Conclusions. To predict the formation and for the purpose of early diagnosis of renal parenchymal hypoxia and the processes of nephrothelial membrane destruction in young children with pyelonephritis, it is recommended to use such markers, as indicators of urine ability to prevent crystal formation, daily excretion of salts, excretion of lipid peroxidation products and polar lipids in the urine. It is recommended to apply the methods to correct these changes.

Key words: young children, acute pyelonephritis.

УДК 616.61-089.843



ЗОГРАБ'ЯН Р.О.,

ШЕЛЕСТ В.В.

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна

ХРОНІЧНЕ ВІДТОРГНЕННЯ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТА

Алотрансплантація нирки тепер стала загальновизнаним методом лікування термінальної хронічної ниркової недостатності. Однак прогрес клінічної нефротрансплантології стосується головним чином перших років після операції, тоді як втрати трансплантатів у віддаленому посттрансплантаційному періоді все ще залишаються досить значними. Якщо до кінця першого року після операції число функціонуючих трансплантатів сягає 90 % і більше, то до 10–15 років воно становить лише близько 50 % і нижче [1].

Основними причинами втрат ниркових алотрансплантатів (НАТ) у віддалені строки після трансплантації є смерть реципієнта з функціонуючим трансплантатом та прогресуюча хронічна дисфункція ниркового алотрансплантата (ХДНА). Під ХДНА розуміють необоротне ураження донорського органа, основними проявами якого є поступове, протягом не менше трьох місяців, прогресуюче зниження функції НАТ із розвитком хронічної ниркової недостатності за відсутності інших можливих причин останньої (стенозу артерії трансплантата або обструкції сечоводу) [2]. Уявлення про природу та патогенетичні механізми ХДНА широко обговорюються в літературі. Вважається, що вона є наслідком широкого спектра патологічних процесів, різних за своєю природою, які мають різні механізми розвитку і можуть бути діагностовані в кожному конкретному випадку за даними гістологічних та інших лабораторних досліджень. Серед останніх провідну роль відіграє хронічне відторгнення (ХВ), на долю якого, за даними різних авторів, випадає від 20 до 80 % випадків [3]. Тому визначення факторів ризику та механізмів розвитку цього усклад-

нення, методів його профілактики, діагностики та лікування є надзвичайно актуальним для сучасної трансплантології.

Фактори ризику розвитку ХВ НАТ

Питання про зв'язок між долею трансплантованої нирки та тканинною несумісністю між донором та реципієнтом тривалий час залишається предметом дискусії. І все ж тепер більшість авторів схильні розглядати цей фактор як один із важливих пускових механізмів ХВ. Його значення не викликає сумнівів при трансплантації нирки від живого донора. Так, Р. Terasaki і співавтори показали, що період напівжиття трансплантатів у HLA-ідентичних сиблінгів майже в 2 рази більший, ніж у гаплосумісних (більше 20 і 10 років відповідно). Цікавим є те, що в останніх він виявився тільки на 2–3 роки більше періоду напівжиття трупних трансплантатів, не сумісних за усіма антигенами системи HLA [4, 5].

Вирішальне значення для долі пересаженої трупної нирки за повної сумісності або несумісності за всіма 6 антигенами системи HLA підтверджують також і J. Thorogood та співавт. За їх спостереженнями, у першому випадку 5-річне виживання трансплантатів сягає 79 %, а в другому — тільки 51 %. Період напівжиття при цьому

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

© Зограб'ян Р.О., Шелест В.В., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

відрізняється приблизно в 1,7 раза і становить відповідно 13,2 та 7,8 року [6].

За даними Євротранспланта та UCLA, сумісність за різними антигенами системи HLA має неоднакове значення. Зокрема, є підстави вважати, що співпадіння за HLA-DR особливо значущі для 1-річного виживання трансплантованої трупної нирки, а сумісність за антигенами HLA-B впливає в основному на віддалений період функціонування НАТ. Разом із тим J. Pirsch і співавт. стверджують, що сумісність за HLA-DR має значення і для пізніх результатів трансплантації трупної нирки. За даними цих авторів, 5-річне виживання, розраховане для трансплантатів, що функціонували не менше 1 року, при повній сумісності за HLA-DR сягає 95 %, а при повній несумісності — 79 % ($p = 0,005$) [7].

Однак результатам багатоцентричних досліджень суперечать дані ряду окремих центрів трансплантації, що заперечують значення гістосумісності для віддалених результатів трансплантації трупної нирки. Це протиріччя можна пояснити різними причинами, але найважливішими з них, мабуть, є відмінності в обсязі проаналізованого матеріалу і так званий ефект центру, що означає специфіку роботи останнього, яка визначає властиві даному центру результати операцій [8].

Незалежно від причини зазначене протиріччя заслуговує на особливу увагу. Воно дає підставу вважати, визнаючи гістосумісність безперечним патогенетичним механізмом розвитку хронічного відторгнення аlogenної нирки, що при трансплантації трупного донорського органа вона все ж не має вирішального значення. Це переконливо підтверджують результати трансплантації від живого неродинного донора. За даними реєстру США, 3-річне виживання нирок, трансплантованих від чоловіка чи дружини, сягає 85 %, при трансплантації від живого нерідного донора — 81 %, при трансплантації нирки від батьків — 82 %, але воно сягає лише 70 % при трансплантації трупного донорського органа [9]. Цікаво те, що результати трансплантації трупної нирки виявилися найбільш низькими навіть при найкращому індексі сумісності за HLA-A, B і DR. І хоча останнє, безсумнівно, впливало на результат пересадки від живого нерідного донора та кількість розбіжностей за HLA-DR корелювала з частотою кризів відторгнення, проте результати пересадки трупної нирки були менш ефективними, ніж трансплантація від живого нерідного донора. Більш докладний аналіз показав, що таку відмінність можна було поставити у зв'язок тільки з певною частотою шоку в донорів в агональному періоді [10].

Більш вагомим аргументом на користь антигензалежної природи ХВ є зв'язок між кризами відторгнення і віддаленою долею трансплантованої нирки, що неодноразово продемонструва-

ли дослідження різних авторів. Так, A. Lindholm і співавт. [11], A. Matas і співавт. [12] встановили, що кризи відторгнення скорочують майже в 2 рази період напівжиття трупних трансплантатів нирки. Аналогічні дані, але при трансплантації нирки від живого донора отримали A. Lindholm і співавт. [13]. Установлено також, що для реципієнтів, які перенесли епізоди відторгнення, на відміну від тих, які не мали цього ускладнення, характерно порівняно раннє (вже через 4 роки після операції) прогресуюче зниження здатності до осмотичного концентрування сечі з появою ХНН, що означало маніфестацію ХВ [14].

Однак, на думку ряду авторів, негативний вплив на віддалену долю трансплантата справляють не всі кризи. Так, за даними Y. Vanrenterghem, 5-річне виживання трансплантатів практично однакове при післяопераційному перебігу без кризів або з одним кризом відторгнення, тоді як після повторних кризів воно знижується з 78 до 51,9 % ($p < 0,0005$). Більш вагомих негативний вплив повторних кризів відторгнення на виживання та період напівжиття ниркових трансплантатів відмітили також A. Matas і співавт. [15].

Значення кризів відторгнення в патогенезі ХВ НАТ переконливо доведено й морфологічно. S. Yilmaz та P. Naugy в експерименті продемонстрували значиму кореляцію між інтенсивністю проліферації інтими артерій та кількістю кризів відторгнення [16]. Результати вивчення біоптатів трансплантованих нирок у клініці повністю узгоджуються з цими даними. Так, G. Basadonna і співавт. [17], Y. Vanrenterghem і співавт. [18] показали, що частота ХВ, за даними гістоморфологічного дослідження, прямо залежить від кількості перенесених реципієнтом кризів відторгнення. Зокрема, Y. Vanrenterghem і співавт. констатували патоморфологічну картину ХВ тільки в 14 % випадків при перебігу з одним кризом відторгнення або без нього і в 35,7 %, якщо кризи були повторними ($p = 0,035$). Ці дані дозволили Y. Vanrenterghem і співавт. зробити висновок про те, що найбільш серйозну загрозу для «життя» пересадженої нирки спричиняють не поодинокі ранні, а саме множинні епізоди відторгнення [19].

За даними різних дослідників, існують і інші характеристики кризів відторгнення, що впливають на розвиток у подальшому ХВ, а саме термін виникнення кризи, його тяжкість, здатність піддаватися стероїдній терапії. Так, S. Flechner і співавт. та G. Basadonna і співавт. на матеріалі трупних і родинних трансплантацій показали, що ХВ НАТ розвивається значно частіше в результаті пізніх кризів, а J. Сеска і співавт. виявили вірогідний вплив тяжкості кризів на частоту розвитку ХВ [20]. Також рядом авторів було показано, що частота ХВ НАТ значно зростає після кризів, що погано піддаються терапії та не супроводжуються відновленням докризового рівня креатинінемії

[21]. Також доведено, що персистенція викликаного кризом ізольованої каналцевої дисфункції, навіть при повному відновленні кліренсу креатиніну, є важливим предиктором розвитку ХВ.

Таким чином, розглядаючи кризи відторгнення як важливий антигензалежний фактор ризику та патогенетичний механізм розвитку ХВ НАТ, слід мати на увазі, що найбільш значущі щодо цього повторні, переважно пізні, та особливо тяжкі кризи.

Ще одним вагомим аргументом на користь значення імунологічних, антигензалежних механізмів у патогенезі ХВ є зв'язок між його виникненням і неадекватністю імуносупресії. Зниження рівня циклоспорину А (ЦсА) нижче порогового різко підвищує ймовірність ХВ. За даними досліджень, 5-річна функція виживання трансплантатів у таких випадках становила 9 %, тоді як при стабілізації рівня ЦсА вона була значно вищою та становила 52 % ($p < 0,004$) [22].

Іншою умовою, недотримання якої істотно підвищує ймовірність розвитку ХВ, є варіабельність концентрації ЦсА в крові. Спеціальні дослідження В. Kahan [23] свідчать про те, що частота ХВ протягом 4–9 років після трансплантації нирки нижче 15 % при порівняно стабільному рівні ЦсА в крові та зростає до 30 % із підвищенням коефіцієнта варіації концентрації препарату ($p = 0,008$) і сягає 50 % при максимальній її варіабельності ($p < 0,0001$). Така ж закономірність прослідковується і при нестабільності концентрації такролімусу [51].

Значимість неадекватності імуносупресії як антигензалежного патогенетичного механізму розвитку ХВ стає більш очевидною при конверсії ЦсА, якщо її проводять без превентивного посилення традиційної імуносупресивної терапії.

Важливим аргументом на користь значимості імунологічних патогенетичних механізмів ХВ є покращення віддалених результатів трансплантації нирки у зв'язку з впровадженням у клінічну практику нових ефективних імуносупресантів, таких як мікофенолату мофетил (селлсепт) і такролімус. У європейському багатоцентровому дослідженні було встановлено, що застосування мікофенолату мофетилу приблизно на 7 % підвищує 3-річну виживаність ниркових трансплантатів.

При ретроспективному аналізі з'ясувалося, що період напівжиття трансплантата при застосуванні такролімусу (544 трансплантації) становив 15,3 року, а при застосуванні ЦсА (35 147 трансплантацій) — 8,5 року [24].

Фактори, що сприяють прогресуванню дисфункції ниркового алотрансплантата при хронічному відторгненні

Спеціальні дослідження показали, що між віком донора і віддаленими результатами трансплантації трупної нирки є певна криволінійна залежність. Так, G. Chertow і співавт., проаналізу-

вавши результати 31 437 трансплантацій трупної нирки бази даних Об'єднаної мережі розподілу органів США (UNOS), встановили, що найбільш високе 3-річне виживання трупних трансплантатів (77,7 %) спостерігається при пересадці від донора віком 20–24 роки і найнижче — при віці донора молодше 4 (60 %) або старше 60–65 (59–58 %) років [25].

В іншій серії досліджень автори простежили таку ж закономірність для трансплантації нирки від родинного донора. За матеріалами 10-річних спостережень 8582 реципієнтів вони встановили, що ризик втрати трансплантата мінімальний, якщо вік донора знаходиться в межах від 30 до 49 років, і значно зростає, якщо донор старший за 59 років [26].

Таким чином, тепер є підстави вважати, що пересадка нирки від донорів молодше 10 і старше 50 років знижує віддалені результати операції.

За сучасними уявленнями, число нефронів у жіночій нирці менше, ніж у чоловічій. Ці дані послужили підставою для дослідження зв'язку між статтю донора і віддаленими результатами трансплантації нирки [27]. Як з'ясувалося, трансплантати від осіб жіночої статі, особливо літнього віку, при пересадці чоловікам відрізняються зниженою здатністю до виживання. Установлено, що вплив статі не залежить від інших характеристик донора, зокрема при однаковому віці донора — у діапазоні від 35 до 49 років — 3-річне виживання трансплантованої жіночої нирки становило 68,6–68 %, тоді як чоловічої — 70,1–74,1 % [28].

Результати багатофакторного аналізу показали, що трансплантація трупної нирки найбільш успішна, якщо донором є чоловік віком від 15 до 35 років. До того ж 3-річне виживання трансплантатів сягає 76,5–78,5 % [29].

Ішемічне пошкодження трансплантата виникає не тільки у зв'язку з його вилученням і тимчасовим виключенням із системи кровообігу. Воно можливе також і на всіх інших етапах трансплантації, починаючи з агонального періоду донора. Р. Terasaki і співавт. [30] вважають головною причиною зниження віддаленого виживання трансплантованої трупної нирки шок, що мав місце в донора. G. Chertow і співавт. [31] за матеріалами аналізу 31 437 трансплантацій трупної нирки встановили, що 3-річне виживання трансплантатів сягає 76 %, якщо причиною смерті донора була ДТП, але воно знижується до 71 %, якщо причиною смерті донора був геморагічний інсульт або інші захворювання ($p < 0,0001$).

Проте зв'язок між віддаленою долею трансплантованої нирки та її початковим ішемічним пошкодженням дотепер залишається предметом дискусії. Беручи до уваги те, що при пересадці трупної нирки тяжкість ішемічної нефропатії не може визначатися тільки тривалістю періоду теплової та холодової ішемії, більшість дослідни-

ків характеризують її за функціональним станом трансплантованої нирки безпосередньо після ре-васкуляризації. Ішемічну нефропатію оцінюють як тяжку, якщо в найближчому післяопераційному періоді розвивається гострий каналцевий некроз із типовою олігоанурією, або як помірну, якщо функція трансплантата ініціюється відразу після включення в кровоток.

Результати ряду досліджень свідчать про те, що неминучим наслідком тяжкої первинної ішемічної нефропатії є зниження віддаленого виживання трансплантатів. За даними O. Koning і співавт. [32], A. Ojo і співавт. [33], через 4–5 років після трансплантації воно становить приблизно 10–11 % ($p < 0,001$), а у випадках, коли тубулоне-кроз ускладнюється кризами відторгнення, 5-річне виживання трансплантатів знижується до 35 %.

За деякими спостереженнями, максимальне відновлення функції трансплантата завершується протягом перших 4 місяців після операції, та при повному відновленні клубочкової фільтрації подальша динаміка його дисфункції не залежить від тяжкості початкового ішемічного пошкодження [34].

Дисфункція трансплантата після завершення періоду післяопераційного відновлення також може впливати на його виживання. Між рівнем креатиніну в плазмі крові через півроку після трансплантації та подальшою маніфестацією ХВ прослідковується тісна кореляція. За даними S. Flechner і співавт. [20], ймовірність розвитку ХВ протягом перших 5 років зростає в 3 рази, якщо до 6-го місяця після операції креатинін плазми крові підвищений до 2 мг/дл і більше.

Як відомо, концентрація креатиніну в плазмі крові відображає величину клубочкової фільтрації — визнаного показника МФН. Таким чином, підвищення цього показника означає зменшення МФН. Відповідно тісна кореляція між рівнем креатинінемії та віддаленою долею пересаженої нирки може розглядатися як ще один доказ значимості зменшення МФН у патогенезі ХВ НАТ.

Природа зменшення МФН може бути різною. Якщо в одних випадках воно є наслідком необоротного ішемічного ушкодження донорського органа, то в інших — може бути результатом тяжких, рефрактерних до терапії кризів відторгнення. У деяких спостереженнях зв'язок між дисфункцією трансплантата до 6 міс. після операції та тяжкістю ішемічного ушкодження донорського органа був відсутній [35].

Ще одним фактором, що може сприяти прогресуванню дисфункції трансплантата, є артеріальна гіпертензія (АГ), яка має складну природу та спостерігається в 60–75 % реципієнтів [36]. Її причинами є побічна дія кортикостероїдів та ЦсА, зниження МФН трансплантата, стеноз артерії трансплантата, відторгнення, пресорний ефект власних нирок реципієнта. До того ж підвищення артеріального тиску пов'язують із ре-

тенцією натрію, гіперсекрецією реніну, джерелом якого можуть бути власні нирки пацієнта або ало-трансплантат, із дисбалансом пресорної та депресорної систем нирок, а також із спадковою схильністю до АГ [37].

За даними G. Opelz і співавт. [38], 7-річне виживання трансплантатів при нормальному систолічному АТ протягом першого року після трансплантації на 19 % вище, ніж при його підвищенні до 180 мм рт.ст., причому ризик ХВ зростає вже при підвищенні артеріального тиску до 140/90 мм рт.ст. На думку E. Ritz [39], важливе прогностичне значення має навіть мінімальне підвищення діастолічного АТ; якщо останній не перевищує 60 мм рт.ст., 6-річне виживання пересаженої нирки на 15 % вище, ніж при діастолічному АТ, що становить 90 мм рт.ст.

Зв'язок між рівнем АТ і швидкістю прогресування ХВ є очевидним. Домінуючий вплив артеріальної гіпертонії на темп прогресування ХВ підтвердили клініко-морфологічні дослідження. Виявилось, що при порівнянні вираженості ступеня нефросклерозу та морфологічних ознак активності відторгнення загибель трансплантата настає значно швидше, якщо ХВ протікає з вираженою артеріальною гіпертензією. І навпаки, при нормальному або незначно підвищеному АТ стабілізація початкової ХНН тривала (аж до декількох років) [40].

АГ можна розглядати як важливий предиктор, а також як один із механізмів прогресування ХВ НАТ.

Ще одним фактором прогресування ХВ є протеїнурія. Вона також є і одним із симптомів ХВ. Між підвищеною екскрецією білка і наступним розвитком ХВ виявлено високозначиму кореляцію. На тлі стабільної задовільної функції НАТ і при перебігу посттрансплантаційного періоду, не ускладненого ХВ, протеїнурію виявили лише в 5 % реципієнтів. У той же час вона виникала в 23 % випадків серед пацієнтів, у яких пізніше розвивалася ХВ ($p < 0,05$) [41]. Таким чином, протеїнурія, як і АГ, може розглядатися як один із предикторів розвитку ХВ НАТ.

За даними багатоцентрового дослідження, представленого G. Opelz [42], ймовірність 10-річного виживання трансплантата тим нижче, чим молодший реципієнт. Вона становить близько 50 % у пацієнтів віком від 16 до 40 років, приблизно 60 % — у віковій групі від 41 до 50 років, 65 % — в осіб від 51 до 60 років і 70 % — в осіб старше 60 років. За матеріалами J. Pirsch і співавт. [43], 5-річне виживання трансплантатів у пацієнтів молодше 30 років дорівнює приблизно 60 %, а в осіб, старших 30 років, — перевищує 80 %. J. Peeters [44] у багатофакторній регресійній моделі Кокса також виявив зворотну кореляцію між виживанням трансплантатів і віком реципієнтів. G. Chertow і співавт. [45] виявили таку ж законо-

мірність і при трансплантації нирки від живого родинного донора. На думку G. Opelz [46], «парадоксальний» ефект віку пов'язаний із більш високою активністю імунних реакцій у молодому віці.

Так звана «непіддатливість» пацієнта, його неготовність виконувати всі медичні призначення вкрай негативно позначаються на віддалених результатах трансплантації нирки. Унаслідок цієї особливості пацієнти порушують режим імуносупресії, відмовляються від її регулярного моніторингу, що в кінцевому підсумку різко підвищує ймовірність ХВ трансплантата [47].

Патогенетичні механізми розвитку хронічної реакції відторгнення НАТ

Хронічне відторгнення алотрансплантата є передусім судинним. Якщо при гострому кризі відторгнення кінцевим результатом є необоротне пошкодження трансплантата, то при хронічному відторгненні кінцевим результатом є необоротне пошкодження ендотелію судин, проліферація клітин гладкої мускулатури судин і поступова оклюзія артерій трансплантата. Цей процес, що має назву «артеріосклероз трансплантата», очевидно, відрізняється від звичайного атеросклерозу: звичайний атеросклероз є переважно фокальним і ексцентричним, а артеріосклероз трансплантата є концентричним і генералізованим [48].

Під час розвитку хронічного відторгнення прозапальні медіатори стимулюють реплікацію гладкої мускулатури. Ряд факторів може звільнитися з судинного ендотелію трансплантата внаслідок необоротного пошкодження, і ці молекули, зокрема вазоактивні гормони й фактори росту, справляють значний ефект на клітини гладкої мускулатури судин. Такі фактори росту можуть містити, наприклад, фактор росту, одержаний із тромбоцитів, особливо ланцюг β , фібропластичний фактор росту [49].

На користь участі гуморальної ланки імунітету в розвитку хронічного відторгнення свідчать результати ряду досліджень. Так, в роботі S. Mauiyuedi та ін. повідомлялося, що в 61 % випадків із типовим хронічним відторгненням було виявлено відкладення C4d у капілярах, а в більшості C4d-позитивних випадків ХВ у крові реципієнтів виявлялися циркулюючі антидонорські HLA-антитіла [50]. Аналогічні дані отримані іншими дослідниками [51, 52]. R. Smith провів в експерименті на мавпах аналіз серійних біопсій НАТ та виявив 4 прогресивні стадії розвитку хронічного антитілоопосередкованого відторгнення (АОВ):

- продукція донорспецифічних антитіл;
- депозиція C4d-компонента комплементу в перитубулярних капілярах;
- розвиток трансплантаційної гломерулопатії;
- підвищення рівня креатиніну сироватки крові та розвиток ХДНА [53].

M. Koch показав, що анти-HLA-антитіла можуть викликати пошкодження НАТ та хронічне відторгнення без наявності Т-лімфоцитів [54].

Дослідження біоптатів НАТ дозволили визначити характер лімфоцитарної інфільтрації трансплантата та зупинити увагу на клінічному значенні співвідношення Тх1-/Тх2-лімфоцитів щодо напрямку трансплантаційних реакцій [55].

Клітини, що опосередковують антигенне-специфічні реакції, становлять собою домінуючу популяцію в запальних інфільтратах і є основним джерелом цитокінів, що можуть викликати активацію Т-клітин через незалежні від антигенів механізми. Диференціювання клітин на Т-лімфоцити-хелпери I типу (Тх1) або Т-лімфоцити-хелпери II типу (Тх2) залежить від цитокінів, преобладаючих на місці початкової презентації антигенів, від антигенпрезентуючих клітин, природи коstimулюючих клітин і дози стимулюючих антигенів [56]. Було виявлено кореляцію експресії ІФ- γ у ниркових трансплантатах із випадками відторгнення. Продукування ІФ- γ та ІЛ-5 у клонах Т-клітин, одержаних у реципієнтів, підтвердило, що Тх1 є головними продуцентами цитокінів при відторгненні ниркового трансплантата. Крім того, в біоптатах НАТ у хворих із підтвердженим ХВ виявлене значне підвищення експресії гланзима В, що свідчить про участь цитотоксичних лімфоцитів у розвитку цього ускладнення [57]. Дослідниками припускається, що Тх2 в основному через секрецію ІЛ-4 та ІЛ-10 відіграють важливу роль у приживленні трансплантата в організмі реципієнта [58]. Проте існують і протилежні дані. Так, A. Ghafari не виявив різниці в концентрації цитокінів Т-хелперів I та II типів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 та ІФ- γ) у крові реципієнтів із ГВ та без нього [59]. A. Nosera показав, що в НАТ, що були видалені внаслідок ХВ, цитокіни Тх2 були експресовані значно більше [60].

Було виявлено значну кореляцію між півкілісною оцінкою клітинної інфільтрації трансплантата (за класифікацією Banff) і рівнем продукції ІФ- γ на клональному рівні. ІФ- γ активує макрофаги та сприяє їх накопиченню в трансплантаті, викликає активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів і посилює імунну реакцію шляхом регулювання експресії як HLA, так і коstimулюючих молекул на паренхіматозних клітинах трансплантата і клітинах, що представляють антиген. ІФ- γ сприяє диференціації клітин Тх1 як *in vitro*, так і *in vivo* і передає Т-клітинам сигнал для значного продукування ІФ- γ і цитолітичної активності [61]. Однак, за даними K. Famulski, ІФ- γ може гальмувати активацію макрофагів за альтернативним шляхом [62].

При АОВ алоантитіла атакують переважно перитубулярні та гломерулярні капіляри. Навпаки, при Т-клітинно-опосередкованому відторгненні

спостерігається інфільтрація клітинами запалення каналців, інтерстицію та інтими. Хронічне АОВ характеризується пошкодженням базальної мембрани клубочків та каналців. Пошкодження капілярів вважається ініціюючою подією, про що свідчить підвищення рівня ендотеліального антигену РV1 (протеїн, асоційований із міхурцями плазмалеми) [63]. Гломерулярні порушення носять назву «трансплантаційна гломерулопатія» та характеризуються ущільненням і подвоєнням контурів капілярних петель. На електронній мікроскопії виявляються подвоєння та розщеплення гломерулярної базальної мембрани. Виявляються багаточарові перитубулярні базальні мембрани з маргіналією мононуклеарних лейкоцитів (скупчення мононуклеарних лейкоцитів по краю ділянки). У результаті перитубулярні капіляри руйнуються, що призводить до атрофії каналців та інтерстиційного фіброзу [64].

Трансплантаційна гломерулопатія описана як тетрада: антидонорські антитіла, багаточаровість базальних мембран капілярів, С4d-депозити та подвоєння базальної мембрани клубочків [65]. С4d-депозити можуть бути наявними або відсутніми при хронічному АОВ, а концентрація донорспецифічних антитіл, як правило, коливається.

Окрім перелічених ознак, комплемент-незалежні механізми, індуковані антитілами, специфічними до антигенів 2-го класу (експресуються на ендотелії капілярів нирки людини), або суміш анти-НLA-антитіл 1-го та 2-го класів також асоціюються з АОВ [66]. Активація тромбоцитів підвищує експресію антигенів 1-го та 2-го класу на ендотеліальних клітинах, що, зі свого боку, виділяють фактори, які активують Т-клітини [67]. Підвищення зв'язаних з ендотелієм та молекулами адгезії транскриптів генів та антитіл проти ГБМ бере участь у виникненні проявів трансплантаційної гломерулопатії.

Модель трансплантації серця на дрібних тваринах часто використовується через простоту хірургічного відтворення та вираженості відторгнення, хоча концепція АОВ при трансплантації серця є предметом дискусії. Моделі на тваринах дозволяють припускати, що порушення розвиваються внаслідок хронічного пошкодження ендотелію, а в мишей із дефектом В-клітин не розвивається фіброзна хронічна нефропатія трансплантата [68]. Однак значення цих моделей обмежене антигенними відмінностями між органами миші та людини [69].

Клінічний перебіг та діагностика ХВ НАТ

Як впливає із визначення, основною ознакою хронічного відторгнення трансплантованої нирки є поступове і неухильно прогресуюче зниження її функцій.

Як правило, його констатують при першому виявленні початкової ХНН, якщо інші ренальні або екстраренальні причини останньої виключаються [70]. Однак результати досліджень свідчать, що більш ранньою ознакою ХВ, що нерідко виявляють за 6 міс. і більше до підвищення креатиніну плазми крові, є порушення здатності до осмотичного концентрування сечі [71].

Дисфункція трансплантата може виникати безсимптомно або супроводжуватися появою протеїнурії та/або артеріальної гіпертонії [72].

У ряду хворих (за відсутності адекватної гіпотензивної терапії) АТ може підвищуватися до рівня злоякісного. Іноді підвищення АТ слугує єдиним клінічним проявом ХРВ [73]. Рідкісною, але прогностично вельми серйозною ознакою останньої є гематурія, що вимагає, однак, ретельного обстеження пацієнта для виключення інших причин [74].

Перебіг хронічного відторгнення характеризується неухильним прогресуванням із результатом виходу в термінальну ХНН. До того ж швидкість прогресування може варіювати від декількох місяців до 3–5 років і навіть більше. За даними Р. Rossmann, J. Jirka [75], характер перебігу відторгнення залежить значною мірою від його морфологічної картини. Прогресування процесу сповільнено при домінуванні тубулоінтерстиційних змін і прискорено при тяжкому ангіїті.

Діагностика ХВ базується як на виявленні описаної вище симптоматики, так і на даних пункційної біопсії, що вважається золотим стандартом у діагностиці даної патології [76], однак існує ризик виникнення ускладнень, частота яких становить 10–20 % [77]. Диференційна діагностика ХВ та інших причин дисфункції НАТ потребує виключення стану дегідратації, неконтрольованої гіпертензії та інфекції, артеріальної та сечової обструкції, можливого нефротоксичного впливу інгібіторів кальциневрину та супутніх медикаментів [78].

Терапевтичні аспекти ХВ НАТ

Сенсибілізація до НLA-антигенів обмежує доступність та успішність трансплантації. Передтрансплантаційні десенсибілізуючі протоколи зробили можливим переведення позитивних анти-НLA крос-матчів у негативні, дозволяючи, таким чином, трансплантацію в пацієнтів, для яких вона раніше була неможливою. Ці пацієнти можуть одержати десенсибілізуючу терапію до трансплантації, а також лікування антитілоопосередкованого відторгнення, що вже виникло після операції [79]. Протоколи, що включають аферез та внутрішньовенний імуноглобулін, можуть перевести позитивний лімфцитотоксичний крос-матч у негативний до операції. Ці протоколи підвищили число трансплантацій та покращили короткострокове виживання трансплантатів. Однак, незважаючи на такі протоколи, багато

хворих продовжує переносити після трансплантації реакції АОВ, що клінічно проявляються або є субклінічними [80].

Протоколи, що застосовуються для передтрансплантаційної десенсибілізації та посттрансплантаційного лікування АОВ, аналогічні та базуються на таких концептуальних положеннях:

1. Видалення або зменшення кількості циркулюючих антитіл.
2. Інгібування резидуальних антитіл.
3. Пригнічення або видалення продукуючих антитіла В-лімфоцитів та плазматичних клітин.
4. Пригнічення Т-клітинної відповіді.

Плазмаферез може зменшити всі IgG-HLA-антитіла. В одному дослідженні пацієнти отримували від 15 до 30 сеансів плазмаферезу, що чергувалися з введенням внутрішньовенного імуноглобуліну, для суттєвого зниження титру антитіл [81]. Однак таке лікування видаляє також і фактори згортання та вимагає заміщення свіжо-замороженою плазмою та альбуміном.

Можливе також проведення імуносорбції, для якої використовують колонки із стафілококовим протеїном А, що має високу афінність для зв'язування IgG. Цей метод є більш специфічним порівняно з плазмаферезом і не вимагає заміщення великих об'ємів плазми [82]. Однак анти-HLA-антитіла можуть відновитися до попереднього або навіть вищого рівня вже через декілька тижнів після як плазмаферезу, так і імуносорбції.

Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) пригнічує імунну відповідь кількома шляхами, включаючи нейтралізацію анти-HLA-антитіл та пригнічення комплекменту [83]. Для пригнічення антитіл були випробувані декілька протоколів. Montgomery та співавтори застосували малі дози ВВІГ (100 мг/кг/д), чергуючи їх із плазмаферезом [84]. Протокол Університету Мериленд застосовує 6 сеансів плазмаферезу, трикомпонентну імуносупресію та низькі дози ВВІГ після кожного сеансу плазмаферезу при трансплантації від живого родинного донора [85]. Jordan та співавт. використовували високі дози ВВІГ по 2 г/кг/міс до одержання негативного крос-матчу. Однак пізніше вони змінили протокол на 2 дози ВВІГ та ритуксимаб. Перевагою цього методу є можливість його застосування в пацієнтів, які перебувають в листку очікування трупного донорського органа. У повідомленні про застосування високих доз ВВІГ у двох високосенсибілізованих реципієнтів говорилось про відсутність відторгнення в обох реципієнтів та відмінні функції ниркового алотрансплантата через 15 та 19 місяців [86].

Однак навіть при застосуванні таких десенсибілізуючих протоколів частота АОВ залишається високою протягом першого року після алотрансплантації нирки, оскільки це лікування не впливає на В-клітини пам'яті.

Ритуксимаб є химерним гуманізованим моноклональним антитілом проти поверхневого клітинного маркера CD20, що експресований на пре-В- та зрілих В-клітинах. Ритуксимаб руйнує CD20-позитивні клітини декількома шляхами, включаючи антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність, комплемент-опосередковану цитотоксичність та апоптоз. Ритуксимаб, як правило, поєднується з плазмаферезом та ВВІГ або обома, оскільки він, якщо використовується один, не впливає на антитілопродукуючі плазматичні клітини [87]. Відповідь на ритуксимаб при хронічному АОВ різна, та на сьогодні не існує способу відрізнити респондера від нонреспондера [88].

Спленектомія відразу ж знижує кількість плазматичних та В-клітин та застосовувалась як останній засіб для порятунку ниркового алотрансплантата [89]. Вона також застосовувалась у тих високосенсибілізованих пацієнтів, у котрих десенсибілізуюча терапія виявлялась не-ефективною.

Інгібітор протеасом бортезоміб ефективний проти антитілопродукуючих плазматичних клітин, викликаючи їх апоптоз, та успішно застосовувався в поєднанні з плазмаферезом та ритуксимабом [90]. Плазмаферез видаляє тільки деякі з алоантитіл, а їх кількість поступово відновлюється за рахунок екстравазальних антитіл вже через 48–72 години. Ритуксимаб блокує CD20-позитивні клітини, але плазматичні клітини не експресують цей маркер. Тому доцільно введення бортезомібу для блокування продукції анти-HLA-антитіл. Однак одного бортезомібу може бути недостатньо для зниження рівня анти-HLA-антитіл, оскільки для нього потрібні активовані плазматичні клітини [91]. До того він може бути недостатньо ефективним проти В-клітин пам'яті.

Екулізумаб є гуманізованим мишачим моноклональним антитілом проти C5 компонента комплекменту, яке запобігає утворенню комплексу мембранної атаки. Його застосування базується на даних про те, що термінальний компонент комплекменту необхідний для розвитку гострого АОВ. Він застосовувався як терапія відчаю в пацієнтів, які не відповідали на інші види терапії АОВ [92]. Stegall та співавт. повідомили про зниження частоти гострого та хронічного АОВ після застосування екулізумабу [93]. Екулізумаб не впливає на донорспецифічні антитіла або C4d-депозиції, але він знижує пошкодження тканини та дисфункцію трансплантата [94]. Однак досвід застосування цього препарату в трансплантації нирки сьогодні обмежений.

З огляду на вищесказане можна зробити висновок, що провідною причиною втрат ниркових алотрансплантатів є хронічна реакція відторгнення (20–30 %). Хронічне відторгнення алотрансплантованої нирки обумовлено розви-

тком імунологічних, антигензалежних реакцій, однак існує і ряд антигеннезалежних факторів, що сприяють прогресуванню хронічної дисфункції НАТ у посттрансплантаційному періоді, яка, зі свого боку, є «фоном» для розвитку ХРВ. Серед перших важливу роль відіграють механізми, що ініціюються неадекватною імуносупресією та маніфестованими або субклінічними кризами відторгнення. На сьогодні залишаються недостатньо вивченими патогенетичні механізми розвитку хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантата, тому дослідження в цій галузі є перспективними. У галузі діагностики ХВ НАТ існує необхідність пошуку нових, неінвазивних методів. Через дефіцит досліджень патогенетичних механізмів розвитку ХВ НАТ не до кінця з'ясованими залишаються діагностичні критерії та терапевтичні аспекти даної патології.

Список літератури

1. Данович Г.М. Руководство по трансплантации: Пер. с англ. / Под ред. Я.Г. Мойсюка. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. — С. 373-417.
2. Fuggle S.V., Taylor C.J. *Histocompatibility in renal transplantation // Kidney Transplantation: Principles and Practice.* — Philadelphia: Saunders Elsevier. — 2008. — 140-57.
3. Hariharan S., Johnson C.P., Bresnahan B.A. et al. *Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996 // N. Engl. J. Med.* — 2000. — 342(9). — 605-12.
4. Zhou Y.C., Cecka J.M. *Effect of HLA matching on renal transplant survival // Clin. Transpl.* — 1993. — 499-510.
5. Taylor C.J., Kosmoliaptis V., Summers D.M., Bradley J.A. *Back to the future: application of contemporary technology to long-standing questions about the clinical relevance of human leukocyte antigen-specific alloantibodies in renal transplantation // Hum. Immunol.* — 2009. — 70(8). — 563-8.
6. Fuggle S.V., Martin S. *Tools for human leukocyte antigen antibody detection and their application to transplanting sensitized patients // Transplantation.* — 2008. — 86(3). — 384-90.
7. Terasaki P.I. *Humoral theory of transplantation // Am. J. Transplant.* — 2003. — 3(6). — 665-73.
8. Kissmeyer-Nielsen F., Olsen S., Petersen V.P., Fjeldborg O. *Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells // Lancet.* — 1966. — 2(7465). — 662-5.
9. Pirsch J.D., Miller J., Deierhoi M.H., Vincenti F. et al. *A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group // Transplantation.* — 1997. — 63(7). — 977-83.
10. Loupy A., Hill G.S., Jordan S.C. *The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure // Nat. Rev. Nephrol.* — 2012. — 8(6). — 348-57.
11. Halloran P.F., Wadgymar A., Ritchie S., Falk J. et al. *The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection // Transplantation.* — 1990. — 49(1). — 85-91.
12. Halloran P.F., Schlaut J., Solez K., Srinivasa N.S. *The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody // Transplantation.* — 1992. — 53(3). — 550-5.
13. Takemoto S.K., Zeevi A., Feng S., Colvin R.B. et al. *National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation // Am. J. Transplant.* — 2004. — 4(7). — 1033-41.
14. Mauiyyedi S., Colvin R.B. *Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2002. — 11(6). — 609-18.
15. Marfo K., Lu A., Ling M., Akalin E. *Desensitization protocols and their outcome // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — 6(4). — 922-36.
16. Van den Berg-Loonen E.M., Billen E.V., Voorter C.E., van Heurn L.W. et al. *Clinical relevance of pretransplant donor-directed antibodies detected by single antigen beads in highly sensitized renal transplant patients // Transplantation.* — 2008. — 85(8). — 1086-90.
17. Reinsmoen N.L., Lai C.H., Vo A., Cao K. et al. *Acceptable donor-specific antibody levels allowing for successful deceased and living donor kidney transplantation after desensitization therapy // Transplantation.* — 2008. — 86(6). — 820-5.
18. Riethmuller S., Ferrari-Lacraz S., Muller M.K., Raptis D.A. et al. *Donor-specific antibody levels and three generations of crossmatches to predict antibody-mediated rejection in kidney transplantation // Transplantation.* — 2010. — 90(2). — 160-7.
19. Fehr T., Gaspert A. *Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale // Transpl. Int.* — 2012. — 25(6). — 623-32.
20. Billing H., Rieger S., Susal C., Waldherr R. et al. *IVIg and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up // Transpl. Int.* — 2012. — 25(11). — 1165-73.
21. Rees L. *Long-term outcome after renal transplantation in childhood // Pediatr. Nephrol.* — 2009. — 24(3). — 475-84.
22. Colvin R.B. *Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — 18(4). — 1046-56.
23. Eng H.S., Leffell M.S. *Histocompatibility testing after fifty years of transplantation // J. Immunol. Methods.* — 2011. — 369(1-2). — 1-21.
24. Cecka J.M. *Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates // Am. J. Transplant.* — 2010. — 10(1). — 26-9.
25. Nikaiein A., Cherikh W., Nelson K., Baker T. et al. *Organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing histocompatibility committee collaborative study to evaluate prediction of crossmatch results in highly sensitized patients // Transplantation.* — 2009. — 87(4). — 557-62.
26. Valentini R.P., Nehlsen-Cannarella S.L., Gruber S.A., Mattoo T.K. et al. *Intravenous immunoglobulin, HLA allele typing and HLAMatchmaker facilitate successful transplantation in highly sensitized pediatric renal allograft recipients // Pediatr. Transplant.* — 2007. — 11(1). — 77-81.
27. Duquesnoy R.J., Askar M. *HLA Matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination // Hum. Immunol.* — 2007. — 68(1). — 12-25.
28. Vasilescu E.R., Ho E.K., Colovai A.I., Vlad G. et al. *Alloantibodies and the outcome of cadaver kidney allografts // Hum. Immunol.* — 2006. — 67(8). — 597-604.
29. Ginevri F., Nocera A., Comoli P., Innocente A. et al. *Posttransplant de novo donor-specific HLA antibodies identify pediatric kidney recipients at risk for late antibody-mediated rejection // Am. J. Transplant.* — 2012. — 12(12). — 3355-62.
30. Baldwin W.M., Valujskikh A., Fairchild R.L. *Antibody-mediated rejection: emergence of animal models to answer clinical questions // Am. J. Transplant.* — 2010. — 10(5). — 1135-42.
31. Sutherland S.M., Chen G., Sequeira F.A., Lou C.D. et al. *Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss // Pediatr. Transplant.* — 2012. — 16(1). — 12-7.
32. Dragun D. *Humoral responses directed against non-human leukocyte antigens in solid-organ transplantation // Transplantation.* — 2008. — 86(8). — 1019-25.
33. Racusen L.C., Haas M. *Antibody-mediated rejection in renal allografts: lessons from pathology // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — 1(3). — 415-20.
34. Trpkov K., Campbell P., Pazderka F., Cockfield S. et al. *Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody. Analysis using the Banff grading schema // Transplantation.* — 1996. — 61(11). — 1586-92.

35. Mauiyyedi S., Crespo M., Collins A.B., Schneeberger E.E. et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation. Morphology, immunopathology, and pathologic classification // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13(3). — 779-87.
36. Platt J.L. C4d and the fate of organ allografts // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13(3). — 2417-9.
37. Sund S., Hovig T., Reisaeter A.V., Scott H. et al. Complement activation in early protocol kidney graft biopsies after living-donor transplantation // *Transplantation.* — 2003. — 75(8). — 1204-13.
38. Kuypers D.R., Lerut E., Evenepoel P., Maes B. et al. C3D deposition in peritubular capillaries indicates a variant of acute renal allograft rejection characterized by a worse clinical outcome // *Transplantation.* — 2003. — 76(1). — 102-8.
39. Regele H., Bohmig G.A., Habicht A., Gollowitzer D. et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13(9). — 2371-80.
40. Mengel M., Bogers J., Bosmans J.L., Seron D. et al. Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial // *Am. J. Transplant.* — 2005. — 5(5). — 1050-6.
41. Loupy A., Hill G.S., Suberbielle C., Charron D. et al. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA) // *Am. J. Transplant.* — 2011. — 11(1). — 56-65.
42. Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C., Haas M. et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions // *Am. J. Transplant.* — 2008. — 8(4). — 75-60.
43. Tang A.H., Platt J.L. Accommodation of grafts: implications for health and disease // *Hum. Immunol.* — 2007. — 68(8). — 645-51.
44. Yamamoto I., Horita S., Takahashi T., Tanabe K. et al. Glomerular expression of plasmalemmal vesicle-associated protein-1 in patients with transplant glomerulopathy // *Am. J. Transplant.* — 2007. — 7(8). — 1954-60.
45. Sis B., Campbell P.M., Mueller T., Hunter C. et al. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause // *Am. J. Transplant.* — 2007. — 7(7). — 1743-52.
46. Cosio F.G., Gloor J.M., Sethi S., Stegall M.D. Transplant glomerulopathy // *Am. J. Transplant.* — 2008. — 8(3). — 492-6.
47. Denton M.D., Davis S.F., Baum M.A., Melter M. et al. The role of the graft endothelium in transplant rejection: evidence that endothelial activation may serve as a clinical marker for the development of chronic rejection // *Pediatr. Transplant.* — 2000. — 4(4). — 252-60.
48. Morrell C.N., Murata K., Swaim A.M., Mason E. et al. In vivo platelet-endothelial cell interactions in response to major histocompatibility complex alloantibody // *Circ. Res.* — 2008. — 102(7). — 777-85.
49. Joosten S.A., Sijpkens Y.W., van Ham V., Trouw L.A. et al. Antibody response against the glomerular basement membrane protein agrin in patients with transplant glomerulopathy // *Am. J. Transplant.* — 2005. — 5(2). — 383-93.
50. Vanhove T., Vermeulen T., Annaert T. et al. High inpatient variability of tacrolimus concentrations predicts accelerated progression of chronic histologic lesions in renal recipients // *American Journal of Transplantation.* — 2016. — Volume 16, Issue 5. — P. 1348-1355.

Отримано 09.04.16 ■



УКРАЇНА ВІДЗНАЧИЛА ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ НИРКИ

11 березня 2016 р. у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика відбулася науково-практична конференція «**Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації**», що стала в Україні визначною подією в рамках глобальної ініціативи — Всесвітнього дня нирки 2016.

Захід привернув увагу понад 240 науковців, лікарів і фармацевтів до захворювань, які стрімко виходять у число основних причин смерті та втрати працездатності.

Участь у конференції взяли професіонали таких галузей медицини, як нефрологія, педіатрія, кардіологія, сімейна медицина, урологія, ендокринологія, хірургія, з різних регіонів України. Учасники отримали унікальну нагоду обмінятися досвідом і дізнатися про найостанніші новини в лікуванні захворювань нирок та їх ускладнень.

Основний акцент Всесвітнього дня нирки цього року — ниркові хвороби у дітей та роль ранньої діагностики.

Організатором заходу виступила кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

«Цього року я особливо радий відзначити участь у конференції наших колег — трансплантологів з Білорусі, — розповідає головний організатор події професор Дмитро Іванов. — Минулого року виступ пана Олега Володимировича Петкевича з Гомельського республіканського науково-практичного центру радіаційної медицини та екології людини на одній із наших конференцій викликав бурхливий відгук учасників та тривалі дебати. Радісно, що цього року він разом зі своїм колегою приїхали до нас і як учасники».

Орієнтація на глобальний рівень задала тон неформальній атмосфері заходу. Аудиторія, крім нових знань і сертифікату на їх підтвердження, отримала задоволення від спілкування і нових знайомств.

Компанії Woerwag Pharma та Dileo Farma підтримали ініціативу як генеральний та офіційний спонсори конференції.



УДК 616.61-053.9



РОТОВА С.О.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

ФІЗІОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В НИРКАХ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ

Резюме. У статті викладена динаміка морфологічних і функціональних змін у нирках у процесі старіння людського організму.

Ключові слова: інволютивні зміни, нирки, похилий вік.

Хоча процес старіння людини — процес фізіологічний, проте він супроводжується наростаючими з віком порушеннями структури і функції багатьох органів і систем організму, пов'язаними з ушкоджуючою дією на нього різних чинників як екзогенного, так і ендогенного походження. Старіння організму розпочинається вже з 40–50-річного віку. Про літній вік говорять у період від 60 до 74 років, а про старечий — від 75 років і старше, після 90-річного віку виділяють період довгожителства. У ряді випадків можливо і передчасне старіння, що характеризується більш раннім розвитком вікових змін, а також більшою їх вираженістю. Передчасному старінню сприяють різні захворювання, дія на організм несприятливих чинників зовнішнього середовища, стресові ситуації та інші чинники. Хоча старість не хвороба (і не діагноз), проте не викликає сумніву, що старіння організму сприяє виникненню і накопиченню хвороб. У результаті в осіб літнього і старечого віку при обстеженні виявляється від трьох до п'яти різних захворювань. З віком збільшується не лише частота захворювань, у тому числі і нирок, але і зростає смертність від них. Зараз вже вважається недостатньо обґрунтованим уявлення, що існувало раніше, про те, що захворювання нирок і обумовлена ними смертність найчастіше зустрічаються у молодому віці. За даними зарубіжних і вітчизняних нефрологів, які спеціально займалися вивченням цього питання, найбільш висока смертність від патології нирок приходить на вік старше 65 років.

Хвороби нирок як причина смертності у людей похилого віку посідають 4–6-те місце. Смертність

від хвороб нирок у віці 65–74 років та понад 75 років перевищує таку у віці 15–34 років у 50 і 250 разів відповідно. Популяційні зрушення, що відбуваються у другій половині нашого століття, призводять до помітного постаріння населення Землі. Це значно впливає на структуру захворюваності й смертності населення та вимагає, з урахуванням прогнозованої динаміки цього процесу, серйозного посилення уваги до патології старості. Нирки, які відіграють фундаментальну роль у підтримці гомеостазу організму, виконують також специфічні інкреторні та метаболічні функції, вимагають до себе в цьому плані особливої уваги.

Відомо, що з віком наростає обмеження резерву функціональних можливостей нирок. Патологія старіючої нирки формується на тлі її структурних і функціональних інволютивних змін.

Показником інволютивних змін старіючої нирки є її атрофія, що проявляється зниженням маси й об'єму нирки. Поверхня нирки при цьому стає зернистою внаслідок западіння її ділянок, що відповідають нефронам, які запустили й склерозувалися. При розрізі відзначається зменшення величини кіркового шару. При середній масі нирок у моло-

Адреса для листування з автором:

Ротова Світлана Олексіївна

E-mail: rotova@ukr.net

© Ротова С.О., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

дих людей 285 г маса їх у людей віком понад 80 років зменшується в середньому до 210 г у жінок і до 180 г — у чоловіків.

Інволютивні зміни нормально старіючої нирки можуть бути охарактеризовані як прогресуюче накопичення сполучнотканинних компонентів, що відбувається нерівномірно в різних структурних елементах і різних зонах нирки та не завжди відповідає морфології нефросклерозу. Інволютивна перебудова структури нирок у процесі старіння зв'язана насамперед з перебудовою базальних мембран капілярів клубочків і каналців, клітин міжклітинного матриксу.

Інволютивні зміни нефронів, що починаються вже наприкінці внутрішньоутробного життя плода, особливо чітко проявляються після 40 років. Протягом кожного наступного десятиліття життя з нормального функціонування внаслідок інволютивних змін вилучається по 10 % нефронів. До 70 років життя частка склерозованих нефронів починає наблизитися до 30 %, а до 90 років — майже до 50 %.

Процес склерозування нефрона починається з гіалінозу клубочків. Цьому передують накопичення в клубочку колагену у вигляді як базально-мембраноподобної речовини, так і структурованих колагенових фібрил у мезангіальному просторі та у базальній мембрані клубочкових капілярів. Збільшується об'єм мезангіального матриксу, відбувається редуплікація й фокальне, а потім дифузійне згубіння базальної мембрани капілярів. Істотно погіршується дренажна функція мезангіума стосовно периферичної базальної мембрани капілярних петель клубочка, знижується ефективність фільтрації. Накопичення сполучнотканинних компонентів у мезангіумі пов'язане з функціональними порушеннями мезангіальної клітини, що з віком дедалі більше реалізується як фіброblast і поступово знижує й втрачає інші специфічні функції.

Прогресування інволютивних змін призводить до зменшення числа клубочків, до зменшення сумарної площі капілярних петель і, відповідно, фільтраційної поверхні клубочків. Клубочкова поверхня нефронів у старечій нирці порівняно з ниркою молодих людей зменшується майже на 40 %.

Кількість гіалінізованих клубочків у старечій нирці більша у чоловіків, ніж у жінок.

З віком навіть за відсутності артеріальної гіпертензії і проявів атеросклерозу прогресують склеротичні зміни внутрішньониркових судин різного калібру, переважно артеріальних, що не може не впливати на інволюцію нефрона в цілому. У великих судинах склеротичні зміни, розвиваючись переважно ексцентрично, не дуже впливають на просвіт судини. У більш дрібних артеріях (дистальні відділи приносних артеріол клубочків) склероз і гіаліноз судинної стінки можуть значно звужувати їх просвіт, призводячи до зниження як клубочкового, так і перитубулярного кровотоку.

У різних зонах нирки наслідки зниження клубочкового кровопостачання проявляються неоднаково. У клубочках кіркової зони швидше склерозуються капілярні петлі та спустошується виносна артеріола з редукцією кровопостачання відповідного каналця. У юктагломерулярних клубочках, що перебувають в умовах кровопостачання з більш високим рівнем артеріального тиску (розподільна зона нирки), частіше виникають шунти між приносними артеріолами та виносними. При цьому залишається відносно збереженим кровопостачання відповідних каналців, медулярний кровоток. Ефективність протиточно-множного осмоконцентруючого механізму нирок порушується, тому що саме нефрони, відповідальні за осмотичне концентрування сечі, починають одержувати недостатню кількість фільтрату. Важливе значення при цьому має також і зменшення з віком загального числа юктамедулярних нефронів.

У каналцевій частині нефрона інволютивні зміни характеризуються потовщенням базальної мембрани та наростанням дистрофічних змін у клітинах каналців. Тонка легкопроникна базальна мембрана каналців перетворюється на багатшарову із численними включеннями структуру, що вимагає більших енерговитрат для свого проникнення. Зміни у клітинах при вивченні у світловому мікроскопі мають вигляд помірно вираженої зернистої дистрофії. У міру прогресування інволютивні зміни призводять до зменшення довжини й об'єму проксимальних каналців, розвитку дивертикульозу у дистальних каналцях. У дивертикулах дистальних каналців часто накопичується бактеріальна флора.

Інтерстицій старіючої нирки, як і мезангіум, поступово накопичує колаген і глікозаміноглікани, що зумовлено порушенням синтетичної функції інтерстиціальної клітини. Накопичення цих субстанцій поступово призводить до просторового та біохімічного роз'єднання каналця й перитубулярного капіляра, виникнення так званого перитубулярного блока.

Перебудові в літньому та старечому віці піддається й юктагломерулярний апарат нирки. Гіаліноз приносних артеріол порушує його рецепторну функцію та ренінпродукуючу здатність. Надлишкове відкладення речовини базальної мембрани й міжклітинного матриксу призводить до роз'єднання окремих його функціональних елементів, їх атрофії, перебудови ультраструктури юктагломерулярних клітин на реніндепонуючий тип обміну.

За даними гістологічного дослідження, стінка ниркової лоханки стає тонше. Слизова оболонка ниркової лоханки зменшується в товщині з $0,210 \pm 0,015$ мм (у другому зрілому віці) до $0,138 \pm 0,015$ мм (у старечому віці). М'язова оболонка ниркової лоханки в товщині практично не змінюється, проте м'язові волокна розташовані менш впорядковано (більш розволочнені). У м'язовій обо-

лонці виявлені судини. Діаметр вен збільшується з $0,070 \pm 0,015$ мм до $0,240 \pm 0,015$ мм (у старечому віці).

В осіб інволютивного і старечого періодів онтогенезу чашково-мискова система піддається змінам. На фоні зменшення розмірів нирок об'єм чашково-мискової системи збільшується.

Інволютивні зміни структури старечої нирки спричиняють зниження функціональних можливостей органа, тому що при цьому порушуються практично всі процеси, що забезпечують адекватне функціонування нирки, — гемодинаміка, клубочкова фільтрація (КФ), каналцевий транспорт речовин, інкреторна функція.

Перші зрушення показників функціонального стану нирок починають виявлятися досить рано, за деяким даними, вже у 20-літньому віці. Вони наростають із кожним наступним 5-річчям, після 35 років за більшістю показників стають вірогідними. До 60 років і більше відзначається виражена депресія показників, що визначають функцію нирок.

У старості у хвилинному об'ємі кровообігу ниркова фракція істотно знижується: з 25 % у 20-річних до 10 % у 90-річних людей. У міру збільшення віку констатується й прогресуюче зниження ниркового кровотоку (НК), що перевершує відповідне вікове зниження серцевого викиду. При цьому спостерігається виражене розходження між зниженням кортикального й юкстамедулярного кровотоку. Якщо перший знижується приблизно на 40 %, то другий — тільки на 15 %, а це призводить до відносного посилення кровопостачання у медулярном шарі старечої нирки порівняно з кірковим і супроводжується вимиванням із медулярного шару його основного осмотичного градієнта — сечовини.

Паралельно зниженню НК знижуються ефективний нирковий плазмоток і КФ. Остання після 40 років редукується в середньому на 0,75 мл/хв щорічно. У людей у віці 80 років і більше КФ становить у середньому 60 мл/хв проти 120 мл/хв у молодих людей. У зв'язку з цим закономірно було б очікувати у цих людей підвищення вмісту сироваткового креатиніну до верхніх меж його норми або більше. Однак цього не відбувається, тому що з віком знижується й м'язова маса, що є основним джерелом утворення креатиніну в організмі.

Для більш точного розрахунку КФ у гериатричній практиці може виявитися корисною формула, розроблена D. Cockcroft і M.N. Gault (1976): $(140 - \text{вік (у роках)}) \times \text{маса тіла (кг)} / 72 \times \text{креатинін крові (мг\%)}$ (для жінок — мінус 15 %).

Однак рівняння СКД-ЕРІ(кр) виявилось менш упередженим і більш влучним.

Оцінка швидкості клубочкової фільтрації за формулами є задовільним тестом у літніх людей європейського походження, як і в осіб молодого віку.

Зниження кліренсу сечовини у людей віком понад 80 років до 20 мл/хв (проти 60 мл/хв у молодих людей) нерідко супроводжується підвищенням вмісту сечовини в крові, іноді значним (при лихоманках, пухлинних процесах), при низькій її добовій екскреції.

Зниження кліренсу електролітів у людей похилого віку не позначається істотно на вмісті їх у крові (лише між кількістю калію та віком простежується більш чіткий обернено пропорційний зв'язок). Це пов'язують як із рухливістю регуляторних механізмів електролітного гомеостазу, так і з деяким перерозподілом у старості пулу електролітів між рідиною й тканинами організму, зокрема з підвищенням вмісту в тканинах натрію й кальцію (із чим, зокрема, зв'язували формування старечих артропатій і артеріосклерозу) та зниженням кількості калію й магнію.

Зниження кліренсу вільної рідини, з одного боку, нерідко позначається на реакції старечого організму на водне навантаження, аж до появи ознак водної інтоксикації. З іншого боку, у старечому віці знижується здатність до збереження рідини в організмі внаслідок редукції концентраційної здатності нирок, що зумовлено порушенням протиточно-множного механізму, вимиванням сечовини з мозкового шару нирки. Однак чітка залежність зниження концентраційної здатності нирок від віку хворих проявляється лише за умови тривалої (понад 12 год) депривації.

Порушення механізмів каналцевого транспорту речовин у старечій нирці проявляється зниженням максимальної реабсорбції глюкози й максимальної секреції парааміногіпурату в середньому на 30 % до 80 років, зниженням загальної екскреції кислот.

У процесі старіння змінюються продукція ниркою реніну та, відповідно, плазмова його активність. Порушується секреторна відповідь на звичайні фактори, що стимулюють секрецію реніну, такі як ортостаза або діуретини, або, навпаки, навантаження натрієм.

Відзначається зниження секреції альдостерону й антидіуретичного гормону.

Визначальною характеристикою реактивності старечої нирки на навантаження є торпідний тип її реакції. Кінцевий, хоча в цілому й задовільний результат досягається старечою ниркою в середньому в 2 рази пізніше, ніж ниркою молодого людини. У регуляції функції нирки відзначається зниження нервової ланки й підвищення ролі гуморальної ланки зі збільшенням чутливості до адреналіну, альдактону, антидіуретичного гормону.

Стареча нирка поступово втрачає здатність як до адекватної затримки натрію при малосольовій дієті, так і до швидкої елімінації його при надлишкових навантаженнях. Остання обставина може призвести до збільшення в організмі об'єму рідини й артеріальної гіпертонії. У становленні старечої гіпертонії поряд із об'ємними механізмами мають значення

симпатична гіперактивність, підвищення вмісту норадреналіну в плазмі.

Узагальнюючи все сказане, можна сформулювати такі характеристики старечої нирки:

- артеріосклероз, гіаліноз клубочків, дистрофія канальців, склероз інтерстиція;
- підвищення ниркового судинного опору;
- зниження загального ниркового кровотоку переважно за рахунок кортикального шару при відносно збереженому медулярному;
- зниження КФ;
- зниження канальцевого транспорту речовин;
- зниження осмотичної концентрації й розведення сечі;
- порушення гормональної регуляції процесу сечоутворення.

Оскільки стареча нирка працює в умовах зменшення активно функціонуючої маси тіла й зниження напруженості метаболічних процесів, її функціональні можливості для збереження гомеостазу у звичайних умовах життя виявляються достатніми, однак екстремальні впливи, навіть відносні, легко

викликають розвиток ниркової недостатності, що підтверджує клінічний досвід.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Нефрология. Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Таревой. — М.: Медицина, 2000.
2. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Н.А. Мухина и соавт. — М.: Литтерра, 2006.
3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. — М.: Литтерра, 2007.
4. Пиріг Л. Геріатричні аспекти нефрології // Мистецтво лікування. — 2006. — № 4.
5. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Пожилой больной и инфекция: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 368 с.
6. Kilbride H.S., Stevens P.E., Eaglestone G. et al. Точность формул MDRD и СКD-EPI в расчете СКФ у пожилых // Почка. — 2013. — № 3(05).
7. Фомин В.В., Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Моисеев С.В., Мухин Н.А. Хроническая болезнь почек у пожилых: особенности диагностики и ведения // Клиническая нефрология. — 2014. — № 3. — С. 3-7.

Отримано 26.03.16 ■

Ротова С.А.
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Резюме. В статье изложена динамика морфологических и функциональных изменений в почках в процессе старения человеческого организма.

Ключевые слова: инволютивные изменения, почки, пожилой возраст.

Rotova S.O.
National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

PHYSIOLOGICAL CHANGES IN THE KIDNEYS IN PATIENTS OF ADVANCED AGE

Summary. The article presents the dynamics of morphological and functional changes in kidneys with the aging of human body.

Key words: involutinal changes, kidneys, old age.

ПРЕПАРАТ ГОДА (2015) В ИТАЛИИ СРЕДИ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ СИМПАТИЙ

Выбором года (2015) в номинации «Потребители поощряют инновации» в Италии был признан препарат Тантум Роза® (<http://www.tantumrosaintimoquotidiano.it/>). Такую высокую оценку бренд получил на основании мнения более 12 000 потребителей.

В Украине Тантум Роза® представлен в двух формах — раствор для вагинального применения и гранулы для приготовления раствора. В инструкции по медицинскому применению указывается, что Тантум Роза® (бензидамина гидрохлорид) — нестероидный противовоспалительный препарат с местноанестезирующим и антисептическим действием, быстро устраняет зуд и жжение при интимном дискомфорте и восстанавливает титр лакто- и бифидобактерий в вагинальной среде, нормализует биоценоз влагалища. Показаниями к его применению являются вульвовагинит различного происхождения и гигиенический уход в послеродовом периоде.

Отсутствуют противопоказания к применению у беременных и в период лактации, рекомендуется в раннем послеродовом периоде для устранения послеродового воспаления, отека и улучшения заживления мягких тканей.

Комментарий проф. Д. Иванова

Выбор года в Италии привлек наше внимание в контексте лечения инфекций мочевых путей, что и послужило поводом для настоящего комментария.

Хорошо известно, что при цистите, уретрите и уретральном синдроме основными клиническими жалобами, заставляющими обратиться за медицинской помощью, являются императивные позывы к мочеиспусканию, urgency и полла-

киурия. Они отражают проявления шеечного синдрома и требуют неотложной симптоматической терапии.

Существуют два конкурирующих в плане эффективности метода ликвидации указанных жалоб: 1) назначение спазмолитических препаратов или 2) нестероидных противовоспалительных средств (табл. 1).

Существующие рекомендации, как правило, предлагают использовать феназоперидин, отсутствующий на рынке Украины. Интересным является факт, что системный эффект феназопиридина гидрохлорида незначительный, а 18 % выводимого препарата составляет его метаболит в виде парацетамола. Спазмолитики не выделяются как отдельная высокоэффективная опция. Рекомендуется использовать их с осторожностью ввиду необходимости большой дозы для достижения желаемого результата. Высокая доза может вызвать гипотензию и нежелательные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Оставаясь в таких ограничениях, Тантум Роза® может занять свою нишу в лечении инфекций мочевых путей как препарат, устраняющий основную клиническую жалобу. Местное применение позволяет избежать системных реакций, нестероидные противовоспалительные свойства — получить желаемый обезболивающий, антисептический и клинический эффект. В случае начала заболевания в виде уретрального синдрома, вульвовагинита своевременное использование Тантум Роза® при возникновении первых симптомов уменьшит необходимость в уроантисептической (антибактериальной) терапии.

Таблица 1

Фармакологическая группа	Преимущества	Недостатки
Спазмолитики, среди них: но-шпа, баралгин, спазмоцистанал, риабал	Мягкое спазмолитическое действие	Действие вне мочевых путей (системное), низкая селективность
Нестероидные противовоспалительные средства, среди них: феназоперидин, Тантум Роза®	Быстрый стойкий эффект, отсутствие системного действия	Явных нет

Настанови з лікування антибіотиками
2015–2016
РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ
www.insidehopkinsmedicine.org/amp

Antibiotic Guidelines 2015–2016
TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR ADULT INPATIENTS
www.insidehopkinsmedicine.org/amp

6.17. Бактеріальні інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ)

Ведення пацієнтів без сечового катетера

Примітка: ципрофлоксацин не рекомендується для емпіричного лікування для пацієнтів з катетер-неасоційованими ІСШ у JHH через низький рівень чутливості *E.coli* (71 %).

6.17. Інфекції сечових шляхів

Діагноз

Збір сечі для аналізу: уретральна ділянка повинна бути очищена антисептичною тканиною. Проба сечі повинна бути зібрана із середнього струменя або шляхом катетеризації. Зразки, зібрані з допомогою дренажного мішка або узяті з аналогічного сечозбірника, ненадійні й не повинні використовуватись для аналізу.

Інтерпретація результатів аналізів сечі (АС) і посів сечі на культуру

Аналіз сечі і культуральний аналіз повинні інтерпретуватися в контексті симптомів.

Аналіз сечі/мікроскопія

- Індикаторна смужка.
- Нітрити вказують на наявність бактерій в сечі.
- Лейкоцитарна естераза вказує на наявність лейкоцитів у сечі.
- Бактерії: наявність бактерій в сечі повинна інтерпретуватися з обережністю і, як правило, неінформативна.
- Лейкоцитурія (більш чутлива, ніж лейкоцитарна естераза): > 10 лейкоцитів у полі зору мікроскопа або > 27 лейкоцитів/мкл.

Посів сечі на культуру:

- Якщо АС негативний на піурію, наявність позитивних культур, найімовірніше, це свідчить про забруднення.
- Більшість пацієнтів з ІСШ матиме > 100 000 колоній уропатогенів. Ситуації, у яких менша кількість колоній може бути важливою: пацієнти, які вже отримують антибіотики під час проведення такого аналізу, молоді жінки з клінічною симптоматикою, аналіз, отриманий методом надлобкової аспірації, чоловіки з піурією.

Примітки з лікування

- Піурія за умови негативних культур сечі або у хворих з безсимптомною бактеріурією зазвичай не вимагає

**6.17. Bacterial urinary tract infections (UTI)
Management of Patients WITHOUT a urinary catheter**

Note: Ciprofloxacin is not recommended for empiric treatment for in-patients with non-catheter associated UTI at JHH due to the low rate of *E.coli* susceptibility (71 %).

6.17. Urinary tract infections

Diagnosis

Specimen collection: The urethral area should be cleaned with an antiseptic cloth and the urine sample should be collected midstream or obtained by fresh catheterization. Specimens collected using a drainage bag or taken from a collection hat are not reliable and should not be sent.

Interpretation of the urinalysis (U/A) and urine culture

Urinalysis and urine cultures must be interpreted together in context of symptoms.

Urinalysis/microscopy:

- Dipstick.
- Nitrites indicate bacteria in the urine.
- Leukocyte esterase indicates white blood cells in the urine.
- Bacteria: presence of bacteria on urinalysis should be interpreted with caution and is not generally useful.
- Pyuria (more sensitive than leukocyte esterase): >10 WBC/hpf or > 27 WBC/microliter.

Urine cultures:

- If U/A is negative for pyuria, positive cultures are likely contamination.
- Most patients with UTI will have > 100,000 colonies of a uropathogen. Situations in which lower colony counts may be significant include: patients who are already on antibiotics at the time of culture, symptomatic young women, suprapubic aspiration, and men with pyuria.

Treatment notes

- Pyuria either in the setting of negative urine cultures or in patients with asymptomatic bacteriuria

Category	Definition	Empiric treatment	Notes
Asymptomatic bacteriuria	Positive urine culture \geq 100,000 CFU/mL with no signs or symptoms	No treatment unless the patient is: — Pregnant — About to undergo a urologic procedure — Post renal transplant — Neutropenic	— Obtaining routine cultures in asymptomatic patients is not recommended — Antibiotics do not decrease asymptomatic bacteriuria or prevent subsequent development of UTIs — The prevalence of asymptomatic bacteriuria is high: 1–5 % in premenopausal women, 3–9 % in postmenopausal women, 40–50 % in long-term care residents and 9–27 % in women with diabetes
Acute cystitis	Signs and symptoms (e.g. dysuria, urgency frequency, suprapubic pain) AND pyuria ($>$ 10 WBC/hpf) AND positive urine culture \geq 100,000 CFU/mL — Uncomplicated: female, no urologic abnormalities, no stones, no catheter — Complicated: male gender, possible stones, urologic abnormalities, pregnancy	<i>Uncomplicated:</i> — Nitrofurantoin (Macrobid®) 100 mg PO Q12H for 5 days (NOT in patients with CrCl $<$ 50 m/min) OR — Cephalexin 500 mg PO Q6H for 5 days OR — Cefpodoxime 100 mg PO Q12H for 5 days OR — Cefdinir 300 mg PO Q12H for 5 days OR — TMP/SMX 1 DS tab PO Q12H for 3 days OR — IV option: Cefazolin 1 g IV Q8H for 3 days <i>Complicated:</i> — Same regimens as above except duration is 7–14 days	— UTIs in men are traditionally considered complicated. UTIs in men in the absence of obstructive pathology (e.g. BPH, stones, strictures) are uncommon. Please critically evaluate your diagnosis of UTI in male patients — Oral therapy is preferred and should be given unless patient is unable to tolerate oral therapy — If IV beta-lactams are used empirically for 3 days, no additional therapy is needed for uncomplicated cystitis — If IV beta-lactams are used empirically for $<$ 3 days or treating complicated cystitis, the patient can be switched to an appropriate oral beta-lactam and duration of IV therapy should be counted towards total duration of therapy — Oral Fosfomycin can be used if susceptible for Gramnegative MDR organisms (susceptibilities must be requested)
Acute pyelonephritis	Signs and symptoms (e.g. fever, flank pain) AND pyuria AND positive urine culture \geq 100,000 CFU/mL Many patients will have other evidence of upper tract disease (i.e. leukocytosis, WBC casts, or abnormalities upon imaging)	— Ceftriaxone 1 g IV Q24H OR — Ertapenem 1 g IV Q24H (if history of ESBL) OR — PCN allergy: Aztreonam 1 g IV Q8H OR Gentamicin (see dosing section, p. 147) — Duration: 7–14 days Hospitalized $>$ 48H — Cefepime 1 g IV Q8H OR — PCN allergy: Aztreonam 1 g IV Q8H OR Gentamicin (see dosing section, p. 147) — Duration: 7–14 days	— Oral step-down therapy should be used if organism is susceptible — Duration of empiric IV therapy should be counted towards total duration of therapy <i>Oral step-down therapy if organism is susceptible:</i> — Ciprofloxacin 500 mg PO Q12H for 7 days — TMP/SMX 1 DS PO Q12H for 7–10 days — Cefpodoxime 400 mg PO Q12H for 14 days — Oral Fosfomycin can be considered if susceptible for Gram-negative MDR organisms (susceptibilities must be requested), Consult ID Pharmacist for dosing
Urosepsis	SIRS with urinary source of infection	— Cefepime 1 g IV Q8H OR — PCN allergy: Aztreonam 1 g IV Q8H \pm Gentamicin (see dosing section, p. 147) — Duration: 7–10 days	— Oral Ciprofloxacin or TMP/SMX have excellent bioavailability and should be used as step-down therapy if organism is susceptible — Oral beta-lactams should not be used for bacteremia due to inadequate blood concentrations — Duration of empiric IV therapy should be counted towards total duration of therapy

Категорія	Визначення	Емпірична терапія	Примітки
Безсимптомна бактеріурія	Позитивна культура сечі $\geq 100\,000$ КУО/мл за відсутності або наявності симптомів	Лікування не проводиться, доки пацієнт: — вагітна — готується до урологічної процедури — отримав трансплантат нирки — має нейтропенію	— Отримання рутинних культур у асимптомних пацієнтів не рекомендується — Антибіотики не знижують безсимптомну бактеріурію (частоту) і не запобігають розвитку ІСШ — Безсимптомна бактеріурія спостерігається в 1–5 % жінок в пременопаузі, 3–9 % жінок у постменопаузі, 40–50 % тривало лікованих пацієнтів та 9–27 % жінок з діабетом
Гострий цистит	Ознаки і симптоми (у тому числі дизурія, ургентність, полакіурія, біль над лоном) ТА піурія (> 10 лейкоцитів у п/зору) ТА позитивної культури $\geq 100\,000$ КУО/мл — Неускладнений: жінки, відсутність урологічних аномалій, каменів і катетера — Ускладнений: чоловіки, можливі камені, урологічні аномалії, вагітність	Неускладнений: — Нітрофурантоїн (Macrobid®) 100 мг <i>per os</i> двічі на добу протягом 5 днів (НЕ застосовують у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв) АБО — Цефалексин 500 мг <i>per os</i> кожні 6 годин протягом 5 днів АБО — Цефподоксим 100 мг <i>per os</i> кожні 12 годин протягом 5 днів АБО — Цефдинір 300 мг <i>per os</i> кожні 12 годин протягом 5 днів АБО — ТМТ/СМК (960) <i>per os</i> кожні 12 годин протягом 3 днів АБО — В/в опція: цефазолін 1 г в/в кожні 8 годин протягом 3 днів Ускладнений: — Такі ж режими, як при неускладненому, але тривалістю 7–14 діб	— ІСШ у чоловіків традиційно розглядаються як ускладнені. ІСШ у чоловіків за відсутності обструктивної патології (у тому числі ДГПЗ, камені, стриктури) є рідкісними. Будь ласка, критично оцініть ваш діагноз ІСШ у чоловіків. — Пероральна терапія повинна призначатись у переважній більшості випадків, окрім випадків її непереносимості — Якщо емпірично використовуються в/в бета-лактами протягом 3 діб, ніякої додаткової терапії не потрібно для неускладненого циститу — Пероральний фосфоміцин може бути використаний у разі очікуваних мультирезистентних грамотригативних мікроорганізмів (чутливість треба замовляти)
Гострий пієлонефрит	Ознаки і симптоми (у тому числі лихоманка, біль у боці) ТА піурія ТА позитивна культура сечі $\geq 100\,000$ КУО/мл Багато пацієнтів будуть мати інші ознаки ураження верхніх сечових шляхів (у тому числі лейкоцитоз, лейкоцитарні циліндри або візуалізаційні ознаки)	— Цефтріаксон 1 г в/в один раз на добу АБО — Ентрапенем 1 г 1 раз на добу (в анамнезі бета-лактамазпродукуючих бактерій) АБО — При алергії на пеніциліни: азтреонам 1 г в/в кожні 8 годин АБО гентаміцин (окремо див. дози на стор. 147) — Тривалість 7–14 днів Госпіталізовані понад 48 годин — Цефепім 1 г в/в кожні 8 годин АБО — При алергії на пеніцилін: азтреонам 1 г в/в кожні 8 годин АБО гентаміцин (окремо див. дози на стор. 147) — Тривалість: 7–14 діб	— Застосування ступінчастого переходу на пероральну терапію проводиться за наявності чутливості збудника — Тривалість емпіричної в/в терапії повинна бути зарахована в загальну тривалість лікування Пероральна ступінчаста терапія при чутливості збудника: — Ципрофлоксацин 500 мг <i>per os</i> кожні 12 годин 7 днів — ТМП/СМК 960 <i>per os</i> кожні 12 годин 7–10 днів — Цефподоксим 400 мг <i>per os</i> кожні 12 годин 14 днів — Фосфоміцин перорально може бути використаний у разі очікуваних мультирезистентних грамотригативних організмів (чутливість треба замовляти), консультуйтеся з фармацевтом із приводу дози
Уросепсис	Синдром системної запальної реакції із сечовим джерелом інфекції	— Цефепім 1 г в/в кожні 8 годин АБО — При алергії на пеніцилін: азтреонам 1 г в/в кожні 8 годин \pm гентаміцин (окремо див. дози на стор. 147) — Тривалість: 7–10 діб	— Пероральний ципрофлоксацин або ТМП/СМК має відмінну біодоступність і повинен використовуватись в ступінчастій терапії, якщо збудник до нього чутливий — Пероральні бета-лактами не повинні використовуватись для лікування бактеріємії з причини невідповідних концентрацій у крові — Тривалість емпіричної в/в терапії повинна зараховуватись у загальну тривалість лікування

ніякого лікування. Якщо піурія зберігається, розгляньте інші причини (наприклад, інтерстиціальний нефрит або цистит, особливі організми).

— Подальше спостереження за культурою сечі або АС необхідні тільки за наявності поточних симптомів. Вони не повинні виконуватись у плановому порядку для моніторингу реакції на терапію.

— Див. стор 114 для обговорення варіантів лікування ванкоміцинрезистентних збудників і ниркової концентрації антибіотиків.

Діагноз

Збір проб: проба сечі повинна відбиратись з порту катетера із використанням асептичної техніки, а НЕ з мішка для збору сечі. У пацієнтів з довгостроковими катетерами (≥ 2 тижні) замініть катетер перед збором зразка. Сеча повинна бути зібрана, перш ніж розпочато прийом антибіотиків.

Симптоми: у пацієнтів з катетером зазвичай відсутні типові симптоми ІСШ. Симптоми, притаманні катетер-асоційованій ІСШ, включають:

- нову лихоманку або озноб за відсутності інших джерел
- нові епізоди втоми, нездужання, млявості, які не мають інших джерел

usually requires no treatment. If pyuria persists consider other causes (e.g. interstitial nephritis or cystitis, fastidious organisms).

— Follow-up urine cultures or U/A are only warranted for ongoing symptoms. They should NOT be acquired routinely to monitor response to therapy.

— See p. 114 for discussion of treatment options for VRE and renal concentrations of antibiotics.

Diagnosis

Specimen collection: The urine sample should be drawn from the catheter port using aseptic technique, NOT from the urine collection bag. In patients with long term catheters (≥ 2 weeks), replace the catheter before collecting a specimen. Urine should be collected before antibiotics are started.

Symptoms: Catheterized patients usually lack typical UTI symptoms. Symptoms compatible with CA-UTI include:

- New fever or rigors with no other source
- New onset delirium, malaise, lethargy with no other source

Management of patients WITH a urinary catheter

Category	Definition	Empiric treatment
Asymptomatic bacteriuria	Positive urine culture ≥ 100,000 CFU/mL with no signs or symptoms of infection NOTE: obtaining routine cultures in asymptomatic patients is not recommended	Remove the catheter No treatment unless the patient is: — Pregnant — About to undergo a urologic procedure — Post renal transplant — Neutropenic Antibiotics do not decrease asymptomatic bacteriuria or prevent subsequent development of UTI
Catheter-associated UTI (CA-UTI)	Signs and symptoms (fever with no other source is the most common; patients may also have suprapubic or flank pain) AND pyuria (> 10 WBC/hpf) AND positive urine culture ≥ 1,000 CFU/mL (see information below regarding significant colony counts)	— Remove catheter when possible
		Patient stable with no evidence of upper tract disease: — If catheter removed, consider observation alone OR — Ertapenem IgIV Q24H OR — Ceftriaxone IgIV Q24H OR — Ciprofloxacin 500 mg PO BID or 400 mg IV Q12H (avoid in pregnancy and in patients with prior exposure to quinolones) — Duration: see below
		Patient severely ill, with evidence of upper tract disease, or hospitalized > 48 H: — Cefepime IgIV Q8H OR — PCN allergy: Aztreonam IgIV Q8H — Duration: see below
Urosepsis in a patient with nephrostomy tubes	SIRS with urinary source and nephrostomy tubes	— Piperacillin/tazobactam 3.375 mg IV Q6H If prior urine culture data are available, tailor therapy based on those results

— підвищену чутливість костовертебрального кута, біль у боці, тазовий дискомфорт

— гостру гематурію

Інтерпретація аналізів сечі і посіву сечі

— *Піурія*: за наявності катетера піурія ніяк не корелює з наявністю симптоматичної катетер-асоційованої ІСШ і повинна тлумачитися на підставі клінічного сценарію. Відсутність піурії передбачає альтернативний діагноз.

— Позитивний посів сечі: ≥ 1000 колоній.

Тривалість

Тривалість лікування катетер-асоційованої ІСШ вивчена мало, і оптимальна тривалість лікування невідома.

— 7 днів, якщо швидко зникають симптоми.

— 10–14 днів, якщо має місце затримка відповіді.

— 3 дні, якщо катетер вилучений у пацієнтки жіночої статі < 65 років з інфекцією нижніх сечових шляхів.

Примітки з лікування

— За можливістю вилучайте катетер.

— Замінюйте катетери, які були встановлені (≥ 2 тижні тому, якщо немає інших міркувань).

— Профілактичне застосування антибіотиків у момент видалення катетера або його заміни НЕ рекомен-

— CVA tenderness, flank pain, pelvic discomfort
— Acute hematuria

Interpretation of the urinalysis and urine culture

— *Pyuria*: In the presence of a catheter, pyuria does not correlate with the presence of symptomatic CA-UTI and must be interpreted based on the clinical scenario. The absence of pyuria suggests an alternative diagnosis.

— Positive urine culture: $\geq 1,000$ colonies.

Duration

The duration of treatment has not been well studied for CA-UTI and optimal duration is not known.

— 7 days if prompt resolution of symptoms.

— 10–14 days if delayed response.

— 3 days if catheter removed in female patient ≤ 65 years with lower tract infection.

Treatment notes

— Remove the catheter whenever possible

— Replace catheters that have been in ≥ 2 weeks if still indicated

— Prophylactic antibiotics at the time of catheter removal or replacement are NOT re-

Менеджмент пацієнтів із сечовим катетером

Категорія	Визначення	Емпіричне лікування
Безсимптомна бактеріурія	Позитивна культура сечі з $\geq 100\,000$ КУО/мл за відсутності ознак або симптомів інфекції Примітка: отримання рутинним шляхом культур у безсимптомних пацієнтів не рекомендується	Видаліть катетер Лікування не проводиться, доки пацієнт: — вагітна — готується до урологічної процедури — отримав трансплантат нирки — має нейтропенію Антибіотики не знижують безсимптомну бактеріурію (частоту) і не запобігають розвитку ІСШ
Катетер-асоційована ІСШ	Ознаки і симптоми (лихоманка із відсутніми іншими причинами; пацієнти також можуть відчувати біль над лоном або в попереку) ТА піурія (> 10 лейкоцитів у полі зору) ТА позитивна культура сечі ≥ 1000 КУО/мл (дивись інформацію нижче про діагностичне значення кількості колоній)	— Видаліть катетер, як тільки це можливо
		Стабільний пацієнт без ознак інфекції верхніх сечових шляхів: — Якщо катетер видалений, розгляньте тактику спостереження АБО — Ертапенем 1 г в/в один раз на добу АБО — Цефтріаксон 1 г в/в один раз на добу АБО — Ципрофлоксацин 500 мг <i>per os</i> двічі на добу або 400 мг в/в кожні 12 годин (не використовуйте у вагітних і пацієнтів, які раніше приймали фторхінолони) — Тривалість: див. нижче
Уросепсис у пацієнта з нефростомною трубкою	Синдром системної запальної відповіді із сечовим вогнищем і нефростомною трубкою	Тяжкі пацієнти, з доведеною інфекцією верхніх сечових шляхів або госпіталізовані > 48 годин: — Цефепім 1 г в/в кожні 8 годин АБО — При алергії на пеніцилін: азтреонам 1 г в/в кожні 8 годин — Тривалість: див. нижче
		— Піперацилін/тазобактам 3,375 мг в/в кожні 6 годин Якщо доступна попередня культура, адаптуйте терапію до її результатів

дується у зв'язку з низькою частотою ускладнень і можливим розвитком резистентності.

Промивання катетера не повинно виконуватись на регулярній основі

Лікування ентерококів

— Майже всі ізоляти *E.faecalis* чутливі до амоксициліну в дозі 500 мг *per os* тричі на добу або ампіциліну 1 г в/в кожні 6 годин і повинні лікуватися цими препаратами. Для пацієнтів з алергією на пеніцилін: нітрофурантоїн (Macrobid®) 100 мг *per os* кожні 12 годин (не використовувати в пацієнтів з CrCl < 50 мл/хв).

— *E.faecium* (часто ванкомицин-резистентна).

— Нітрофурантоїн (Macrobid®) 100 мг кожні 12 годин *per os*, якщо чутливий (не використовувати у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв).

— Тетрациклін 500 мг *per os* кожні 6 годин якщо чутливий.

— Фосфоміцин 3 г *per os* одноразово (якщо жіночої статі і без катетера або катетер видалений; замовте аналіз на чутливість).

— Лінезолід 600 мг *per os* двічі на добу АБО або фосфоміцин 3 г *per os* кожні 2–3 дні (максимум 21 день) при ускладнених ІСШ або в разі, якщо катетер не може бути видалений.

Ниркова екскреція/концентрація деяких антибіотиків:

— **добра (≥ 60 %):** аміноглікозиди, амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, фосфоміцин, цефазолін, цефепім, цефелексин, ципрофлоксацин, колістин, ертапенем, триметоприм/сульфаметоксазол, ванкомицин, амфотерицин В, флуконазол, флуцитозин;

— **варіабельна (30–60 %):** цефподоксим, лінезолід (30 %), доксициклін (29–55 %), цефтріаксон, тетрациклін (~60 %);

— **низька (< 30 %):** азитроміцин, кліндаміцин, моксифлоксацин, оксацилін, тигециклін, мікафунгін, позаконазол, вориконазол.

Переклад:

проф. Д. Іванов, к.м.н. М. Іванова

Редактор:

акад. НАМН України проф. Л.А. Пиріг

commended due to low incidence of complications and concern for development of resistance.

Catheter irrigation should not be used routinely

Treatment of Enterococci

— Almost all *E.faecalis* isolates are susceptible to Amoxicillin 500 mg PO TID OR Ampicillin 1 g IV Q6H and should be treated with these agents. For patients with PCN allergy: Nitrofurantoin (Macrobid®) 100 mg PO Q12H (do NOT use in patients with CrCl < 50 ml/min).

— *E.faecium* (often Vancomycin resistant).

— Nitrofurantoin (Macrobid®) 100 mg PO Q12H if susceptible (do NOT use in patients with CrCl < 50 mL/min).

— Tetracycline 500 mg PO Q6H if susceptible

— Fosfomycin 3gPO once (if female without catheter or catheter is removed; ask the micro lab for susceptibility)

Linezolid 600 mg PO BID OR Fosfomycin 3gPO every 2–3 days (max 21 days) if complicated UTI or catheter can not be removed

Renal excretion/concentration of selected antibiotics:

— **Good (≥ 60 %):** aminoglycosides, Amoxicillin, Amoxicillin/clavulanate, Fosfomycin, Cefazolin, Cefepime, Cephalexin, Ciprofloxacin, Colistin, Ertapenem, Trimethoprim/sulfamethoxazole, Vancomycin, Amphotericin B, Fluconazole, Flucytosine;

— **Variable (30–60 %):** Cefpodoxime, Linezolid (30%), Doxycycline (29–55 %), Ceftriaxone, Tetracycline (~60 %);

— **Poor (< 30 %):** Azithromycin, Clindamycin, Moxifloxacin, Oxacillin, Tigecycline, Micafungin, Posaconazole, Voriconazole.

References:

Pyuria and urinary catheters: Arch Int Med 2000; 160(5): 673-77.

IDSA Guidelines for treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and pyelonephritis in women: Clin Infect Dis 1999; 29: 745.

IDSA Guidelines for treatment of CA-UTI: Clin Infect Dis 2010; 50: 625-63.



ПОЛОЖЕННЯ ДЛЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ І НЕФРОЛОГІЇ

ЄВРОПЕЙСЬКА АСОЦІАЦІЯ УРОЛОГІВ УРОЛОГІЧНІ ІНФЕКЦІЇ, 2016

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY UROLOGICAL INFECTIONS, 2016

Резюме змін

Настанови 2016 року з урологічних інфекцій складаються із завершених розділів абсолютно нової редакції з урологічних інфекцій, сформульованих згідно з новим положенням методики Європейської асоціації урологів. Відповідні розділи будуть додані протягом найближчих трьох років, щоб висвітлити ключові клінічні питання.

R. Pickard (Chair), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen, G. Bonkat, F. Bruyère, M. Çek, M. Grabe, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt (Guidelines Associates), T. Cai, B. Köves, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay

4. Виявлення бактеріурії перед урологічними процедурами

4.4. Рекомендації для виявлення бактеріурії до урологічної процедури

Рекомендація	LE	GR
Посів сечі є рекомендованим методом для визначення наявності або відсутності клінічно значимої бактеріурії в пацієнтів, яким планується проведення урологічних втручань	3	B

Summary of changes

The 2016 Urological Infections Guidelines consists of the first completed sections of an entirely new Urological Infections Guideline formulated following new EAU guideline production methodology. Subsequent sections will be added over the next three years to cover the key clinical questions.

R. Pickard (Chair), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen, G. Bonkat, F. Bruyère, M. Çek, M. Grabe, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt (Guidelines Associates), T. Cai, B. Köves, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay

4. Detection of bacteriuria prior to urological procedures

4.4. Recommendation for the detection of bacteriuria prior to urological procedures

Рекомендація	LE	GR
Laboratory urine culture is the recommended method to determine the presence or absence of clinically significant bacteriuria in patients prior to undergoing urological interventions.	3	B

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова ■

УДК 616.61-036.12-07-084-008(006.2)

РАБОЧАЯ ГРУППА ЧЛЕНОВ АССОЦИАЦИИ НЕФРОЛОГОВ РОССИИ

РУКОВОДИТЕЛИ ГРУППЫ

СМИРНОВ А.В., директор Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

ДОБРОНРАВОВ В.А., заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

ЧЛЕНЫ ГРУППЫ

РУМЯНЦЕВ А.Ш., профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н.

ШИЛОВ Е.М., заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист, нефролог Министерства здравоохранения России, д.м.н., профессор

ВАТАЗИН А.В., руководитель отдела оперативной нефрологии и хирургической гемокоррекции Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор

КАЮКОВ И.Г., заведующий лабораторией клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

КУЧЕР А.Г., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.

ЕСАЯН А.М., заведующий кафедрой нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ (2015 г.)» Часть I

Резюме. Рассмотрены основные проблемы острого повреждения почек (ОПП). Обоснована необходимость внедрения концепции ОПП в практику отечественного здравоохранения. Даны конкретные рекомендации по диагностике, мониторингу, профилактике и терапии этого опасного состояния.

Список сокращений

АВ — атриовентрикулярная (блокада, проводимость)

АД — артериальное давление

АДГ — антидиуретический гормон

АИК — аппарат искусственного кровообращения

АКШ — аортокоронарное шунтирование

АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (аутоантитела к цитоплазме нейтрофилов)

АТ II — ангиотензин II

АФС — антифосфолипидный синдром

АЦЦ — N-ацетилцистеин

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

БКК — блокаторы кальциевых каналов

БПНС — быстро прогрессирующий нефритический синдром

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II

БЭН — белково-энергетическая недостаточность

ВПВ — верхняя полая вена

ГБМ — гломерулярная базальная мембрана

ГД — гемодиализ

ГДФ — гемодиализация

ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ГМК — гладкомышечные клетки

ГН — гломерулонефрит

ГРС — гепаторенальный синдром

ГУС — гемолитико-уремический синдром

- ГЭК — гидроксиэтилкрахмалы
 ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии
 ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах
 ДИ — доверительный интервал
 ДК — дендритные клетки
 ДПП — давление в правом предсердии
 ЗПТ — заместительная почечная терапия
 иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 ИРП — ишемическое реперфузионное повреждение
 ИТН — ишемический тубулярный некроз
 ИФА — иммуноферментный анализ
 ИХА — иммунохроматографический анализ
 КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое повреждение почек
 КИУП — контраст-интенсифицированная ультрасонография почек
 ККОС — клубочково-канальцевая обратная связь
 КОС — кислотно-основное состояние
 КРС — кардиоренальный синдром
 КТ — компьютерная томография
 КФ — клубочковая фильтрация
 КФО — комплексное функциональное обследование почек
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 ЛПС — липополисахариды
 ММ — молекулярная масса
 МО — мочевая обструкция
 МОД — минутный объем дыхания
 МПГН — мембрано-пролиферативный гломерулонефрит
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МТ — масса тела
 ННА — ненаркотические анальгетики
 НПВ — нижняя полая вена
 НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
 НПЗТ — непрерывная почечная заместительная терапия
 ОБП — острая болезнь почек
 ОГПС — острый гем-пигментный синдром
 ОИН — острый интерстициальный нефрит
 ОИТН — острый ишемический тубулярный некроз
 ОКН — острый кортикальный некроз
 ОКРС — острый кардиоренальный синдром
 ОМ — объем мочи
 ОНС — острый нефритический синдром
 ОПН — острая почечная недостаточность
 ОПП — острое повреждение почек
 ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
 ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
 оРТПХ — острая реакция трансплантата против хозяина
 ОСН — острая сердечная недостаточность
 ОТИН — острый тубулоинтерстициальный нефрит
 ОТИНС — тубулоинтерстициальный нефритический синдром
 ОТН — острый тубулярный некроз
 ОТТН — острый токсический тубулярный некроз
 ОЦК — объем циркулирующей крови
 ОЦП — объем циркулирующей плазмы
 п/ж — подкожно-жировая (клетчатка)
 ПД — перитонеальный диализ
 ПДКВ — положительное давление в конце выдоха
 ПМЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты
 ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия
 ПОЛ — перекисное окисление липидов
 ПОПП — преренальное острое повреждение почек
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РАС — ренин-ангиотензиновая система
 РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых
 РКИ — рандомизированное клиническое исследование
 РКС — рентгеноконтрастные средства
 РМА — реакция микроагглютинации
 РСК — реакция связывания комплемента
 РТ — рост
 РТПО — реакция трансплантата против опухоли
 РТПХ — реакция трансплантата против хозяина
 СВ — сердечный выброс
 СД — сахарный диабет
 СЗП — свежемороженая плазма
 СИАГ — синдром интраабдоминальной гипертензии
 СИИ — строгий ионный интервал
 СК — система комплемента
 СКВ — системная красная волчанка
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СЛОК — синдром лизиса опухолевых клеток
 СН — сердечная недостаточность
 СНС — симпатическая нервная система
 СОС — синдром обструкции синусоидов печени
 ССВО — синдром системного воспалительного ответа
 ССВР — синдром системной воспалительной реакции
 СХАЭ — синдром холестериновой атероэмболии
 ТБМ — тубулярная базальная мембрана
 ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит
 ТМА — тромботическая микроангиопатия
 ТПН — терминальная почечная недостаточность
 ТТН — токсический тубулярный некроз
 ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
 УФ — ультрафильтрация
 ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ФДЭ — фосфодиэстераза
 ФР — фактор риска
 ФЭНа — фракционная экскреция натрия
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ХКПС — хантавирусный кардиопульмональный синдром
 ХНТВ — хантавирусы
 ХНТВИ — хантавирусные инфекции
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЦВД — центральное венозное давление
 цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
 цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
 ЦМВ — цитомегаловирус
 ЦП — цирроз печени
 ЭК — эпителиальные клетки
 ЭКК — экстракорпоральный контур
 ЭН — эпидемическая нефропатия
 ЭПР — эндоплазматический ретикулум
 ЭЦО — эффективный циркулирующий объем
 ЮВД — югулярное венозное давление
 ЮГА — юкстагломерулярный аппарат
 АСТ — активированное время свертывания
 BNP — натрийуретический пептид В-типа
 Ccr — клиренс креатинина
 CIN — ингибиторы кальциневрина
 СРБ — С-реактивный белок
 HGF — фактор роста гепатоцитов
 HHV-6 — вирус герпеса шестого типа
 IGF — инсулиноподобный фактор роста
 IL — интерлейкины
 KIM — молекула почечного повреждения

NGAL — нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин
 PAF — фактор активации тромбоцитов
 ROS — реактивные радикалы кислорода
 Scr — концентрация креатинина в сыворотке крови
 TGF — трансформирующий фактор роста
 TLR — Toll-подобные рецепторы
 TNF — фактор некроза опухолей
 TNFR — рецептор фактора некроза опухоли
 VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций (в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO).

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); недифференцированный уровень (табл. 1). Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) — широко распространенное и чрезвычайно опасное состояние, которое, несмотря на совершенствование медицинских технологий, зачастую несвоевременно диагностируется и является причиной неблагоприятных исходов, в том числе летального.

ОПП — понятие, вошедшее в медицинский лексикон сравнительно недавно и повсеместно заме-

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1. Эксперты рекомендуют	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем, и лишь небольшая часть из них отвергла бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2. Эксперты полагают	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому больному необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
Уровень 3. Недифференцированный уровень (нет градации — Not Graded — NG)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основе рекомендации лежит здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике		

нившее известный термин «острая почечная недостаточность» (ОПН).

Данная замена обусловлена несколькими обстоятельствами, в том числе необходимостью унифицировать критерии диагностики и стратификации тяжести острого поражения/дисфункции почек. Например, только в англоязычной литературе фигурировало более 30 определений острой почечной недостаточности. Такая ситуация не позволяла дать даже минимально объективную оценку результатам исследований по эпидемиологии и изучению исходов этого состояния. В частности, заболеваемость ОПН, по данным ряда разработок, варьировала от 1 до 31 %, а летальность составляла от 19 до 83 % [Hoste E.A. и соавт., 2006].

Однако главным основанием для создания понятия ОПП послужило накопление сведений о том, что даже незначительное транзиторное нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr) ассоциируется с резким увеличением летальности. Такое повышение смертности наблюдается как в раннем, так и в отдаленном периодах. При этом летальный исход далеко не всегда определяется «почечными» причинами [Chertow G.M. и соавт., 2005]. Все это позволило предположить, что при определенных ситуациях активируется достаточно сложная система патогенетических связей, ведущая к повреждениям не только собственно почечной ткани, но и других органов и систем. Такие представления легли в основу концептуальной модели ОПП, которая при наличии этиологической причины и, возможно, предрасполагающих обстоятельств (факторов риска) предусматривает переход от «нормы» к возможному летальному исходу. Этот переход осуществляется через ряд этапов, многие из которых еще являются потенциально обратимыми. Иными словами, модель *отражает этапность формирования данного состояния в тесной связи с развитием различных внепочечных осложнений или проявлений ОПП (рис. 1)*. В этом смысле концепция ОПП тесно сближается с представлениями о ХБП [Murugan R., Kellum J.A., 2011].

Становление понятия ОПП и внедрение его в медицинскую практику прошло через ряд этапов. Первоначально группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative

(ADQI) была предпринята попытка унифицировать определение и стратификацию тяжести ОПН. Предложения ADQI по данному вопросу (система RIFLE) были представлены в 2002 г. Эта система базировалась на величинах диуреза, *Scr и клиренса креатинина (Scr)* и стратифицировала ОПН по тяжести на пять функциональных классов [Bouman C. и соавт., 2002].

Система критериев RIFLE неплохо зарекомендовала себя на практике, хотя бы в отношении предсказания исходов у пациентов с ОПН [Hoste E.A. и соавт., 2006]. Но оказалось, что эта система не лишена ряда недостатков. Например, много вопросов вызывало наличие в классификации классов R (риск) и E (терминальная почечная недостаточность). Очевидно, что риск развития какого-либо заболевания или патологического состояния — не само это состояние или заболевание. Не менее понятно, что ТПН (класс E) — исход ОПН, а никак не само ОПН. Эти и некоторые другие соображения побудили к поиску модификаций классификационных систем острой патологии почек.

Позже участниками группы ADQI, представителями трех нефрологических ассоциаций (ASN, ISN и NKF) и Европейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) на встрече в Виченце (Италия) в 2004 г. была предложена концепция «острого повреждения почек» (ОПП — acute kidney injury — AKI). При этом ОПП рассматривалось как более широкое понятие, чем собственно ОПН [Mehta R.L. и соавт., 2007]. Там же было создано сообщество экспертов различных специальностей Acute Kidney Injury Network (AKIN), которым надлежало проводить дальнейшую разработку проблемы ОПП.

Первые результаты деятельности группы AKIN были опубликованы в 2007 г., они коснулись вопросов уточнения диагностических критериев и стратификации тяжести ОПП (AKIN-критерии). AKIN-критерии предполагали стратификацию тяжести ОПП на три стадии в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови и объема мочи (диуреза). Величина СКФ (клиренс креатинина) из критериев диагностики и стратификации тяжести ОПП была исключена [Mehta R.L. и соавт., 2007].

Таблица 2. Предикторные уровни рекомендаций

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

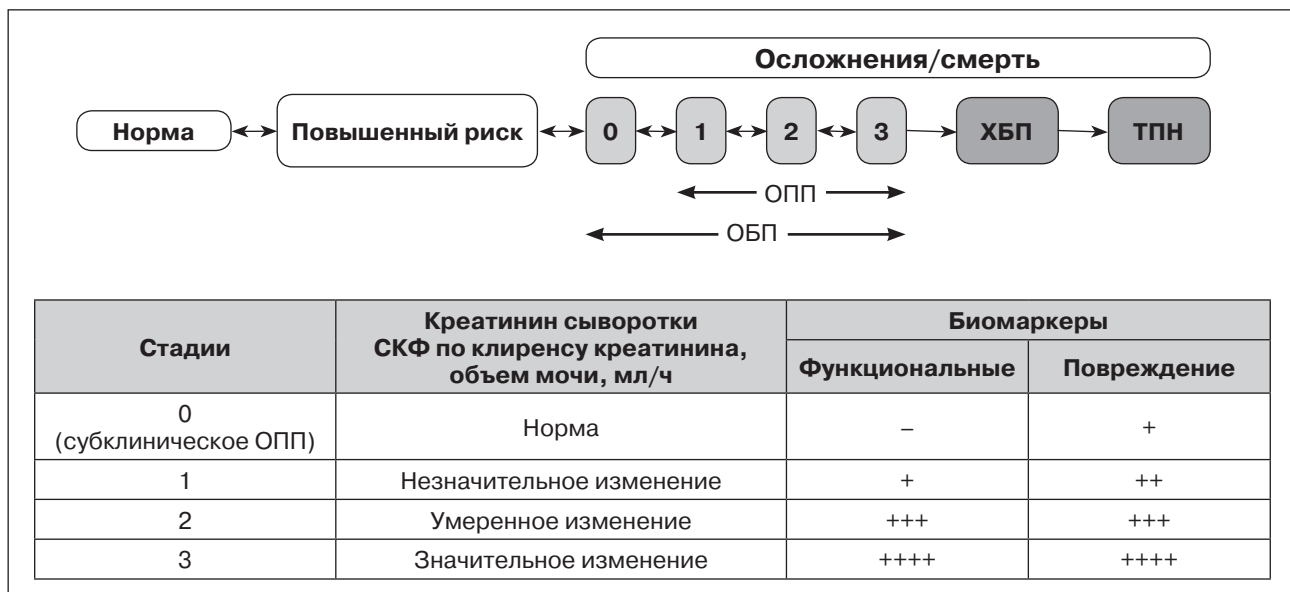


Рисунок 1. Концептуальная модель ОПП [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства]

Дальнейшее развитие концепции ОПП связано с деятельностью международной группы экспертов Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), которой были несколько модифицированы определение, критерии диагностики, стратификации тяжести ОПП и подготовлены подробные клинические рекомендации [KDIGO Clinical Practice Guideline... 2012]. Несмотря на имеющиеся недостатки, предложения KDIGO в настоящее время стали общепринятыми и в той или иной степени послужили основой для разработки целого ряда национальных рекомендаций, в том числе и представленных ниже.

Раздел I. Острое повреждение почек как важная медицинская и социальная проблема

Рекомендация 1.1

Внедрение концепции ОПП в практическую работу системы национального здравоохранения следует рассматривать как важный стратегический, междис-

циплинарный подход к снижению общей смертности, заболеваемости хронической болезнью почек и сердечно-сосудистой патологии, к увеличению продолжительности жизни населения, а также к уменьшению расходов на лечение осложнений острого нарушения функции почек и проведение заместительной почечной терапии (1А).

Комментарий

ОПП является полиэтиологическим состоянием. Оно может вызываться внешними воздействиями, которые накладываются на здоровые или больные почки, или быть связаны с первичным повреждением органа (подробнее см. **Рекомендацию 4.1**, табл. 4.1).

При этом этиологическая и эпидемиологическая структура ОПП может существенно различаться в зависимости от того, формируется оно на догоспитальном этапе (внебольничное ОПП) или развивается уже в стационаре (внутрибольничное ОПП). Усредненная оценка их частоты в процентном соотношении приведена в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Примерная частота встречаемости ОПП в клинике (%)

ОПП	Внебольничное	Внутрибольничное	ОПП в ОРИТ
Суммарная частота	≈ 10*	3–7	25–30
Преренальное ОПП и ишемический ОТН	70	39–50**	17–48***
Токсический ОТН	5	35	35,4
Острый интерстициальный нефрит	5	10	–
Гломерулярное ОПП	3	5	–
Постренальное ОПП	17	–	–

Примечания: * — в развивающихся странах частота внебольничного ОПП более 50 %; ** — около 10 % из общего числа — сепсис; *** — три главные причины: сепсис, гиповолемия и гипотония, хирургические вмешательства; ОТН — острый тубулярный некроз; ОПП — острое повреждение почек; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства].

Более точные сведения об этиологической структуре внутрибольничного ОПП можно получить из недавно опубликованной работы X. Zeng и соавт. [2014] (табл. 1.2).

В любом случае эти данные свидетельствуют о том, что с ОПП может встретиться врач практически любой специальности, и подчеркивают мультидисциплинарность этой проблемы.

По суммарным данным, заболеваемость ОПП варьирует от 140 до 2880 случаев на миллион населения в год. При этом отмечается нарастание заболеваемости на 400 % с 1988 по 2002 г. [Case J. и соавт., 2013]. По сообщению другой группы авторов, общая частота новых случаев ОПП за период с 1996 по новым случаям ОПП на 100000 населения, а число больных

с ОПП, требующих заместительной почечной терапии (ЗПТ), возросло за тот же период с 19,5 до 29,6 на 100000 населения [Hsu C.Y. и соавт., 2007].

Интегрированные результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что заболеваемость ОПП в общей популяции достигает 0,25 %, что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда [Piscinni P. и соавт., 2011].

Распространенность ОПП также достаточно высока. Если принять во внимание только случаи, потребовавшие проведения гемодиализа, то, по имеющимся оценкам, она составляет от 183 до 295 пациентов на миллион населения в год (табл. 1.3).

Исходы ОПП остаются неудовлетворительными. Несмотря на успехи в развитии медицинских техноло-

Таблица 1.2. Частота внутрибольничного ОПП у пациентов с различной патологией (адаптировано по Zeng X. и соавт., 2014)

Вид патологии	Число больных с данной патологией	Доля пациентов с ОПП, %*
Сепсис	1277	68,4
Пневмония	1566	52,5
Застойная сердечная недостаточность	2738	47,4
Острый инфаркт миокарда	1631	46,4
Хроническая болезнь почек	539	45,6
Лимфопролиферативные заболевания	758	33,6
Заболевания печени	647	33,1
Ревматические заболевания	866	21,5
Солидные злокачественные опухоли	7735	21,0
Гипертензивные состояния при беременности	946	6,1
Искусственная вентиляция легких	2989	63,9
Критические состояния	3277	60,3
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	1519	55,9
Кардиохирургические оперативные вмешательства	433	52,2
Оперативные вмешательства на сосудах	1243	50,0
Торакальные хирургические вмешательства	1418	47,3
Рентгеноконтрастные средства	2938	34,2
Абдоминальные хирургические вмешательства	2720	27,2
Акушерские процедуры	6777	1,0

Примечание: * — суммарно все стадии ОПП.

Таблица 1.3. Распространенность ОПП, потребовавшего ЗПТ, в общей популяции

Авторы	Страна, регион	Распространенность, пмн/г*
Hsu C.Y. и соавт., 2007	Северная Калифорния, США	295
Ali T. и соавт., 2007	Grampian, Шотландия	183
Metcalfe W. и соавт., 2002	Grampian, Highland, Tayside, Шотландия	203
Prescott G.J. и соавт., 2007	Шотландия	286
Liano F., Pascual J., 1996	Испания	209

Примечание: * — пациентов на миллион населения в год [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства].

гий, летальность при данном состоянии высока. В существенной мере она зависит от этиологии ОПП (табл. 1.4).

При этом смертность от ОПП превышает суммарную смертность от рака молочной железы, рака простаты, сердечной недостаточности и диабета [Lewington A.J.P. и соавт., 2013].

Неблагоприятные исходы ОПП не исчерпываются высокой смертностью. ОПП является важной причиной развития ХБП. Данные эпидемиологических, проспективных исследований последних лет свидетельствуют о том, что пациенты, которые изначально имели нормальную функцию почек и перенесли ОПП, после которого функция почек восстановилась до базальных значений, имеют более высокий риск развития ХБП. У 15 % из общего числа данных пациентов через 2,5 года формируется стойкая дисфункция почек на уровне ХБП 3-й ст. [Jones J. и соавт., 2012]. Примерно у 10 % детей, перенесших ОПП, через 1–3 года формируется ХБП [Mammen C. и соавт.,

2012]. Риск развития ХБП у пациентов, которые имели нормальную функцию почек до возникновения ОПП и в последующем восстановили ее до базальных значений в течение короткого периода (90 дней), особенно высок в первые 2–3 года [Bucaloiu I.D. и соавт., 2012; Jones J. и соавт., 2012]. Данные метаанализа свидетельствуют, что после перенесенного ОПП относительный риск формирования ХБП или ГПН соответственно составляет 8,82 (95 % ДИ 3,05–25,48) и 3,10 (95 % ДИ 1,91–5,03) [Coca S.G. и соавт., 2012].

Этиологическая роль ОПП в развитии ХБП, очевидно, увеличивает и потребность в ЗПТ (табл. 1.5).

ОПП и кардиоваскулярные риски. Тесная взаимосвязь между состоянием функции почек и поражениями кардиоваскулярной системы в настоящее время считается аксиомой. При этом снижение СКФ является одной из важнейших детерминант сердечно-сосудистого риска. В свою очередь, патология кардиоваскулярной системы способствует развитию почечных поврежде-

Таблица 1.4. Смертность от ОПП, классифицированного по системам RIFLE или AKIN (адаптировано по Case J. и соавт., 2013)

Популяция пациентов	Смертность, % (дефиниция ОПП)	Источники	
Смешанная	7,1–72,6 (AKIN-AKIN)	Mandelbaum T. и соавт., 2011	Samimagham H.R. и соавт., 2011*
Сепсис	24,2–62,8 (RIFLE-RIFLE)	Bagshaw S.M. и соавт., 2008	Lerolle N. и соавт., 2006
Ожоги	7,6–34,4 (RIFLE-RIFLE)	Coca S.G. и соавт., 2007	Palmieri T. и соавт., 2010
Травма	8,2–16,7 (RIFLE-RIFLE)	Gomes E. и соавт., 2010*	Bagshaw S.M. и соавт., 2008
КИ-ОПП	18–31 (AKIN-RIFLE)	Lakhal K. и соавт., 2011*	Rashid A.H. и соавт., 2009*
Кардиохирургия	1,3–12,6 (RIFLE-RIFLE)	Englberger L. и соавт., 2011	Machado M.D.N. и соавт., 2011

Примечание: * — анализировали пациентов, находящихся в ОРИТ [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства].

Таблица 1.5. Потребность в постоянной заместительной терапии у пациентов, перенесших ОПП [по Murugan R., Kellum J.A., 2011; с изменениями]

Автор	Период исследования	Число обследованных больных	Доля (%) пациентов, требующих постоянной ЗПТ
Chertow G.M. и соавт., 1995	1991–1993	132	33
McCarthy J.T., 1996	1977–1979; 1991–1992	142	21
Korkeila M., 2000	1989–1990	3447	8
Morgera S. и соавт., 2002	1993–1998	979	10
Liaco F. и соавт., 1996	1977–1992	748	2
Palevsky P.M. и соавт., 2008	2003–2007	1124	24,6 % в течение 60 сут.
Bellomo R. и соавт., 2009	2005–2008	1508	5,4 % в течение 90 сут.
Van Berendoncks A.M. и соавт., 2010	2001–2004	595	10,3 % в течение 2 лет

[Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства].

ний (кардиоренальный континуум, острые и хронические кардиоренальные и ренокардиальные синдромы) [Смирнов А.В. и соавт., 2005; Ronco С. и соавт., 2008].

Хорошо известно, что различные острые сердечно-сосудистые проблемы могут стать причинами ОПП (острый кардиоренальный синдром тип 1) [Ronco С. и соавт., 2008]. С другой стороны, действующая классификация предполагает выделение острого ренокардиального синдрома (кардиоренальный синдром тип 3). В данном случае эпизод ОПП приводит к развитию острого повреждения/дисфункции сердечно-сосудистой системы [Ronco С. и соавт., 2008; Bagshaw S.M. и соавт., 2013]. Однако, как показали результаты недавнего исследования, выполненного на Тайване, перенесение ОПП, потребовавшего ЗПТ с полным восстановлением функции почек, в отдаленном периоде ассоциируется с большей вероятностью появления коронарной патологии и величинной кардиоваскулярной летальности по сравнению с пациентами без ОПП [Wu V.C. и соавт., 2014]. Эти данные дают основания выделять таких больных в группу повышенного кардиоваскулярного риска.

Сам факт перенесения ОПП определяет не только плохой прогноз, но и связан с существенными дополнительными расходами. Так, уже в 2000 г. затраты на одного выжившего с ОПП в течение 6-месячного срока достигли 80 000 долл. [Korkeila M. и соавт., 2000]. К 2005 г. общие расходы на госпитальное лечение ОПП достигли 9 млрд долл. [Chertow G.M. и соавт. 2005].

Приведенные выше данные диктуют необходимость, во-первых, организации динамического (диспансерного) наблюдения, во-вторых, осуществления комплекса мероприятий по нефропротекции и, в-третьих, понимания проблемы организаторами здравоохранения при проспективном планировании потребности в ЗПТ.

Раздел II. Определение и классификация острого повреждения почек

Рекомендация 2.1

Под ОПП следует понимать быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов (NG).

Комментарий

В патогенетическом плане ОПП следует рассматривать как совокупность механизмов, связанных с повреждением различных компартментов почки и приводящих к дисфункции органа, в первую очередь в результате нарушения процессов клубочковой фильтрации и экскреции, с последующими нарушениями системного гомеостаза.

Отдельную проблему представляют сроки появления дисфункции почек после неблагоприятного воздействия или развития острого заболевания (в том числе заболевания почек). Чисто условно было принято, что появление острой дисфункции почек должно происходить в срок до семи суток от момента ин-

дукции. Однако в конкретной клинической ситуации данный срок может существенно изменяться. Решение данного вопроса должно приниматься индивидуально в каждом отдельном случае.

Существенно подчеркнуть, что приведенное выше определение ОПП, полностью соответствующее принципам действующих на сегодняшний день международных рекомендаций, является скорее функциональным. При этом и определение, и классификационные системы KDIGO, RIFLE и AKIN, по сути, ориентированы на больных с острыми вторичными повреждениями почек, но не охватывают случаи ОПП на фоне их первичных паренхиматозных заболеваний, что противоречит самой концепции ОПП, которое исходно рассматривалось как более широкое понятие, чем привычное ОПН. Например, S.S. Waikar и соавт. [2008] отметили, что «снижение СКФ не всегда наблюдается даже в случаях *тяжелого паренхиматозного повреждения почек*, что, например, может иметь место при волчаночном нефрите». В то же время «редукция СКФ может встречаться в ситуациях без явной [почечной] патологии, в частности, при некоторых вариантах «преренальной азотемии». Отсюда следует, что замена привычного термина ОПН на ОПП может не иметь существенного смысла, поскольку диагностические критерии AKIN или KDIGO построены сугубо на функциональных параметрах». С этим трудно не согласиться. Например, при целом ряде паренхиматозных заболеваний почек (острый постстрептококковый гломерулонефрит, острый интерстициальный нефрит) острый процесс может захватить орган, привести к появлению признаков повреждения (например, микроальбуминурии, протеинурии, гематурии), но не сказаться существенно на состоянии функции, особенно если оценивать ее по таким довольно грубым критериям, как диурез или *Scr*. В дальнейшем этот процесс может более или менее успешно разрешиться. Очевидно, что в данной ситуации нельзя утверждать, что здесь нет острого повреждения почек. В то же время с действующих позиций оно диагностировано не будет. Мимо этой проблемы не прошли и эксперты KDIGO, обратив внимание на то, что встречаются ситуации, которые не соответствуют критериям ни ХБП, ни ОПП. Поэтому эксперты KDIGO предложили определение «острой болезни почек (ОБП) — острого почечного расстройства» [acute kidney diseases and disorders (AKD)] (табл. 2.1). Если принять, что диагноз ОБП, в том числе, может быть обоснован только на наличии маркеров структурного повреждения (без изменений *Scr* или СКФ), то концепция острой патологии почек обретает необходимую стройность. При этом ОПП является составной частью ОБП. К случаям неизвестной болезни почек (НБП) следует относить ситуации с нарастанием *Scr* в течение 7 сут. менее чем в 1,5 раза от базального при неопределенности нозологических признаков почечной патологии.

ОБП пока не является общепринятым понятием и на сегодняшний день не должно фигурировать в диагнозе.

Таблица 2.1. Критерии ОПП, ОБП, ХБП и НБП в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012

Состояние	Функциональные критерии	Маркеры структурного повреждения
ОПП	ОПП или СКФ менее 60 мл/мин < 3 мес. при снижении СКФ до не менее 35 % от базального уровня или повышение Scr не менее 50 % в течение до 3 мес.	Панель маркеров структурного повреждения не разработана
ОБП	Наличие ОПП или СКФ менее 60 мл/мин < 3 мес. при снижении СКФ до не менее 35 % от базального уровня или повышение Scr не менее 50 % в течение до 3 мес.	Персистирование маркеров структурного повреждения до 3 мес.
ХБП	СКФ < 60 мл/мин в течение более 3 мес.	Персистирование маркеров структурного повреждения более 3 мес.
НБП	СКФ не менее 60 мл/мин; нарастание Scr в течение 7 последовательных суток менее чем в 1,5 раза от базального уровня	Маркеры структурного повреждения отсутствуют

Рекомендация 2.2

В практической деятельности ОПП следует определять в соответствии с рекомендациями KDIGO как наличие как минимум одного из следующих критериев:

— нарастание Scr $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч,

или

— нарастание Scr $\geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток,

или

— объем мочи < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч.

Рекомендация 2.3

В клинической практике ОПП следует стратифицировать по тяжести согласно следующим критериям KDIGO (NG).

Комментарий

Как следует из приведенного выше, выявление и стратификация тяжести ОПП базируется на использовании двух диагностических тестов — концентрации креатинина в сыворотке крови и объеме мочи. Такой выбор был обусловлен повсеместной распространенностью и доступностью данных параметров. Однако необходимо иметь в виду, что оба эти теста не идеальны.

Предполагается, что концентрация креатинина в сыворотке крови обратно связана с величиной скорости клубочковой фильтрации, и рост Scr должен строго соответствовать снижению СКФ. Тем не менее давно известно, что креатинин экскретируется не только за счет гломерулярной фильтрации, но и путем канальцевой секреции. Предсказать вклад секреции в выведение креатинина у конкретного ин-

дивидуума, особенно страдающего тяжелой патологией почек, невозможно. Кроме того, концентрация креатинина в сыворотке крови подвержена влиянию целого ряда факторов, не имеющих прямого отношения к состоянию функции почек (табл. 2.3).

Концентрация креатинина в сыворотке крови является малочувствительным индексом. Отчетливое нарастание уровня сывороточного креатинина происходит тогда, когда глобальная функциональная способность почек уменьшается примерно вдвое [Mertensson J. и соавт., 2012; Slocum J.L. и соавт., 2012]. Кроме того, особенности кинетики креатинина в организме таковы, что рост его концентрации существенно (более чем на сутки) запаздывает вслед за внезапным снижением СКФ. При этом наиболее медленный рост Scr (во всяком случае, в относительном выражении) происходит у пациентов с исходно сниженной функцией почек (исходно низкой СКФ), что может создать проблемы в диагностике ОПП на ХБП или в дифференциальной диагностике ОПП и ХБП [Смирнов А.В. и соавт., 2009; Waikar S.S., Bonventre J.V., 2009].

Среди отмеченных выше принципов стратификации тяжести ОПП необходимо обратить внимание на базальный (исходный) уровень функции почек. В подавляющем большинстве случаев у пациентов с подозрением на ОПП исходные уровни Scr, ни СКФ не известны. В связи с этим составлена таблица, которая позволяет быстро сориентироваться в должных исходных величинах Scr (табл. 2.4). В качестве такого заданного уровня СКФ было принято ее значение 75 мл/мин [Vouman C. и соавт., 2002].

Таблица 2.2. Стадии ОПП (KDIGO Clinical Practice Guideline... 2012)

Стадия	Scr	Объем выделяемой мочи
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	< 0,5 мл/кг/ч за 6–12 часов
2	В 2,0–2,9 раза выше исходного	< 0,5 мл/кг/ч за ≥ 12 –24 часа
3	В 3,0 раза выше исходного, или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л), или начало ЗПТ, или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	< 0,3 мл/кг/ч за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов

Таблица 2.3. Факторы, не имеющие прямого отношения к состоянию функции почек, но влияющие на концентрацию креатинина в сыворотке крови

Снижение концентрации	Повышение концентрации
Низкая мышечная масса (в том числе пациенты с обширными ампутациями конечностей) Вегетарианская и малобелковая диеты Анемия 1-й и 2-й триместр беременности Гипергидратация Гипотиреоз Тетрапарез, парапарез Женский пол Принадлежность к белой и азиатской расе Лекарства (например, ацетилцистеин, кортикостероиды)	Высокая мышечная масса Высокобелковая диета Большая физическая нагрузка Возраст > 60 лет Акромегалия Сахарный диабет Инфекции Гипертиреоз Дегидратация Мужской пол Мышечная травма Лучевая болезнь Принадлежность к негроидной расе Лекарства (например, циметидин, триметоприм)*

Примечание: * — блокируют канальцевую секрецию креатинина.

Второй важнейший критерий диагностики и стратификации тяжести ОПП — диурез. При этом следует иметь в виду, что величина объема мочи (диурез) — интегральная, но малоспецифичная характеристика функционального состояния почек, поскольку зависит от целого ряда экстраренальных и ренальных факторов. При этом сами механизмы формирования окончательной величины объема мочи весьма различны [Murugan R., Kellum J.A., 2011. — http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kellum%20JA%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=21343898]. Однако если у взрослых людей диурез снижается ниже необходимого минимума, у пациента развивается олигурия (выделение за сутки менее 5 мл мочи/кг массы тела) [Vouman С. и соавт., 2002]. Появление олигурии является несомненным признаком тяжелого повреждения почек [Vouman С. и соавт., 2002]. Кроме того, при ОПП изменения объема мочи могут проявляться задолго до того, как отреагируют другие общепринятые маркеры ренальной дисфункции, например Scr [Bellomo R. и соавт., 2004].

Тем не менее, проводя критический анализ системы KDIGO, эксперты Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI, США) указали на низкую информативность критериев, основанных на уровне диуреза для диагностики и стратификации тяжести ОПП, по крайней мере для взрослых [Palevsky P.M. и соавт., 2013].

По-видимому, часть ограничений диагностических возможностей концентрации креатинина в сы-

воротке крови и объема при ОПП могут быть сняты при использовании так называемых «биомаркеров» ОПП (см. **Рекомендацию 3.1.1**).

Важным моментом является то, что ОПП — динамическое состояние, выраженность его в процессе мониторинга может меняться. Поэтому для правильной стратификации тяжести ОПП во внимание должны приниматься значения критериев, которые приводят к выбору наиболее выраженной стадии повреждения почек у конкретного пациента.

Раздел III. Диагностика и дифференциальная диагностика острого повреждения почек

Рекомендация 3.1

Для максимально ранней диагностики вероятной ОПП у лиц с факторами риска и ассоциированными состояниями необходим мониторинг как минимум следующих параметров: массы тела, темпа диуреза, креатинина, мочевины и электролитов сыворотки крови; результаты мониторингов должны быть зарегистрированы в медицинской документации и подвергаться постоянному анализу (NG).

Комментарий

Помимо уже упомянутых ограничений в оценке концентрации креатинина в сыворотке крови для диагностики и стратификации тяжести ОПП (см. комментарий к Рекомендациям 2.2–2.3), в плане мониторинга

Таблица 2.4. Оценка базальных значений Scr (мкмоль/л), соответствующих величинам СКФ 75 мл/мин/м²

Возраст, годы	Мужчины	Женщины
20–24	115	88
25–29	106	88
30–39	106	80
40–54	97	80
55–65	97	71
> 65	88	71

Примечание: приведены значения Scr только для лиц европеоидной расы.

конкретного пациента с ОПП заслуживает внимания еще один момент: влияние уровня гидратации на *Scr*. Показано, что у гипергидратированных пациентов уровень сывороточного креатинина может существенно уменьшаться, что, естественно, занижает и оценку тяжести ОПП. Выходом из этой ситуации может быть использование концентраций креатинина в сыворотке крови, скорректированных на баланс жидкости:

Корригированный $Scr = Scr \times \text{фактор коррекции}$.

Фактор коррекции = [масса тела при поступлении, кг $\times 0,6 + \Sigma$ (ежедневный кумулятивный баланс жидкости, л)] / масса тела при поступлении, кг $\times 0,6$.

При этом ежедневный кумулятивный баланс жидкости рассчитывается как сумма ежедневного баланса жидкости (поступление жидкости в сутки — минус выведение жидкости, без учета неощутимых потерь воды) [Macedo E. и соавт., 2010].

Возможно также, что проблему невысокой информативности критериев ОПП, основанных на величине объема мочи (см. комментарий к Рекомендациям 2.2–2.3), можно отчасти разрешить при мониторинге почасового (сбор мочи в специальные градуированные мочеиспускатели) или даже поминутного объема мочи в режиме онлайн. В настоящее время появились мониторы, включающие в себя блок с системой оптической регистрации скорости потока мочи с расчетом минутного объема в режиме онлайн (flow-sensing technology). При этом динамическая регистрация минутного диуреза позволяет оценить состояние почечного кровотока при гиповолемии на ранних стадиях ее развития еще до того момента, когда в организме активируются процессы нейрогуморальной регуляции. Понятно, что подобная регистрация минутного диуреза в первую очередь касается соматически тяжелых пациентов, находящихся в ОРИТ [Shamir M.Y. и соавт., 2011].

Рекомендация 3.1.1

Для прогнозирования развития ОПП у пациентов с наличием факторов риска, которым планируется проведение медицинской процедуры, потенциально способной спровоцировать развитие данного состояния (например, оперативное вмешательство, рентгеноконтрастное исследование и др.), целесообразны исследование базальных уровней биомаркеров повреждения почек и оценка динамики их концентрации после выполнения вмешательств (2С).

Комментарий

Возможно, что применение биомаркеров повреждения почечной ткани в диагностике ОПП, по примеру использования кардиоспецифических белков в неотложной кардиологии, позволит оценивать формирование патологического процесса в почках на более ранних стадиях его развития, а следовательно, существенно улучшить результаты терапии.

Биомаркер, по определению являющийся не обязательно участником, но обязательно свидетелем патологического процесса [Edelstein C.L., 2011], должен отражать течение патогенетических этапов развития

ОПП. Один из наиболее распространенных подходов к классификации — соотношение биомаркера с преимущественной локализацией повреждения определенного микроструктурного компартмента почки [Bonventre J.V. и соавт., 2010]. Другой подход основан на патофизиологическом принципе, когда определенные биомаркеры соотносятся с характером патологического процесса (табл. 3.1) [Tesch G.H., 2010]. Способность маркера отражать различные этапы течения ОПП предопределило их дифференциацию по клинической значимости [Noto A. и соавт., 2013]. Доказательная база в отношении предиктивной роли биомаркеров имеется для достаточно ограниченного числа молекул. К их числу могут быть отнесены маркеры почечной дисфункции, белки с повышенным синтезом при ОПП, низкомолекулярные белки мочи и внутриклеточные ферменты клеток тубулярного эпителия, которые составляют так называемую рабочую классификацию биомаркеров (табл. 3.1) [Geus H. и соавт., 2012].

NGAL — наиболее изученный биомаркер ОПП. Первые клинические исследования были выполнены у пациентов после кардиохирургических вмешательств в педиатрической практике. Была доказана роль данного маркера как чувствительного предиктора развития ОПП после оперативного вмешательства с применением АИК, а также после коронарографии. Менее очевидные результаты (чувствительность 38,1–50 %) были получены при обследовании взрослых пациентов, у которых, по всей вероятности, экспрессия NGAL изначально выше вследствие предшествующего поражения почек. По результатам метаанализа, проведенного в 2009 г., куда было включено 2538 пациентов из 19 исследований, выполненных в восьми странах, сделаны выводы о возможности использования уровня NGAL крови и мочи в качестве ранней диагностики ОПП, доказана высокая чувствительность (95 %) и специфичность (95 %), а также возможность с его помощью предсказывать необходимость проведения заместительной почечной терапии и оценивать относительный риск смертности.

В клинической практике следует иметь в виду ряд ограничений по возможности использования NGAL в диагностике ОПП. Доказано, что уровень сывороточного NGAL может повышаться при исходном наличии ХБП, артериальной гипертензии, инфекциях, анемии, гипоксии, злокачественных новообразованиях [Вельков В.В., 2011]. Кроме того, имеются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие зависимость экскреции NGAL с мочой от уровня протеинурии [Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. и соавт., 2013]. Последний факт особенно актуален при диагностике ОПП у пациентов с нефротическим синдромом, которые, как известно, изначально предрасположены к преренальному ОПП. При обследовании 79 пациентов с первичной гломерулярной патологией было показано, что протеинурия выше 3,5 г/сут достоверно повышает уровень экскреции NGAL с мочой [Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. и соавт., 2013]. В табл. 3.2 представлены статистические показате-

Таблица 3.1. Классификация биомаркеров острого повреждения почек

I. Топическая классификация	
1. Клубочек	Альбумин, цистатин С сыворотки, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин и др.
2. Проксимальный каналец	NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин С мочи, IL-18 и др.
3. Дистальный каналец	GST, NGAL
4. Собирательная трубка	Калибиндин D28
5. Петля Генле	Остеопонтин, NHE-3
II. Патофизиологическая классификация	
1. Биомаркеры функции почек	Креатинин, цистатин С сыворотки и др.
2. Биомаркеры оксидативного стресса	8(A2a)-изопростан, 4-OH-2-ноненал и др.
3. Биомаркеры структурного и клеточного повреждения: — подоцитов — тубулоинтерстиция — факторы экзосомальной транскрипции	Подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP АТФ3
4. Маркеры иммунного ответа	Иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента
5. Маркеры фиброза	TGF-β1, CTGF, Big-H3, Collagen type IV
6. Маркеры апоптоза	Аннексин-5
III. Клиническая классификация	
1. Маркер в качестве фактора риска развития ОПП	
2. Маркер, использующийся при скрининге ОПП	
3. Диагностический маркер, указывающий на патогенетический вариант ОПП	
4. Биомаркер, стратифицирующий тяжесть процесса	
5. Маркер с высокой предиктивной значимостью	
6. Маркер, характеризующий ответ на терапию	
IV. Рабочая классификация	
1. Белки, экспрессия которых повышается при ОПП	NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18
2. Функциональные маркеры	Цистатин С сыворотки
3. Низкомолекулярные белки мочи	Цистатин С мочи, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин
4. Внутриклеточные энзимы	NAG, a-GST, p-GST, ГГТП, ЩФ

Примечания: NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; KIM-1 — молекула почечного повреждения; L-FABP — печеночный протеин, связывающий жирные кислоты; GST — глутатион-S-трансфераза; NHE-3 — натрий-водородный обменник 3; TGF-β1 — фактор роста опухоли β1; CTGF — фактор роста соединительной ткани; NAG — N-ацетил-D-глюкозаминидаза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства].

тели диагностической значимости определения NGAL в сыворотке крови и моче с целью диагностики ОПП.

KIM-1 (kidney injury molecule, молекула почечного повреждения) — трансмембранный гликопротеин, имеющий отделяющийся внешний домен с молекулярной массой 90 кДа, концентрацию которого возможно определить в моче. Предполагается, что физиологическая роль этой молекулы — участие в регенераторных процессах при повреждении эпителиальных клеток. Доказано, что в физиологических условиях он практически не определяется в почечной ткани, но при воздействии различных повреждающих факторов на почку в клетках тубулярного эпителия происходит значительное повышение экспрессии

KIM-1. В клинических исследованиях данный маркер показал себя наиболее значимым в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП, выступая в роли чувствительного предиктора относительного риска летальности, необходимости проведения диализной терапии, в том числе у больных после кардиохирургических вмешательств [Koynar J.L., Vaidya V.S., Bennett M.R. et al., 2010].

L-FABP — печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP, liver fatty acid binding protein). Это цитоплазматический белок с молекулярной массой 15 кДа, который экспрессируется в тканях с повышенным метаболизмом жирных кислот. Он относится к семей-

Таблица 3.2. Статистические показатели роли NGAL в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	Биоматериал	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	Кровь	0,76	52,3	90,6	67,9	83,0
	Моча	0,77	48,4	67,7	75,7	76,0
ОПП у пациентов в ОРИТ	Кровь	0,79	64,7	81,5	78,5	77,5
	Моча	0,76	87,7	82,0	70,6	79,9
КИ-ОПП	Кровь	0,73	20,0	97,0	–	–
	Моча					
ОПП у пациентов в приемном отделении	Кровь	0,82	70,0	99,0	–	–
	Моча	0,88	15,0	98,0	–	–

Примечания (здесь и далее): AUC (area under curve) — среднее значение площади под характеристической кривой диагностического теста (ROC-кривой — receiver operating characteristics); PPV (positive predictive value) — среднее значение прогностической ценности положительного результата (отношение истинно положительных результатов к положительным результатам, определенным с применением диагностического теста); NPV (negative predictive value) — среднее значение прогностической ценности отрицательного результата (отношение истинно отрицательных результатов к отрицательным результатам, определенным с применением диагностического теста); Se (sensitivity) — чувствительность диагностического теста (доля лиц с заболеванием, имеющих положительный результат диагностического теста); Sp (specificity) — специфичность диагностического теста (доля лиц без заболевания, имеющих отрицательный результат диагностического теста); данные представлены на основании обзоров исследований, опубликованных в 2013 г. [Tsigou E., Psallida V., Demponeras C., 2013; Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E. et al., 2013]; статистические термины переведены в соответствии с работой Михайловской М., Шерстобитова М., 2009.

ству белков-переносчиков жирных кислот, которые участвуют в транспорте длинноцепочечных жирных кислот между интра- и экстрацеллюлярным пространством, а также регулируют оксидативный стресс, связывая липофильные продукты, ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны.

В организме человека данная молекула синтезируется в основном в печени, но в небольших количествах обнаруживается в почках и тонком кишечнике. В нормальных условиях L-FABP отсутствует в моче, так как, фильтруясь в клубочках, затем полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, что позволяет диагностировать ОПП при их повреждении. Впервые это было продемонстрировано на модели ишемического канальцевого некроза у животных.

Данный маркер проявил себя в качестве чувствительного предиктора ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с применением АИК. У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP повышен и определяет относительный риск смертности. Исследование концентрации этого маркера в моче позволило говорить о нем как о приемлемом биомаркере ОПП у пациентов, поступающих в отделения реанимации (AUC 0,95, PPV 100 %, NPV 85 %) [Matsui K., Kamijo-Ikemori A., Hara M. et al., 2011].

Интерлейкин-18 (IL-18) — провоспалительный цитокин, продуцируется большим количеством клеток, в том числе макрофагами, остеобластами, клетками почечного и кишечного эпителия. В экспериментальных исследованиях с использованием специфического ингибитора (антитела) данного цитокина была доказана его роль в патогенезе ишемического острого канальцевого некроза, ишемии кишечника, миокарда, головного мозга, артритов [Edelstein C.L., 2011]. Впоследствии

была выявлена повышенная экскреция IL-18 с мочой у мышей с ишемическим острым канальцевым некрозом, сочетающаяся с увеличением экспрессии цитокина в почечной ткани, что предопределило появление клинических исследований, направленных на выяснение возможной роли IL-18 в ранней диагностике ОПП у человека. Было установлено, что у пациентов после кардиохирургических вмешательств увеличение концентрации IL-18 в крови может служить надежным признаком раннего развития ОПП. В ряде исследований, выполненных у пациентов в блоке интенсивной терапии, также было доказано значение IL-18 в ранней диагностике ОПП [Endre Z.H., Pickering J.W., Walker R.J. et al., 2011]. В литературе имеются данные о повышении мочевого экскреции IL-18 у пациентов с сепсисом [Siew E.D., Izkizler T.A., Gebretsadik T. et al., 2010]. Статистическая оценка диагностической значимости IL-18 в диагностике ОПП приведена в табл. 3.3.

Функциональные маркеры. Цистатин С представляет собой полипептидную цепочку массой 13 кДа, состоящую из 120 аминокислот. Цистатин С относится к ингибиторам лизосомальных протеиназ и продуцируется всеми ядерными клетками организма, предохраняя организм от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Цистатин С поступает из клеток в кровотоки равномерно, и его сывороточная концентрация поддерживается на постоянном уровне [Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л., 2012]. Небольшая молекулярная масса и низкое сродство к другим сывороточным белкам определяют способность данной молекулы свободно фильтроваться в почечных клубочках, поступать в канальцы, где она реабсорбируется за счет мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза и затем полностью метаболизируется в эпите-

Таблица 3.3. Статистические показатели роли IL-18 в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	Биоматериал	AUC	PPV,%	NPV,%	Se,%
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0,69	43,3	88,7	75,0	66,0
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,61	62,0	78,0	–	–
Рентгеноконтрастная нефропатия	0,72	20,0	96,0	–	–
ОПП у пациентов в приемном отделении	0,64	14,0	94,0	–	–

Таблица 3.4. Статистические показатели роли цистатина С в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	Биоматериал	AUC	PPV,%	NPV,%
ОПП после кардиохирургических вмешательств	Кровь	0,73	63	84
	Моча	0,65	52	82
ОПП у пациентов в ОРИТ	Кровь	0,80	42	85
	Моча	0,68	75	95
Рентгеноконтрастная нефропатия	Кровь	0,93	56,7	98,0
ОПП у пациентов в приемном отделении	Кровь	0,87	48,0	94,0
	Моча	0,59	32,0	84,0

лиоцитах проксимальных канальцев, вследствие чего в норме цистатин С экскретируется с мочой в минимальных количествах.

Средние параметры, отражающие диагностическую значимость цистатина С у пациентов с ОПП, отражены в табл. 3.4.

Панель биомаркеров. Свойство биомаркеров отражать повреждение различных локусов нефрона, возможность характеризовать течение определенных звеньев патологического процесса, необходимость диагностики ОПП, когда его этиология по клинико-лабораторным данным остается не вполне ясной, предопределило появление исследований, оценивающих диагностическую значимость измерения концентрации в крови и моче не одной, а сразу нескольких молекул. В проспективном исследовании больных после кардиохирургических вмешательств было показано, что метод, основывающийся на одновременном измерении концентраций NGAL, NAG и KIM-1, обладает большей чувствительностью [Han W.K., Wagener G., Zhu Y. et al., 2009].

В другом исследовании, являющемся многоцентровым, было продемонстрировано, что одновременная оценка мочевых экскреций NGAL и KIM-1 позволяет предсказывать начало заместительной почечной терапии и относительного риска смертности [Nickolas T.L., Schmidt-Ott K.M., Canetta P. et al., 2012]. В двуцентровом исследовании 529 пациентов, поступающих в отделение реанимации, сравнивалась роль шести мочевых биомаркеров (ГГТП, ЩФ, NGAL, цистатин С, KIM-1, IL-18). NGAL, цистатин С и IL-18 являлись предикторами необходимости проведения диализной терапии, тогда как в отношении риска смертности предикторной ролью обладало большинство маркеров, кроме KIM-1 [Endre Z.H., Pickering J.W., Walker R.J. et al., 2011]. Нет ответа на вопрос, какая комбинация биомаркеров является оптимальной, но, по мнению не-

которых авторов, наиболее оправданным является сочетание маркеров с высокой чувствительностью, с одной стороны, и специфичностью — с другой.

Рекомендация 3.2

Диагностика при развитии ОПП должна быть направлена на выявление основного патогенетического варианта ОПП и жизнеугрожающих осложнений дисфункции органа (NG).

Рекомендация 3.2.1

При наличии критериев ОПП в срочном порядке должна быть выполнена диагностика, направленная на определение основного патогенетического варианта ОПП — преренального, постренального, ренального, что определяет прогноз и тактику ведения больного (NG).

Комментарий

Как уже указывалось выше, в патогенетическом плане ОПП рассматривается как совокупность механизмов, связанных с повреждением различных компартментов почки и приводящих к дисфункции органа. Этим определяется разнообразие причин, приводящих к снижению клубочковой фильтрации при ОПП.

Причины ОПП подразделяются на три основные группы, которые являются основой патогенетической классификации данного состояния (рис. 3.1):

- 1) **преренальные** (связанные с гипоперфузией почек);
- 2) **ренальные** (связанные с прямым повреждением основных компартментов органа — внутривисочечных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция);
- 3) **обструктивные** (связанные с постренальной обструкцией тока мочи).

Механизмы развития ОПП и снижения КФ при повреждении разных компартментов почки — сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция могут в значительной степени пересекаться. Поэтому четкую границу между различными патогенетическими вариантами ОПП зачастую провести невозможно. Например, преренальное ОПП, приведшее

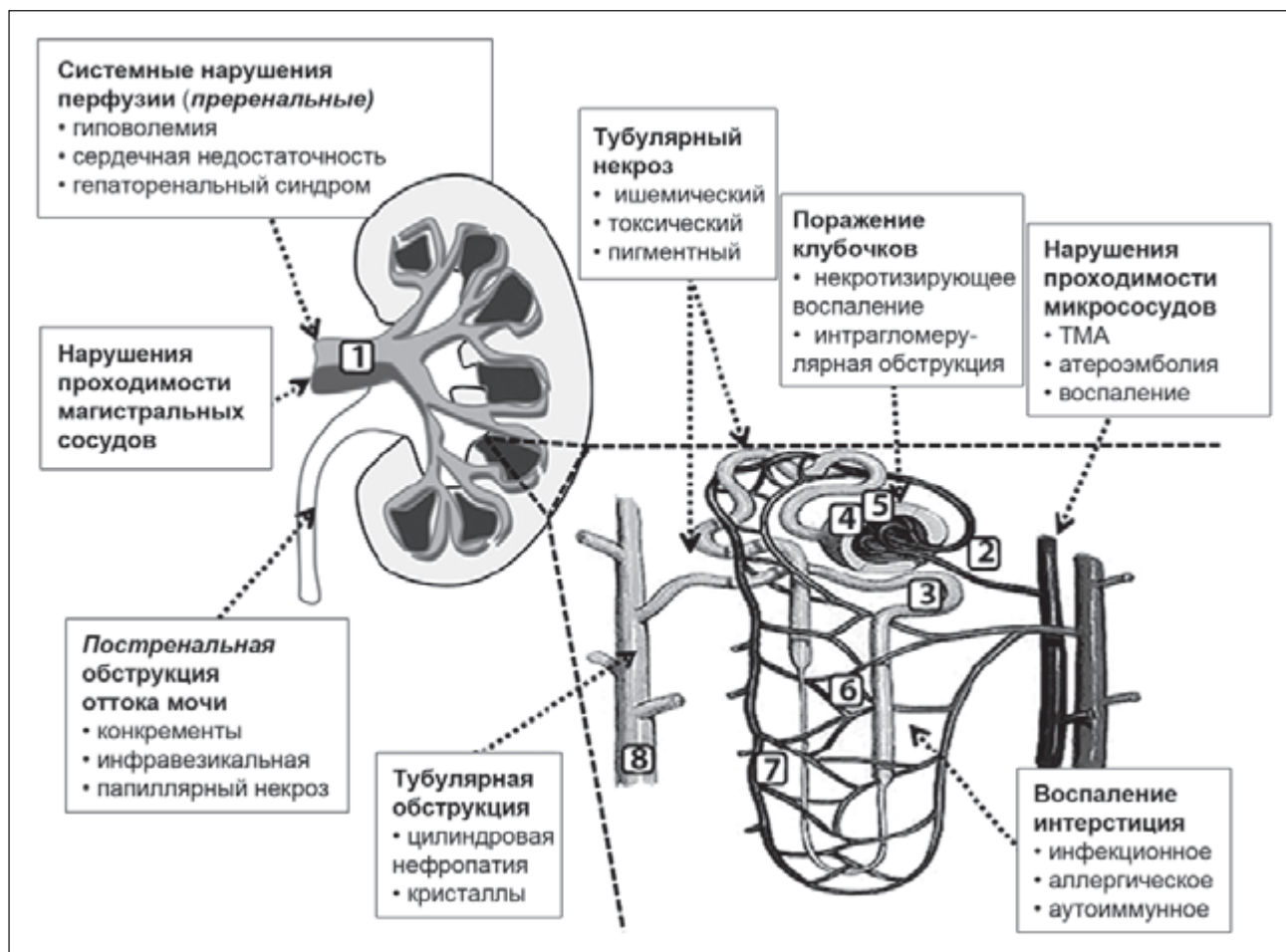


Рисунок 3. 1. Основные группы этиологических факторов развития ОПП. Цифрами отмечены основные факторы регуляции СКФ: 1 — почечный кровоток и перфузионное давление; 2 — баланс тонуса афферентных и эфферентных артериол клубочка; 3 — канальце-клубочковая обратная связь; 4 — онкотическое давление плазмы; 5 — гидростатическое давление в капсуле Боумена; 6 — распределение внутрпочечного кровотока и интерстициальное гидростатическое давление; 7 — активность ионных каналов и транспорт мочевины; 8 — аквапорины/транспорт воды [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства]

к развитию ишемического тубулярного некроза (ИТН), переходит в ренальное ОПП.

Основным требованием, предъявляемым к современной диагностике ОПП, является ее своевременность. Это объясняется тем, что ОПП любой стадии ассоциируется с высоким риском летальности. Так, даже незначительный подъем концентрации креатинина сыворотки крови на 0,3–0,4 мг/дл по сравнению с его базальным уровнем сопровождается увеличением относительного риска смерти на 70 % [Chertow G.M. и соавт., 2005].

Современную клиническую диагностику ОПП, соответствующую ее концептуальной модели (см. Введение), можно представить в виде континуума, то есть непрерывной цепи диагностического поиска, который, начинаясь с анализа факторов риска и заболеваний, ассоциирующихся с ОПП, продолжается на этапе формирования повреждения почечной паренхимы, охватывая при этом идентификацию осложнений, обусловленных дисфункцией почек, и заканчивается диагностикой исходов ОПП [Смирнов А.В., 2015].

Континуум клинической диагностики включает в себя два основных этапа. Первый этап — это предиктивная (*predictive*) диагностика, заключающаяся в клинической оценке эпидемиологических данных у постели пациента, факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний, а также применение с диагностической целью ранних биомаркеров повреждения почек. Иными словами, предиктивную диагностику по отношению к самому ОПП можно охарактеризовать как доклиническую, которую проводят в «режиме ожидания».

Второй этап континуума клинической диагностики — это презентационная диагностика. Основные ее принципы — неотложность, соответствующая остроте процесса, и последовательность. Презентационная диагностика — это установление факта состоявшегося ОПП и его осложнений, разграничение основных патогенетических вариантов ОПП (преренальное, ренальное и постренальное), проведение внутрисиндромной, межсиндромной и частной дифференциальной диагностики.

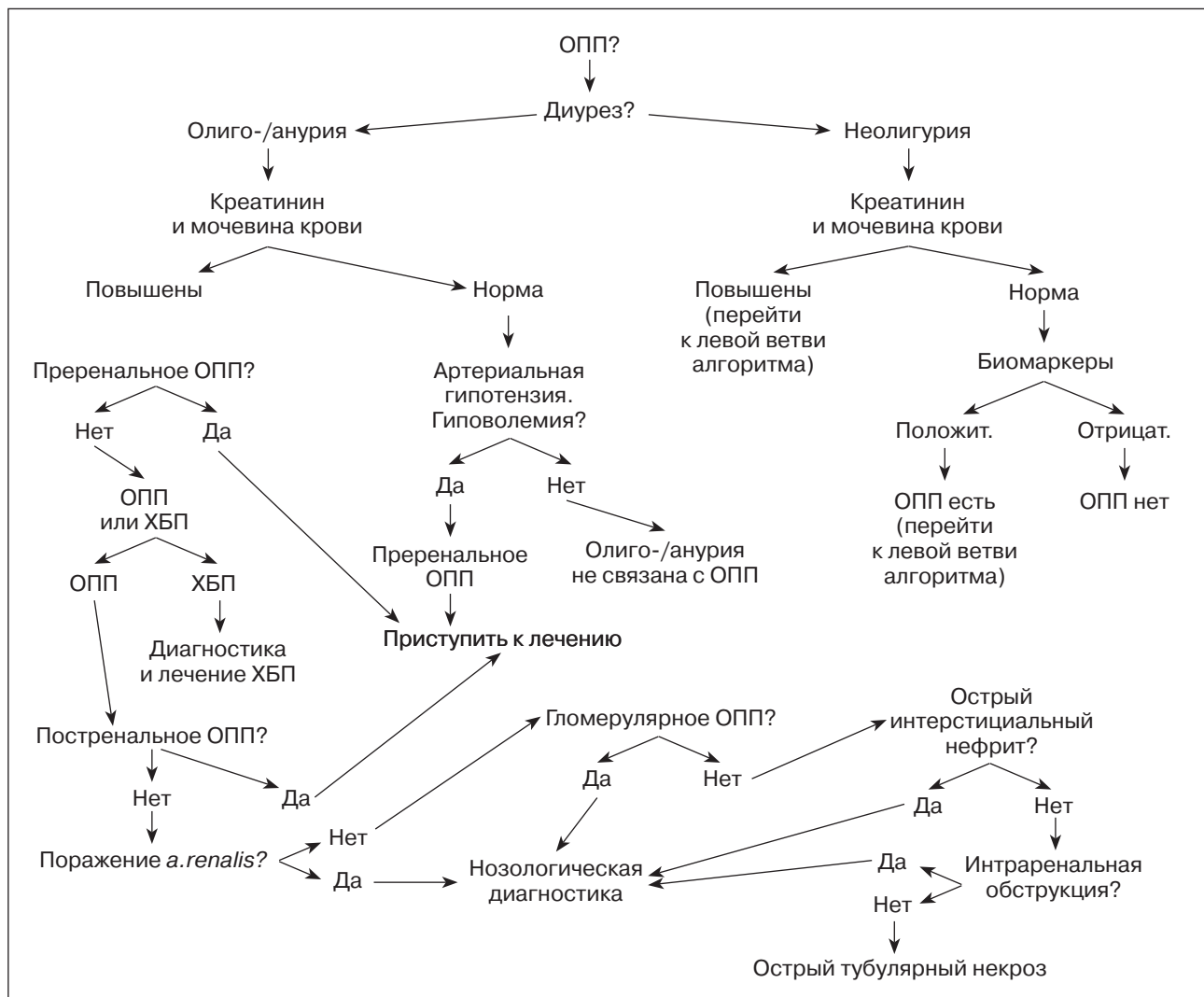


Рисунок 3.2. Алгоритм общего хода клинической диагностики острого повреждения почек [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства]

В ходе осуществления презентационной диагностики врачу предстоит ответить на ряд вопросов, которые могут быть сформулированы следующим образом:

1. Имеется ли у пациента ОПП?
2. Не является ли ОПП результатом гиповолемии?
3. Не является ли ОПП результатом обструкции мочевыводящих путей?
4. Какова причина ренального ОПП у данного пациента?
5. Не являются ли симптомы (чаще лабораторные), которые можно было бы принять за признаки ОПП (в силу отсутствия данных анамнеза), результатом латентного (скрытого) течения ХБП?
6. Не произошло ли развитие ОПП у пациента, у которого прежде уже имелась ХБП (ОПП на ХБП)?

Перечисленные вопросы носят обязательный характер, и врачу необходимо аргументированно ответить на каждый из них, однако порядок вопросов может быть пересмотрен в зависимости от конкретной клинической ситуации. Незыблемым оста-

ется правило неотложной диагностики, в первую очередь пре- и постренального вариантов ОПП.

Можно выделить два варианта клинической презентации ОПП, которые определяют направление и ход дальнейшей диагностики: олиго-/анурический и неолигурический.

Олиго-/анурический вариант клинической презентации ОПП. При этом варианте ведущим клиническим симптомом в диагностическом процессе является олиго-/анурия.

Неолигурический вариант клинической презентации ОПП. В данном случае отправной точкой в диагностике служит не клинический симптом в виде умеренного ограничения диуреза, оценить который количественно у постели больного не представляется возможным вследствие нечеткости критериев, а клинические симптомы в виде азотемии (повышение концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины), дизэлектrolитемии (гиперкалиемия) и др.

Общий ход диагностики с учетом вопросов, сформулированных выше, и анализом вариантов

клинической презентации ОПП представлен в алгоритме (рис. 3.2).

Отдельного комментария заслуживает уже упомянутый вопрос о том, не являются ли симптомы (чаще лабораторные), которые можно было бы принять за признаки ОПП (в силу отсутствия данных анамнеза), результатом латентного (скрытого) течения ХБП?

Решение этого вопроса подразумевает проведение дифференциальной диагностики между ХБП и ОПП (межсиндромная дифференциальная диагностика) с привлечением целого ряда как клинических, так и лабораторных и инструментальных критериев (табл. 3.5).

Как видно из приведенных в табл. 3.5 данных, ни один из критериев не имеет абсолютного дифференциально-диагностического значения. Даже

исследование биомаркеров может дать ложноположительный результат, особенно в случаях ХБП с высокой протеинурией. Очень важно определить сочетание различных симптомов. Например, достоверность (чувствительность) такого признака ХБП, как уменьшение в размерах почек и/или уменьшение толщины паренхимы (за счет коркового слоя), резко возрастает при одновременном выявлении анемии или низкого темпа прироста креатинина крови и т.д.

Рекомендация 3.2.2

Для раннего выявления основных жизнеугрожающих осложнений ОПП (гиперволемиа, тяжелая уремическая интоксикация, дизэлектролитемия и метаболический ацидоз) рекомендуется мониторинг волемического статуса, ионограммы, кислотно-основного состояния крови (NG).

Таблица 3.5. Дифференциальная диагностика острого повреждения почек и хронической болезни почек

Симптомы	ОПП	ХБП
Анамнез	Медикаменты, нефротоксины, эпизоды гипотонии, рвота, диарея	Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, первичная патология почек
Динамика АД	Норма, эпизоды гипотонии, гипертензия при развернутой стадии ОПП	Стойкая гипертензия
Указания на изменения в случайных анализах мочи	Нет	Есть
Эпизод предшествующей олиго-/анурии	Может отмечаться	Нет
Никтурия	Нет	Есть
Гипергидратация	Может отмечаться	Не свойственна
Кожные покровы: цвет, влажность, эластичность (тругор), расчесы	Не изменены или отражают тяжесть соматического состояния (гиповолемический шок)	Желтоватые, сухие, пониженной эластичности, могут быть расчесы
Анемия (Hb, эритроциты)	Не свойственна в начале	Характерна
Симптомы полинейропатии	Не свойственны	Характерны
Выраженный остеопороз	Не характерен	Может отмечаться
Темпы прироста креатинина крови	> 0,05 ммоль/сут	< 0,05 ммоль/сут
Эритропоэтин крови	Норма	Снижен
Протеинурия > 2 г/сут	Не характерна	Может отмечаться
Биомаркеры мочи: NGAL, KIM-1	Повышен Повышен	Может быть повышен Не повышен
Размеры почек по длиннику по данным УЗИ	Не изменены или увеличены	Чаще уменьшены*
Толщина коркового слоя	Увеличена или нормальная	Уменьшена
Эхогенность коркового слоя	Значительно повышена при ОТН	Незначительно повышена
Индекс резистентности при доплерографии сосудов почек	> 0,7 при нормальных или увеличенных в размерах почках	> 0,7 при уменьшенных в размерах почках
Уровень паратгормона в крови	Нормальный	Повышен

Примечание: * — увеличены при диабетической нефропатии, амилоидозе, поликистозе почек [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства].

Рекомендация 3.3

Дифференциальную диагностику ОПП следует проводить с участием нефролога и начинать с исключения/подтверждения преренального и/или постренального вариантов; ренальное ОПП является диагнозом исключения (NG).

Рекомендация 3.3.1.

Следует основывать диагностику преренального ОПП на выявлении клинико-патогенетических факторов гипоперфузии почек (NG).

Комментарий

Наряду с диагностикой одного из трех основных патогенетических вариантов ОПП в каждом конкретном случае врачу следует распознать и ведущий патофизиологический фактор.

Например, при истинной гиповолемии в результате кровотечения и при сепсисе почки будут под-

вергаться гипоперфузии и ишемическому повреждению, то есть в обоих случаях будет формироваться преренальное ОПП. Однако в первом примере гипоперфузия будет обусловлена уменьшением ОЦК и СВ, тогда как во втором — снижением ЭЦО крови за счет вазодилатации. При кровотечении потребуются восстановление ОЦК и увеличение СВ за счет внутривенной инфузии жидкостей, а при сепсисе, помимо этого, необходимо будет введение вазоконстрикторов. С другой стороны, гипоперфузия может быть причиной развития не только преренального ОПП, но и ренального, как это можно наблюдать при билатеральном тромбозе почечных артерий.

Наиболее частой причиной гипоперфузии почек в клинике является гиповолемия (истинная или перераспределительная) (табл. 3.7). Далее следуют причины, обуславливающие снижение эффектив-

Таблица 3.6. Факторы патогенеза гипоперфузии почек [Смирнов А.В., 2015]

Гиповолемия	
Истинная гиповолемия	Гиповолемия перераспределения
Снижение эффективного циркулирующего объема крови	
Вследствие преимущественного снижения сердечного выброса: — первичное, острое нарушение систолической или диастолической функции миокарда — тромбоэмболия легочной артерии — искусственная вентиляция легких с положительным давлением на выдохе	Вследствие преимущественного снижения общего периферического сосудистого сопротивления: — вазодилатационный (дистрибутивный) шок — сепсис — спинальная и церебральная травмы — анафилаксия — спинномозговая анестезия — цирроз печени с портальной гипертензией (гепаторенальный синдром 2-го типа)
Снижение перфузионного почечного давления	
Вследствие нарушения венозного оттока	— Интраабдоминальная и интраторакальная гипертензии — тромбоз почечных вен (двусторонний)
Вследствие повышения центрального венозного давления	— Сердечная недостаточность (правожелудочковая) — травматический шок — напряженный пневмоторакс — констриктивный перикардит — тампонада перикарда — массивная тромбоэмболия легочной артерии
Вследствие обструкции артерий почек (острый макрососудистый синдром)	— Тромбоэмболия почечных артерий (двусторонняя) — тромбоз почечных артерий (двусторонний) — атеросклероз — коагулопатии (АФС, ЛВС-синдром) — васкулит крупных и средних артерий (узелковый периартериит, болезнь Кавасаки) — расслаивание аорты с вовлечением в процесс a.renalis (атеросклероз, болезнь Такаясу) — пережатие аорты или обеих почечных артерий во время операции
Вследствие нарушения физиологических механизмов ауторегуляции внутрипочечного кровотока	— Ингибиторы АПФ, антагонисты AT1-рецепторов — НПВП
Вследствие внутрипочечной вазоконстрикции	— Гепаторенальный синдром 1-го типа — терминальная стадия гиповолемического шока — ингибиторы кальциневрина
Комбинированные причины гипоперфузии почек	

[Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства].

Таблица 3.7. Причины гиповолемии

Потеря крови или изоосмолярных жидкостей	
Внутренняя и наружная потеря (истинная гиповолемия)	Секвестрация в третье пространство (гиповолемия перераспределения)*
Желудочно-кишечный тракт: — кровотечение — рвота — диарея — дренажные потери Травматическое наружное кровотечение Почки: — диуретики — осмотический диурез — несахарный диабет — сольтеряющая почка — гипоальдостеронизм Кожа: — пот** — воспалительный экссудат (ожоги, дерматологические заболевания с выраженной экссудацией)	Подкожно-жировая клетчатка и мышечная ткань: — синдром сдавления (краш-синдром) — гипоальбуминемические отеки при нефротическом синдроме — кровотечение в мягкие ткани (травма, переломы конечностей) — синдром Кларксона Ретроперитонеальное пространство: — воспалительный экссудат (панкреатит) — кровь (расслаивающая аневризма аорты, панкреатит, травматические повреждения паренхиматозных органов) — переломы таза Брюшная полость: — асцит (цирроз печени, нефротический синдром, канкрозный выпотной перитонит) — кровотечение (травма внутренних органов) Грудная полость: — транссудат при нефротическом синдроме — гемоторакс (травматический) Полость кишечника проксимальнее обструкции: — острая кишечная непроходимость

Примечания: * — гиповолемия перераспределения возникает при быстрой и достаточно объемной секвестрации жидкости в третье пространство, в противном случае компенсаторные механизмы (задержка натрия и воды, активация симпатической нервной системы, РААС) оказываются адекватными объему теряемой внутрисосудистой жидкости и предупреждают развитие гиповолемии; ** — пот гипоосмолярен, так как содержит незначительные количества Na^+ . При гиперперспирации возникает дегидратация (увеличение осмоляльности крови и концентрации Na^+) и умеренная гиповолемия, требующие внутривенного введения гипоосмолярных растворов.

ного циркулирующего объема крови (ЭЦО) и перфузионного почечного давления (табл. 3.6).

В рамках общей схемы патогенеза гипоперфузии могут быть выделены следующие клинические синдромы:

- Гиповолемический синдром.
- Острый кардиоренальный синдром I типа.
- Синдром интраабдоминальной гипертензии.
- Гепаторенальный синдром I типа.
- Острый коронарваскулярный синдром.
- Острый кортикальный некроз.
- Острый ишемический тубулярный некроз.

Выявление конкретного варианта (синдрома) гипоперфузии почек должно проводиться на основе сведений, представленных в соответствующих рекомендациях и руководствах [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства].

Рекомендация 3.3.2

Для диагностики пострениального ОПП в кратчайшие сроки следует выполнить исследования, подтверждающие наличие инфраренальной обструкции с последующим уточнением ее конкретной причины с участием уролога (NG).

Комментарий

Оценка дилатации чашечек и лоханки при выполнении УЗИ почек в В-режиме — самый важный этап в семиологической дифференциальной диагностике симптома олиго-/анурии (особенно анурии) с целью

исключения или подтверждения наличия обструктивного ОПП. Необходимо подчеркнуть, что при обструктивном ОПП расширение шеек чашечек и почечной лоханки регистрируется всегда на фоне неизменной почечной паренхимы (в случае отсутствия предшествующей почечной патологии), тогда как при хронической обструкции, ведущей к развитию гидронефроза, всегда отмечается истончение окружающей паренхимы.

Расширение чашечно-лоханочной системы при УЗИ почек является достаточно чувствительным (95 %) и специфичным (70 %) диагностическим тестом для выявления обструкции мочевыводящих путей. Однако указанные статистические параметры следует всегда соотносить с клиническими данными. Если обструкция мочевыводящих путей развивается постепенно, как это наблюдается в случаях сдавления мочеточников извне (ретроперитонеальный фиброз, опухоли органов малого таза, колоректальный рак с метастазами и др.), и параллельно уменьшению диуреза снижается СКФ (а следовательно, скорость образования мочи), то расширение чашечно-лоханочной системы при первичном исследовании пациента может не выявляться.

Такая же ситуация отмечается в тех случаях, когда пациент самостоятельно ограничивает прием жидкости из-за пониженного чувства жажды (внеклеточная гипергидратация и гипоосмоляльность плазмы крови) или при других причинах, ведущих к дегидратации. Дилатация чашечно-лоханочной системы может также

отсутствовать, когда периферические ткани, окружающие лоханку и мочеточники, вследствие уменьшения их комплайенса препятствуют развитию дилатации.

Во всех перечисленных случаях рекомендуется повторять УЗИ почек через несколько часов после введения пациенту жидкости, а в ряде ситуаций — после введения однократной дозы мочегонных. Ложноотрицательные данные при УЗИ почек в отношении обструкции мочевыводящих путей могут быть получены, если лоханка заполнена плотными массами: конкрементами, сгустками крови или гноя. Даже при самом тщательном УЗИ почек данные в отношении обструкции мочевыводящих путей в виде расширения чашечно-лоханочной системы могут быть отрицательными. В ряде случаев в дифференциальной диагностике помогает проведение доплеросонографии, при которой выявляется повышение индекса резистивности интратрениальных артерий, что в сочетании даже с минимальным расширением чашечно-лоханочной системы позволяет высказаться в пользу обструктивного генеза ОПП. В затруднительных случаях всегда следует ориентироваться на клинические проявления: наличие остро развившейся анурии (которая редко когда отмечается в других случаях ОПП), отсутствие изменений в осадке мочи, даже при отрицательных данных УЗИ почек, дает врачу основание провести перкутанную нефростомию, с одной стороны, и, в случае получения диуреза, выполнить подобное оперативное пособие на контрлатеральной почке [Смирнов А.В., 2015].

Рекомендация 3.3.3

В случае ренального ОПП необходимо направить нефрологический диагностический поиск на определение локализации повреждения — сосудов, клубочков, канальцев, интерстиция или их сочетаний, что будет определять тактику ведения и прогноз больного (NG).

Комментарий

При дифференциальной диагностике ренального ОПП следует ориентироваться на определение клинических синдромов.

- Гломерулярные (табл. 3.8):
 - Острый нефритический синдром.
 - Быстро прогрессирующий нефритический синдром.
 - Острый микроваскулярный синдром.
- Тубулоинтерстициальные (табл. 3.9, 3.10):
 - Острый токсический тубулярный некроз.
 - Острый гем-пигментный синдром.
 - Синдром интратрениальной тубулярной обструкции.
 - Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.

Нефритический синдром — клиническое отображение воспалительно-экссудативного процесса, локализующегося в клубочках почки и проявляющегося такими симптомами, как гематурия (макро- и микро-), протеинурия, цилиндрурия, снижение СКФ, периферические отеки, артериальная гипертензия, олигурия.

Под острым нефритическим синдромом (ОНС) понимают острое (1–5 дней) появление указанных симптомов у прежде здорового человека. Отеки, гипертензия и олигурия связаны со снижением СКФ и задержкой натрия в организме вследствие увеличения его реабсорбции в проксимальных канальцах ($\text{ФЭ Na} < 1\%$). В основе снижения СКФ лежит процесс ограничения фильтрационной поверхности капилляров вследствие гиперклеточности клубочка и гиперсократимости мезангиоцитов.

Под быстро прогрессирующим нефритическим синдромом (БПНС) понимают острое начало патологического процесса (1–2 нед.) с появления всех основных почечных симптомов, характеризующегося прогрессирующим снижением СКФ (приблизительно 2–3 мл/мин/сут или более), что обуславливает олигурию и нарастание азотемии. В течение 1–2 мес. (без лечения) формируется терминальная почечная недостаточность, требующая начала ЗПТ. В основе БПНС лежат агрессивные формы гломерулярного воспаления, характеризующиеся высо-

Таблица 3.8. Факторы патогенеза гломерулярного острого повреждения почек

Патогенетический фактор	Клинические примеры заболеваний
Пролиферация и экссудация в клубочке Повышенная сократимость мезангиальных клеток	Пост- и интраинфекционные гломерулонефриты IgA-нефропатия Мембранопротрофиеративный гломерулонефрит Волчаночный нефрит
Экстракапиллярная пролиферация (полулуния)	Идиопатический гломерулонефрит с полулуниями Синдром Гудпасчера (анти-ГБМ-нефрит с легочным капилляритом) Системные васкулиты сосудов мелкого калибра АНЦА-ассоциированные Иммунокомплексные
Окклюзионная пролиферация эндотелия Тромбоцитарные и гиалиновые тромбы в капиллярах клубочков	Тромботические микроангиопатии АФС
Фибринсодержащие тромбы в капиллярах клубочков	ДВС-синдром, синдром злокачественной гипертензии
Кристаллы холестерина	Холестериновая атероземболия

кой концентрацией провоспалительных цитокинов, наличием протеолитических ферментов, продуцируемых пришлыми (из крови) нейтрофилами.

Артериальная гипертензия (объемзависимая), как правило, присутствует, однако она не достигает критических значений, так как активации ЮГА в этих условиях не происходит. Вследствие прогрессирующего снижения СКФ протеинурия чаще всего не достигает значений нефротической.

Острый микроваскулярный синдром — это гломерулярное ОПП, обусловленное остро возникшей окклюзией артериол мелкого калибра (приносящие артериолы) и капилляров почки. В основе окклюзии микрососудов лежат такие патологические процессы, как тромботические микроангиопатии, синдром ДВС, синдром холестериновой атероэмболии.

Тромботические микроангиопатии — это клинико-патологический синдром, объединяющий группу

заболеваний с различной этиологией и патогенезом, на завершающих этапах действия которых наступает повреждение эндотелия с потерей им тромборезистентности и последующим формированием множества тромбоцитарных тромбов, окклюзирующих микроциркуляторное русло внутренних органов и тканей с развитием их ишемии и некроза. Вышеперечисленные патологические изменения лежат в основе формирования классической пентады клинических симптомов ТМА: тромбоцитопения, анемия, неврологические нарушения, ренальная дисфункция, лихорадка.

Детальная клиническая диагностика вышеперечисленных синдромов изложена в соответствующих руководствах и рекомендациях [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015; с разрешения издательства].

Таблица 3.9. Клинические симптомы, обусловленные дисфункцией канальцев при различной локализации повреждения в тубулоинтерстициальном компартменте

Место повреждения	Наиболее характерные причины повреждения	Клинические симптомы
Кора почки: — проксимальные канальцы — дистальные канальцы	Антибиотики (гентамицин) Химиотерапевтические препараты (цисплатин) Радиоконтрастные вещества Тяжелые металлы Антибиотики Иммуноопосредованные болезни Анальгетики НПВП	Снижение реабсорбции аминокислот, глюкозы, β_2 -гликопротеина, фосфатов, бикарбоната (проксимальный канальцевый ацидоз II типа) Снижение реабсорбции натрия, уменьшение секреции калия (гиперкалиемия), ионов водорода (дистальный канальцевый ацидоз 1-го типа), полиурия, никтурия
Мозговое вещество почки (собираательные трубочки, петля Генле)	Анальгетики Сульфаниламиды Миелома Инфекции Метаболические нарушения Иммуноопосредованные болезни	Снижение реабсорбции натрия, уменьшение концентрационной способности почки, никтурия, полиурия

Таблица 3.10. Клинические синдромы острого повреждения тубулоинтерстиция

Преимущественная локализация повреждения	Ведущие патогенетические факторы ренальной дисфункции	Клинические синдромы
Эпителиоциты канальцев почки	Нарушение реабсорбции и секреции в канальцах Активация механизма тубулогломерулярной обратной связи Снижение концентрационной способности почек	Синдром острого токсического тубулярного некроза Острый гем-пигментный синдром
Каналец-проводник	Закупорка канальца клеточным детритом Закупорка цилиндрами, микрокристаллами солей и медикаментов Феномен обратной фильтрации	Синдром интратубулярной обструкции
Интерстиций коркового и мозгового слоев почки	Нарушение процессов секреции в канальцах Отек почки (нефросарка) Сдавление канальцев извне Нарушение концентрационной способности почек	Острый (тубуло-) интерстициальный нефритический синдром

Рекомендація 3.3.4

Если проведенная клиническая диагностика не позволяет определить характер ренального варианта ОПП, следует рассмотреть возможность выполнения диагностической биопсии в условиях специализированного нефрологического отделения в соответствии с действующими рекомендациями. Морфологический анализ биоптатов необходим для уточнения особенностей поражений сосудов микроциркуляции, клубочков и интерстиция, являющихся причиной ОПП (NG).

Коментарий

Нефробиопсия показана во всех случаях ренального ОПП неясной этиологии, поэтому необходимым условием для ее выполнения является надежное и достоверное исключение пре- и постренальных вариантов острой дисфункции почек на предварительном этапе клиничко-лабораторно-инструментального обследования. При ренальном ОПП неясной этиологии 20 % нефрологов предпочитают выполнить биопсию почки на самых ранних этапах наблюдения больного, 26 % специалистов прибегают к ней через неделю от начала острой дисфункции почек, а 40 % врачей придерживаются выжидательной тактики и назначают нефробиопсию через 4 недели от начала ОПП в случаях отсутствия признаков восстановления функции почек [Fuiano G. и соавт., 2000]. В общем массиве всех нефробиопсий, выполненных с диагностической целью, на долю ОПП приходится от 12 до 16 % [Rivera F. и соавт., 2004; Lopez-Gomez J.M. и соавт., 2008].

Пожилой возраст пациентов (> 65 лет) и беременность не являются абсолютными противопоказаниями к проведению биопсии почки, однако в последнем случае к ней обычно прибегают после родоразрешения. В современных условиях, когда частота острого лекарственного интерстициального нефрита в результате полипрагмазии резко возросла, нефробиопсия у пожилых больных зачастую становится единственной процедурой в установлении нозологии ОПП.

Показания к проведению нефробиопсии у пациентов с ренальным ОПП неясной этиологии могут быть суммированы следующим образом:

- наличие анурии или продолжительной олигурии (более 2–3 недель);
- клинические данные (анамнез, физикальное и лабораторное исследование), свидетельствующие о системном процессе (СКВ, васкулиты);
- быстро прогрессирующий нефритический синдром;
- легочно-почечный синдром;
- наличие выраженной артериальной гипертензии в отсутствие признаков гиперволемии (после коррекции артериального давления);
- наличие ОПП у тяжелых соматических больных в отсутствие данных о пре- и постренальной дисфункции почек.

Противопоказания к проведению биопсии почки при ОПП редко носят абсолютный характер (например, системные нарушения коагуляции) и чаще являются относительными, к которым можно отнести:

- наличие единственной функционирующей почки (врожденная или приобретенная патология);
- анатомические аномалии развития мочевыводящей системы;
- гидронефроз (с одной или двух сторон);
- симметрично уменьшенные в размерах почки (длина < 9 см по данным УЗИ);
- наличие локальных инфекций (периренальной, на коже в месте предполагаемой пункции);
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- множественные кисты обеих почек или подозрение на опухоль почки;
- некомплайенсный больной.

В случаях крайней необходимости проведения нефробиопсии, но при наличии относительных противопоказаний к ней, в ряде случаев прибегают к открытой (операционной) биопсии почек.

Продолжение в следующем номере

*Материал публикуется с разрешения авторов и редакции журнала «Нефрология»
Впервые опубликовано в журнале «Нефрология». — 2016. — № 20(1). — С. 79-104 ■*

Смирнов А.В., Добронравов В.А. і робоча група членів Асоціації нефрологів Росії

Smirnov A.V., Dobronravov V.A., and a Working Group of Members of the Russian Association of Nephrology

**НАЦІОНАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
«ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК: ОСНОВНІ
ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ І ТЕРАПІЇ
(2015 р.)»
ЧАСТИНА I**

**NATIONAL GUIDELINES
«ACUTE KIDNEY INJURY: BASIC PRINCIPLES OF THE
DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT (2015)»
PART I**

Резюме. Розглянуті основні проблеми гострого пошкодження нирок (ГПН). Обґрунтована необхідність впровадження концепції ГПН у практику вітчизняної охорони здоров'я. Наведені конкретні рекомендації з діагностики, моніторингу, профілактики та терапії цього небезпечного стану.

Summary. The main problems of acute kidney injury (AKI) are considered. The necessity of introduction of the AKI concept into the practice of national health care is justified. Specific recommendations for the diagnosis, monitoring, prevention and treatment of this dangerous condition are given.

УДК 616-092.12-61



МЕЛЬНИК А.А.

Руководитель проекта специализированного медицинского центра «Оптим Фарм», г. Киев, Украина

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Резюме. Хроническая болезнь почек — доказанный фактор риска развития и прогрессирования нарушения обмена липидов. В основе этих нарушений — увеличение в плазме крови содержания холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности, апопротеинов семейства А (апоА-I и апоА-II). Наблюдается уменьшение активности ферментов: липопротеинлипазы, печеночной триглицеринлипазы, лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы. Предложено использование липидкорректирующих лекарственных средств — статинов, фибратов, никотиновой кислоты.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, апоА-I, апоА-II, липопротеинлипаза, печеночная триглицеринлипаза, статины, фибраты, никотиновая кислота.

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это нарушение гомеостаза, вызванное необратимым снижением массы действующих нефронов почек, которое возникает при всех прогрессирующих заболеваниях почек и проявляется многосимптомным комплексом, отражающим участие в этом процессе практически всех органов и систем больного. ХБП определяется как повреждение почек или снижение их функции в течение 3 месяцев или более независимо от диагноза. Такое временное ограничение (критерий «стойкости») в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением. Хроническая болезнь почек является важной медицинской и социальной проблемой современности, распространенность которой достигает 5–11 % в общей популяции [1, 2]. Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических дисфункций почек в той или иной популяции оказывает целый ряд факторов, к которым относятся: увеличение возраста популяции, уровень заболеваемости некоторыми инфекциями, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, традиции питания, генетические особенности населения и др. Около 40 % взрослых имеют повышенный риск развития ХБП, среди которых значительное

число больных с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, что приводит к резкому снижению качества жизни, высокой смертности, а также к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии в терминальной стадии — диализа и пересадки почки. Увеличивающееся быстрыми темпами число больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) требует постоянного увеличения расходов на проведение диализа и трансплантации почек. Несмотря на то, что только небольшая часть больных с ХБП нуждается в заместительной почечной терапии (ЗПТ), расходы на проведение ЗПТ весьма существенные и становятся обременительными даже для стран с высокоразвитой экономикой. ХБП является обобщающим термином и самостоятельным диагнозом. Помимо многообразия этиологических факторов, характерных для ХБП, большинство хронических заболеваний почек име-

Адрес для переписки с автором:
Мельник Александр Александрович
E-mail: amelnik_@i.ua

© Мельник А.А., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

ют единый механизм прогрессирования, а морфологические изменения в почках при почечной недостаточности однотипны. В конечном итоге они сводятся к преобладанию фибропластических процессов с замещением функционирующих нефронов соединительной тканью и сморщиванию почек, что приводит к гибели нефронов. Поэтому в настоящее время ХБП является глобальной общественной задачей.

Современные международные рекомендации предлагают классифицировать ХБП на пять стадий с учетом величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3] (табл. 1), так как СКФ имеет самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. Кроме того, новые рекомендации предполагают разделение 3-й стадии ХБП на стадии 3а и 3б ввиду того, что почечный прогноз не одинаков в группах лиц с ХБП 3-й стадии со СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м².

Таблица 1. Классификация стадий ХБП по уровню СКФ

Стадия	Характеристика функции почек	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
C1	Высокая или оптимальная	> 90
C2	Незначительно сниженная	60–89
C3а	Умеренно сниженная	45–59
C3б	Существенно сниженная	30–44
C4	Резко сниженная	15–29
C5	Терминальная почечная недостаточность	< 15

Показатель СКФ на уровне 90 мл/мин принят как нижняя граница нормы. Значение СКФ < 60 мл/мин выбрано ввиду соответствия гибели более 50 % нефронов (рис. 1).

Нарушение липидного обмена при ХБП

У больных с диагнозом ХБП одним из факторов риска данного заболевания является развитие и прогрессирование нарушений липидного обмена [4–6]. Согласно многочисленным клиническим исследованиям, гиперлипидемия стоит на первом месте среди метаболических расстройств при ХБП [7].

Предположение о взаимосвязи между накоплением липидов и заболеванием почек впервые было сделано еще в 1860 г. Рудольфом Вирховым [8], который в своих лекциях в Институте патологии г. Берлина отмечал «жировое перерождение почечного эпителия как стадию болезни Брайта» (историческое обозначение гломерулонефрита, описанного в XIX веке британским ученым Ричардом Брайтом, одним из отцов-основателей нефрологии) [9].

В 1982 году в журнале Lancet впервые была опубликована статья J. Mooghead и соавт. [10], в которой авторы предложили гипотезу нефротоксичности

липидов, что послужило стимулом для дальнейшего исследования липидов при болезни почек. Это была первая публикация, где введено понятие о том, что компенсационный синтез липопротеидов печени в ответ на экскрецию альбумина с мочой может привести к прогрессивным заболеваниям почек и что патогенез атеросклероза и гломерулосклероза при повреждении почек может иметь общий путь. При этом процессе персистирующая альбуминурия стимулирует избыток синтеза липопротеидов в печени, тем самым нарушая цикл синтеза липидов. Было высказано предположение, что многие из заболеваний гломерулярного и тубулоинтерстициального аппарата связаны с атеросклерозом (предложен термин «гломерулярный атеросклероз»), в том числе с дислипидемиями. С тех пор многочисленные клинические и лабораторные исследования подтвердили гипотезу о том, что гиперлипидемия является результатом компенсаторного синтеза липопротеидов печени в ответ на экскрецию альбумина с мочой и способствует прогрессированию атеросклероза и гломерулосклероза [11].

Основные классы липидов и липопротеидов (ЛП) плазмы крови

Основными липидами, находящимися в плазме крови человека, являются:

I. Липиды:

- холестерин (ХС);
- триглицериды (триацилглицериды) (ТГ);
- фосфолипиды (ФЛ);
- жирные кислоты (ЖК).

II. Липопротеины:

- хиломикроны (ХМ);
- липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП);
- липопротеины промежуточной плотности (ЛППП);
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП);
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

В клинической практике принято оценивать содержание липидов только в плазме или сыворотке крови. Их расчет не производится на объем цельной крови. В сыворотке определяется в среднем на 3 % больше ХС и ТГ, чем в плазме. Для особо точных измерений и сопоставлений используется следующая формула: $ХС_{плазмы} = ХС_{сыворотки} : 1,03$. Для ТГ применяется аналогичная формула.

Уровень липидов в крови зависит от возраста, половой принадлежности, факторов внешней и внутренней среды, например характера питания, физической активности, гормонального статуса и др.

I. Липиды

1. Холестерин

Холестерин представляет собой вторичный одноатомный ароматический спирт (рис. 2). Он обнаруживается во всех тканях и жидкостях чело-



Рисунок 1. Стадии прогрессирования ХБП

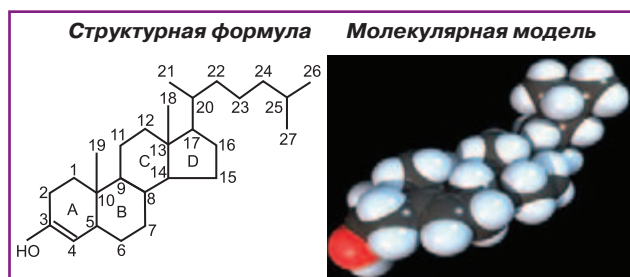


Рисунок 2. Холестерин (структурная формула и молекулярная модель)

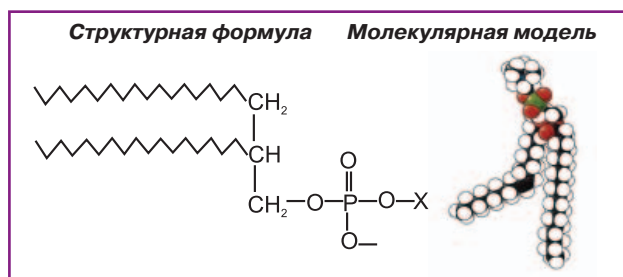


Рисунок 4. Фосфолипид (структурная формула и молекулярная модель)

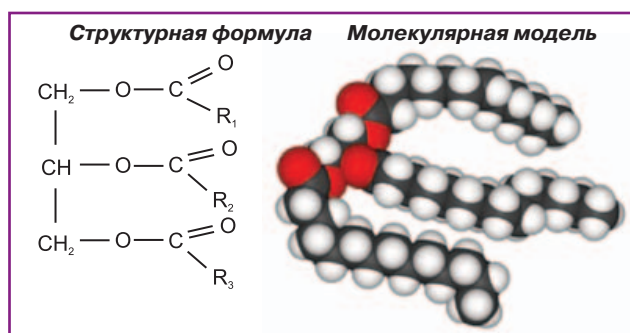


Рисунок 3. Триглицериды (структурная формула и молекулярная модель)

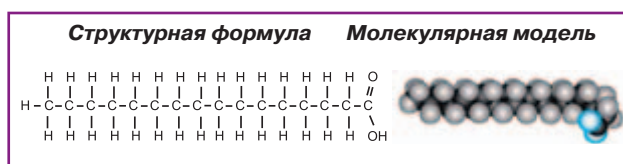


Рисунок 5. Жирная кислота (пальмитиновая кислота, C16:0)

вещеского организма как в свободном состоянии, так и в виде сложных эфиров. Является важным компонентом клеточных мембран, служит предшественником образования стероидных гормонов и желчных кислот. Около 70 % холестерина в липопротеидах плазмы крови представлено эфирами холестерина. У практически здоровых людей 2/3 холестерина плазмы содержится в составе атерогенных, 1/3 — антиатерогенных липопротеидов. Около 80 % эндогенного ХС вырабатывается самим организмом (печенью, кишечником, почками, надпочечниками, половыми органами), а 20 % экзогенного ХС поступает в организм в составе пищи.

2. Триглицериды (триацилглицериды)

Триглицериды — сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот (стеариновой, пальмитиновой и др.) (рис. 3). Нейтральный жир, поступающий с пищей, гидролизуется в просвете тонкого кишечника, а продукты распада (глицерин и жирные кислоты) используются в клетках слизистой оболочки тонкого кишечника для ресинтеза триацилглицеридов, которые включаются в состав хиломикронов.

3. Фосфолипиды

Фосфолипиды представляют собой соединение спирта глицерола с высшими жирными кислотами и фосфорной кислотой, а также азотсодержащие соединения — холин, этаноламин, серин, инозитол, которые входят в состав ХМ и ЛП (рис. 4). ФЛ играют важную роль в структуре и функции клеточных мембран, в активации мембранных и лизосомальных ферментов, проведении нервных импульсов, свертывании крови, иммунологических реакциях, процессах клеточной пролиферации и регенерации тканей, переносе электронов в реакциях дыхательной цепи. Особая роль принадлежит ФЛ в формировании липопротеиновых комплексов.

Состоит из глицеринового фрагмента, двух жирных кислот, фосфатной группы и полярной молекулы.

4. Жирные кислоты

Синтез ЖК происходит в печени, стенке кишечника, легочной ткани, жировой ткани, в ткани мозга, почках, костном мозге, сосудистой стенке и протекает в цитозоле клетки. Характерно, что в цитозоле печеночных клеток синтезируется главным образом пальмитиновая кислота. Другие ЖК синтезируются в печени путем удлинения (элонгации) цепи на основе уже синтезированной пальмитиновой кислоты (рис. 5).

II. Липопротеины

Все липиды плазмы крови находятся в составе липопротеидов (рис. 6). Необходимо отметить, что при анализе липидов в плазме (сыворотке) крови фактически определяется их суммарное содержание во всех классах ЛП.

Плазменные липопротеиновые частицы имеют сферическую форму. Внутри находится жировая «капля», содержащая неполярные липиды (ТГ и эфиры ХС), которые формируют ядро липопротеиновой частицы. Основную массу липопротеиновой частицы составляет ее ядро, окруженное оболочкой из фосфолипидов, холестерина и белка. В зависимости от класса ЛП изменяется соотношение между основными липидами: с увеличением плотности частиц уменьшается доля ТГ и возрастает доля эфиров ХС (ЭХС) (рис. 7).

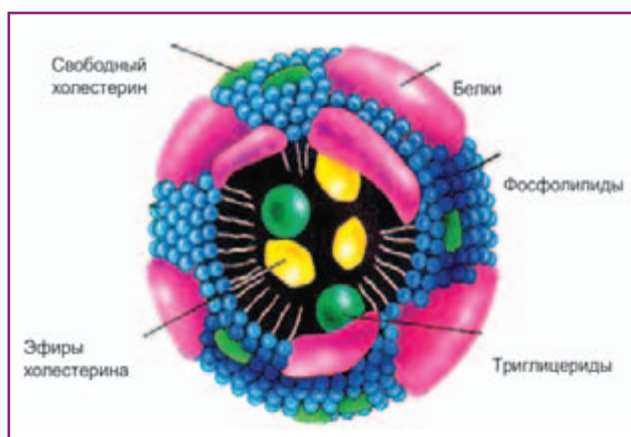


Рисунок 6. Схема строения липопротеиновой частицы

Липопротеины имеют важное клиническое значение для организма человека (табл. 2).

III. Аполипопротеины

Аполипопротеины (апопротеины, апо) являются белковыми компонентами ЛП. Они выполняют не только структурную функцию, но и обеспечивают активное участие ЛП-комплексов в транспорте липидов в кровотоке от мест их синтеза к клеткам периферических тканей, а также в обратном транспорте ХС в печень для дальнейшего метаболизма. Аполипопротеины выполняют функцию лигандов во взаимодействии ЛП со специфическими рецепторами на клеточных мембранах, регулируя тем самым гомеостаз ХС в клетках и в организме в целом. Участвуют в регуляции активности ряда ферментов липидного обмена: лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ), липопротеинлипазы (ЛПЛ), печеночной триацилглицеринлипазы (П-ТГЛ).

Апопротеины семейства А (апоА-I и апоА-II) находятся в крови человека в довольно высоких концентрациях. По абсолютному содержанию апоА-I занимает первое, а апоА-II — третье место среди всех апопротеинов (второе место принадлежит белку В-100).

Апопротеин А-I представляет собой полипептид, содержащий 245 аминокислотных остатков с молекулярной массой 28 кДа. Его содержание составляет около 70 % общей массы белка в ЛПВП, что указывает на его важную структурную роль.

Апопротеин А-II занимает второе место после апоА-I среди апопротеинов ЛПВП, на его долю приходится около 20 % всех белков частицы. АпоА-II состоит из двух одинаковых полипептидных цепей. Каждая цепь образована 77 аминокислотными остатками и имеет молекулярный вес 86 кДа.



Рисунок 7. Зависимость между размерами липопротеиновых частиц, их плотностью и составом

Синтез апоА-II происходит в стенке тонкой кишки и печени. Белок поступает в кровь в составе ХМ и ЛПВП. АпоА-II выполняет структурную функцию. Метаболическая функция этого белка состоит в ингибировании ЛХАТ и активировании ТГЛ.

У здорового человека содержание липидов находится в пределах определенных физиологических колебаний, которые принимаются за норму. В практической медицине для липидного профиля используют определение общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов (табл. 3).

Для определения оптимального значения уровня липидов в плазме используется «Правило 5» (табл. 4).

Хроническая болезнь почек, связанная с патологией обмена липидов

Гиперлипидемия может реализовать свое влияние на прогрессирование почечного повреждения несколькими путями.

1. Путем развития интратенального атеросклероза.

2. Через токсическое влияние липидов на структуры нефрона.

Основные механизмы прогрессирования ХБП, связанные с обменом липидов, отличаются в зависимости от стадии процесса. При этом имеются некоторые общие черты развития, в основе которых лежат повышенные уровни ХС, ТГ, ЛПНП и низкий уровень ЛПВП в плазме крови [12, 13]. Было показано, что у нефрологических пациентов дислипидемия приводит к повреждению эндотелия капилляров клубочков и отложению липидов в мезангиальных клетках, которые связывают и окисляют ЛПНП, стимулируя пролиферацию мезангии и развитие гломерулосклероза [14]. Гиперлипидемия повышает активацию мезангиальных клеток, имеющих рецепторы к ЛПНП, что приводит к стимуляции клеточной пролиферации и увеличению синтеза макрофагов, факторов хемотаксиса, компонентов внеклеточного матрикса, активатора плазминогена-1, активных форм кислорода и др.

Таблица 2. Состав липопротеинов плазмы крови человека и их клиническое значение

Класс ЛП	Устаревшее название	Содержание основных липидов (в процентах от общей массы)	Аполипопротеины	Клиническое значение
ХМ		ТГ — 85 ХС + ЭХС — 5 ФЛ — 3 Аполипопротеины — 2	A-I, A-II, A-IV, B-48, C, E, D	Образуются при всасывании в стенке кишечника. Функция: перенос ТГ пищевого происхождения из кишечника в печень и ткани, а также транспорт экзогенного холестерина из кишечника в печень. В плазме здорового человека натошак не содержатся
ЛОНП	Пре-β-ЛП	ТГ — 55 ХС + ЭХС — 17 ФЛ — 18 Аполипопротеины — 10	B-100, C, E	Образуются в печени. Служат субстратом для синтеза липопротеидов промежуточной плотности и липопротеидов низкой плотности, транспортируют эндогенный жир, синтезированный в печени из углеводов, в жировую ткань. Являются атерогенным классом ЛП
ЛПНП	β-ЛП	ТГ — 7 ХС + ЭХС — 50 ФЛ — 21 Аполипопротеины — 22	B-100, C	Образуются в кровеносном русле из ЛПОНП через стадию образования липопротеидов промежуточной плотности. Основная транспортная форма ХС, переносящая его в виде эфиров холестерина в ткани. Транспортируют 2/3 всего ХС. Содержат до 50 % ХС. Обладают наиболее атерогенными свойствами
ЛПВП	α-ЛП	ТГ — 3 ХС + ЭХС — 20 ФЛ — 27 Аполипопротеины — 50	B-100, A-I, A-II, C, E, D	Синтезируются в печени и кишечнике. Транспортируют ХС из периферических тканей в печень, то есть удаление холестерина из тканей. В дальнейшем ХС выводится с желчью. Содержат до 20 % ХС, до 50 % белка и около 30 % фосфолипидов. В организме осуществляют защитную, антиатерогенную функцию. Являются «тонким» критерием, отражающим состояние липидного обмена

Таблица 3. Уровни липидов в крови и их диагностическая значимость

Показатель	Значение		Диагностическая значимость уровня
	мг/дл	моль/л	
Общий холестерин	< 200	< 5,17	Низкий (целевой)
	200–239	5,17–6,18	Пограничный
	≥ 240	≥ 6,19	Высокий
Холестерин ЛПНП	< 100	< 2,58	Низкий (целевой)
	100–129	2,58–3,33	Субоптимальный
	130–159	3,34–4,1	Погранично высокий
	160–189	4,13–4,8	Высокий
	≥ 190	≥ 4,9	Очень высокий
Холестерин ЛПВП	< 40	< 1,03	Низкий
	40–59	1,03–1,54	Пограничный
	≥ 60	≥ 1,55	Высокий (целевой)
Триглицериды	< 150	< 1,69	Оптимальный (целевой)
	150–199,7	1,69–2,25	Пограничный
		≥ 2,26	Высокий

Таблица 4. «Правило 5» для определения оптимального значения уровня липидов в плазме

1	Общий холестерин, ммоль/л	Менее 5
2	Индекс атерогенности ($\text{ХС}_{\text{общий}} - \text{ХС}_{\text{лпвп}} / \text{ХС}_{\text{лпвп}}$)	Менее 4
3	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	Менее 3
4	Триглицериды, ммоль/л	Менее 2
5	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Более 1

[15–17]. При этом ЛП, отложившиеся в базальной мембране клеток, связывают гликозаминогликаны и тем самым повышают проницаемость мембраны для белков. В результате этого процесса отфильтрованные в клубочках ЛП оседают в канальцах почек, что инициирует тубулоинтерстициальные процессы и склероз. В дальнейшем повышенное содержание липидов приводит к захвату их эпителием канальцев и депозиции внутри клеток. Отложение липидов в мезангиоцитах и канальцевом эпителии придает клеткам характерный пенистый вид. Это приводит к их дистрофии и атрофии с накоплением липидного материала в межклеточном пространстве [18] (рис. 8).

Морфологическим субстратом ХБП является гломерулосклероз, характеризующийся независимо от первичной патологии почек склерозом мезангия, экспансией внеклеточного матрикса, в состав которого входят ламинин, фибронектин, гепарансульфат протеогликан, коллаген IV типа и интерстициальный коллаген (в норме отсутствует в клубочках). Увеличение внеклеточного матрикса, замещающего функционально активную ткань, — комплексный процесс, протекающий с участием различных факторов роста, цитокинов и тепловых шоковых

протеинов. Установлено, что у большинства больных с СКФ около 25 мл/мин и ниже терминальная хроническая почечная недостаточность возникает независимо от характера заболевания. Существует адаптивный ответ внутрипочечной гемодинамики на потерю массы действующих нефронов. Это проявляется в снижении сопротивления в афферентной и эфферентной артериолах функционирующих нефронов, приводящем к усилению скорости внутриклубочкового плазмотока, то есть к гиперперфузии клубочков и повышению гидравлического давления в их капиллярах. В результате возникает гиперfiltrация, а впоследствии — гломерулосклероз. Дисфункция эпителия канальцев тесно связана с развитием тубулоинтерстициального фиброза (рис. 9). Канальцевый эпителий способен к синтезу широкого спектра цитокинов и факторов роста. В ответ на повреждение или перегрузку он усиливает экспрессию молекул адгезии, синтез эндотелина и других цитокинов, способствующих тубулоинтерстициальному воспалению и склерозу. Любое повреждение стенки сосуда стимулирует агрегацию тромбоцитов с выбросом тромбоксана — мощного вазоконстриктора, играющего интегральную роль в развитии артериальной гипертензии. Усиление ре-

активности и агрегации тромбоцитов стимулирует гиперлипидемия, сочетание которой с артериальной гипертензией сопровождается еще более выраженными изменениями клубочков.

Метаболизм основных липидов при ХБП

1. Общий холестерин при ХБП

У пациентов с ХБП характер дислипидемии отличается в зависимости от стадии процесса [21].

Считается, что наибольшее повреждение клубочков почек вызывает высокий уровень общего холестерина сыворотки. Гиперхолестериновая диета у экспериментальных животных вызывает появление в клубочках липидных депозитов, моноцитарной инфильтрации и гиперклеточности мезангия, а также увеличение мезангиального матрикса. Одновременно с увеличением уровня общего холестерина нарастает протеинурия и количество склерозированных клубочков. Даже просто гиперхолестери-

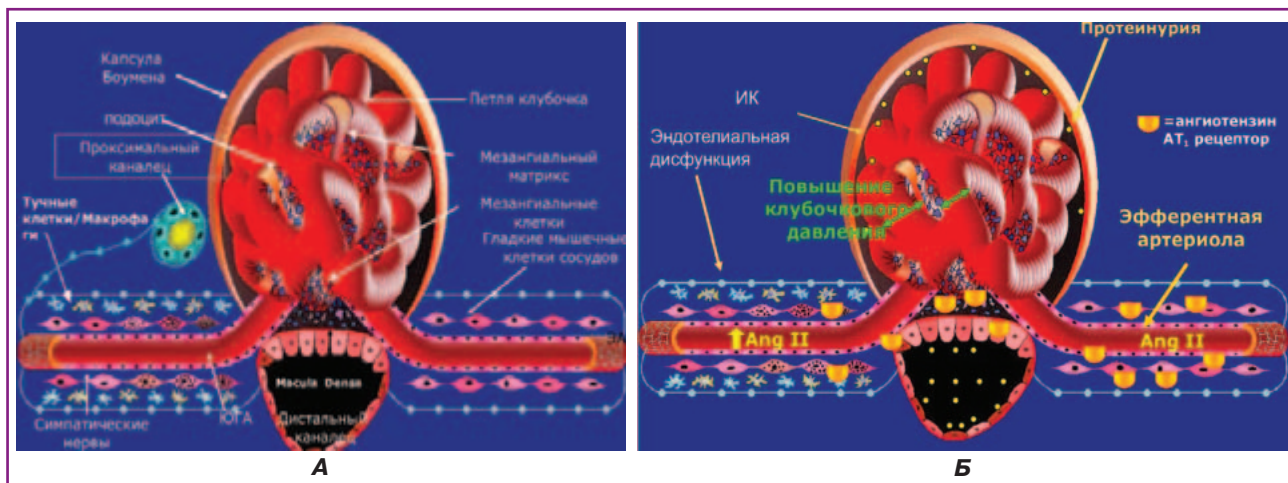


Рисунок 8. А — нормальный нефрон; Б — активация мезангиальных клеток при гиперлипидемии. Окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами и пенстыми клетками уменьшает клубочковую фильтрацию. Это приводит к повышению системного артериального давления, внутриклубочкового давления в интактных нефронах и способствует гломерулосклерозу

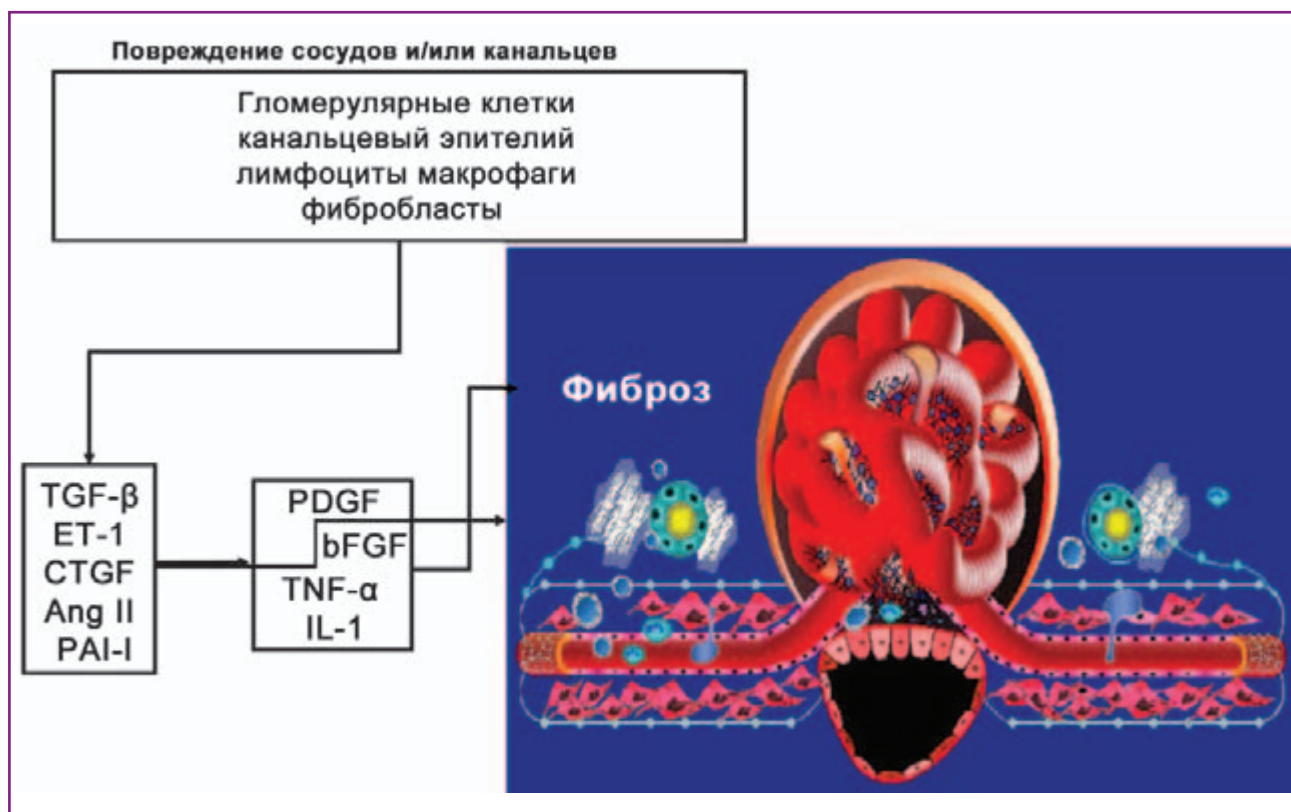


Рисунок 9. Повреждение почечной ткани и развитие фиброза

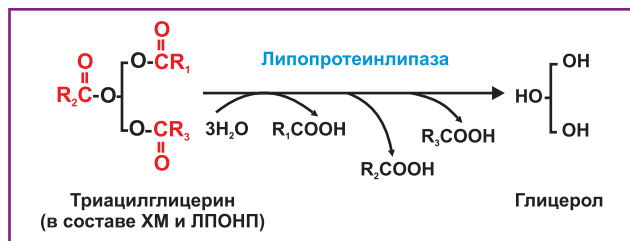


Рисунок 10. Механизм действия фермента липопротеинлипазы

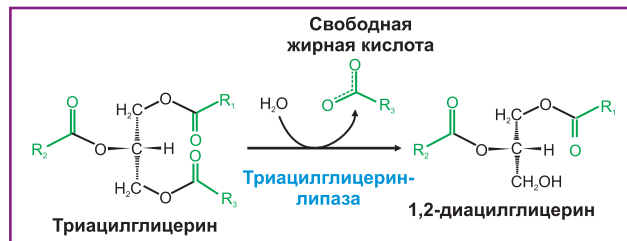


Рисунок 11. Механизм действия триацилглицеринлипазы

немия приводит к развитию протеинурии, уремии и гломерулосклерозу и увеличению внутрисосудового давления. Клиническими исследованиями показано, что гиперлипидемия при любых нефропатиях ускоряет прогрессирование почечной недостаточности. При этом скорость прогрессирования зависит от уровня общего холестерина сыворотки.

2. Триглицериды при ХБП

Среди возможных механизмов уремической гипертриглицеридемии обсуждают различные процессы: изменение активности ферментов, нарушения в рецепторном аппарате, снижение метаболизма ЛПВП. Было показано, что уже на ранних стадиях ХБП повышается уровень триглицеридов плазмы крови, достигая максимальных значений у больных с нефротическим синдромом и у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [22]. Это происходит за счет уменьшения активности таких ферментов, как липопротеинлипаза (ЛПЛ) (КФ 3.1.1.34) и печеночная триацилглицеринлипаза (П-ТГЛ) (КФ 3.1.1.3).

Механизм действия липопротеинлипазы заключается в расщеплении ТГ самых крупных по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови — ХМ и ЛПОНП (рис. 10). Хиломикроны, циркулирующие в крови, постепенно высвобождаются от триацилглицеринов (в результате контактов с липопротеинлипазой) и превращаются в остаточные хиломикроны, которые содержат очень мало триацилглицеринов и много холестерина. Остаточные хиломикроны (частично и цельные) поглощаются клетками печени.

Печеночная триглицеринлипаза катализирует гидролиз ТГ в ЛППП, в результате которого образуются ЛПНП. Гидролитическое действие фермент осуществляет на эндотелиальной поверхности капилляров печени во время прохождения через них крови (это определило название фермента). Гидролиз триацилглицеринов катализируется тремя липазами: триацилглицерин-, диацилглицерин- и моноацилглицеринлипазой. Активность двух последних ферментов в 10–100 раз превышает активность триацилглицеринлипазы, которая является регуляторным ферментом. Действие триацилглицеринлипазы состоит в расщеплении триацилглицеринов с образованием 1,2-диацилглицерина и свободных жирных кислот (рис. 11).

В результате уменьшения активности данных ферментов происходит накопление ТГ в составе ХМ и ЛПОНП. Из-за снижения активности липаз нарушается расщепление ТГ до свободных жирных кислот, необходимых для обеспечения энергетических потребностей организма, что может оказывать влияние на развитие синдрома белково-энергетической недостаточности у больных, находящихся на гемодиализе [23].

3. Липопротеины высокой плотности при ХБП

Характерным для ХБП является снижение концентрации ЛПВП. Этому способствует низкая концентрация и активность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, что приводит к нарушению синтеза, транспорта ЛПВП и быстрому расщеплению ЛПВП [22, 24]. На более поздних стадиях, но еще в додиализном периоде, у пациентов обычно имеются повышенные уровни ЛПНП и низкий уровень ЛПВП. У пациентов со значительной протеинурией и нефротическим синдромом нарушения липидного обмена также выражены за счет повышения ЛПНП, гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Гипоальбуминемия, часто сопутствующая терминальной почечной недостаточности и ХБП, также потенциально может способствовать снижению содержания ЛПВП. Объясняется это тем, что ЛПВП получают существенное количество холестерина от альбумина, который выступает в качестве переносчика свободного холестерина из периферических тканей к ЛПВП, в то же время происходит образование дефектных окисленных форм ЛПВП, которые, в свою очередь, приобретают проокислительные и провоспалительные свойства. Кроме того, со степенью гипоальбуминемии обратно коррелирует выраженность гиперхолестеринемии, что объясняется компенсаторным характером повышения синтеза ЛП в печени при нефротическом синдроме. Имеет значение также пониженный катаболизм ЛП из-за уменьшения активности липопротеинлипаз.

4. Липопротеины низкой плотности при ХБП

Мезангиальные клетки, имеющие рецепторы к липопротеидам низкой плотности, связывают и окисляют их, это запускает каскад выработки цитокинов, стимулирующих пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Параллельно снижается выработка защитных протеогликанов и кол-

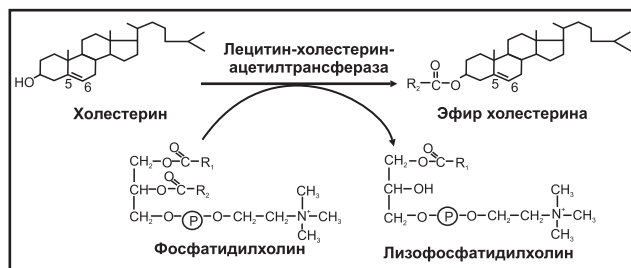


Рисунок 12. Механизм действия фермента лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы

лагнолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса, ослабляются фагоцитарные свойства мезангиоцитов, мезангий «перегружаются» макромолекулами. Липопротеины, отложившиеся в базальной мембране клеток, связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны и нейтрализуют ее отрицательный заряд, повышая проницаемость мембраны для белков. Помимо этого, фильтрующиеся в клубочках ЛП, осаждающиеся в канальцах почек, индуцируют и тубулоинтерстициальные процессы, склероз интерстиция и развитие почечной недостаточности. Современные рекомендации предлагают в качестве целевых уровни ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л для больных с ХБП со СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² и < 1,8 ммоль/л — для больных ХБП со СКФ < 30 мл/мин/1,73 м².

5. Аполипопротеины А-I и А-II при ХБП

Аполипопротеины А-I и А-II входят в состав ЛПВП. АпоА-I является активатором ЛХАТ и лигандом к рецепторам ЛПВП, а апоА-II — активатором печеночной липазы. У больных ТПН концентрации этих апопротеинов значительно снижены. ЛХАТ служит основной детерминантой образования и содержания ЛПВП в плазме крови. У пациентов с ТПН ее активность снижена. Дефицит данного фермента может приводить к снижению уровня ЛПВП в плазме и нарушениям превращения ЛПВП при ХБП, что сопровождается значительным повышением свободного сывороточного ХС и снижением концентрации эстерифицированного ХС (рис. 12).

6. Перекисное окисление липидов при ХБП

Активация перекисного окисления липидов в мембранах эндотелиальных структур клеток приводит к потере их функциональной активности и является одним из механизмов развития заболеваний почек, что определяет степень интоксикации при ХБП [19]. На стадии выраженной ХБП липопротеины подвергаются модификации и становятся окисленными ЛПНП (ок-ЛПНП). Ок-ЛПНП способствуют адгезии моноцитов к эндотелию капилляров клубочка и оказывают влияние на клетки канальцевого эпителия [20]. Они связываются с рецепторами в мезангии и через ряд клеточно-молекулярных механизмов усиливают в нем воспалительные и фиброгенные процессы. Цитотоксический эффект ок-ЛПНП проявляется в индукции апоптоза подо-

цитов с потерей нефрина и повреждением гломерулярного барьера.

Особенности коррекции липидных нарушений при ХБП

Гиполипидемическая терапия у больных ХБП на сегодняшний день является важнейшим элементом нефропротективной стратегии, призванной не только предупреждать, но и тормозить прогрессирование нефросклероза, предотвращая или откладывая развитие почечной недостаточности. Принципы лекарственной терапии являются общими для гиперлипидемий любой этиологии, причем принципиальным является начало лечения уже на ранних стадиях ХБП.

К липидкорректирующим медикаментозным средствам относятся статины, фибраты, никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты.

Статины являются структурными ингибиторами фермента гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и таким образом снижают концентрацию ХС в крови. Наряду с гиполипидемическим действием статины обладают плеiotропными эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного протеина — маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Статины различают по способу их получения. Так, ловастатин, симвастатин и правастатин являются природно-синтезированными соединениями, получаемыми из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов, в то время как флувастатин, аторвастатин и розувастатин являются синтезированными препаратами.

В Украине зарегистрированы оригинальные статины: ловастатин (мевакор), правастатин (липостат), флувастатин (лескол форте), симвастатин (зокор), аторвастатин (липримар) и розувастатин (крестор).

Статины наиболее эффективно снижают уровень ХС ЛПНП. Действие статинов на уровень ХС ЛПНП является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6 % («правило 6 %»). Статины в незначительной степени влияют на уровни ТГ и ХС ЛПВП. Как правило, они снижают уровень ТГ на 10–15 % и повышают уровень ХС ЛПВП на 8–10 %.

Эти препараты не только способствуют нормализации липидного профиля и тем самым препят-

ствують розвитку атеросклероза, но і, зменшуючи накоплення ліпідів в тканинках нирок, угнетають проліферацію мезангіальних кліток і розвиток гломерулосклероза.

Крім статинів, актуальною є моно- і комбінована гіполіпідемічна терапія з використанням препаратів різних груп.

Згідно клінічному керівництву по управлінню ХБП в умовах дисліпідемії, рекомендується спеціальний підхід до фармакологічної корекції порушень ліпідного обміну [25, 26] (табл. 5).

В 2013 р. (KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease) були представлені рекомендації по ліченню порушень ліпідного обміну при ХБП [27] (табл. 6).

Таким чином, дисліпідемія тісно пов'язана з прогресуванням ХБП. Її вплив обумовлено як атеросклеротичним ураженням ниркових судин, так і прямим нефротоксичним впливом ліпідів. Гіполіпідемічна терапія у хворих з ХБП переследує головну мету — запобігання розвитку і прогресування власне ХБП.

Таблиця 5. Дозирование липидоснижающих препаратов при ХБП

Препарат	Нет ХБП или ХБП 1–2-й стадии	ХБП 3-й стадии	ХБП 4-й стадии	Почечный трансплантат
Статины (мг/сутки)				
Аторвастатин	10–80	10–80	10–80	10–20
Флувастатин	20–80	20–80	10–80	10–80
Ловастатин	10–80	10–80	10–40	10–40
Правастатин	10–40	10–40	10–20	10–20
Розувастатин	5–40	5–20	5–10	5
Симвастатин	5–40	5–40	5–20	5–20
Фибраты (мг/сутки)				
Безафибрат	400–600	200		
Ципрофибрат	200			
Фенофибрат	96	48		
Другие (мг/сутки)				
Эзетимиб	10	10	10	
Никотиновая кислота	2000	2000	2000	

Таблиця 6. Рекомендации по лечению нарушений липидного обмена при ХБП

	Рекомендации
1	У взрослых пациентов с впервые диагностированной ХБП (включая больных на диализе и после трансплантации почки) рекомендуется исследование липидного профиля (общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды)
2	У взрослых пациентов с ХБП (включая больных на диализе и после трансплантации почки) последующие исследования липидного профиля не требуются для большинства больных
3	У взрослых пациентов ≥ 50 лет и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , не находящихся на диализе и не имеющих почечного трансплантата (категория СКФ С3а-С5), рекомендуется лечение статинами или комбинацией статинов/эзетимиба
4	У взрослых пациентов ≥ 50 лет и СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (категория СКФ С1-С2) рекомендуется лечение статинами
5	У взрослых пациентов с ХБП в возрасте 18–49 лет, не находящихся на диализе и не имеющих почечного трансплантата, показано лечение статинами в следующих ситуациях: доказанная ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда или коронарная реваскуляризация); сахарный диабет; ишемический инсульт в анамнезе; 10-летний риск коронарной смерти или несмертельного инфаркта миокарда $> 10\%$
6	Пациентам, находящимся на диализе, рекомендуется не начинать лечение статинами или комбинацией статинов/эзетимиба
7	Пациентам, уже получающим статин или комбинацию статинов/эзетимиба к моменту начала диализа, рекомендуется продолжить их прием на диализе
8	У реципиентов донорской почки рекомендуется лечение статинами
9	Взрослым пациентам с ХБП (включая больных на диализе и с трансплантированной почкой) и гипертриглицеридемией предлагается дать рекомендации по изменению образа жизни

Выявление начальных проявлений нарушения липидного обмена у пациентов с хроническими почечными заболеваниями позволяет определить группы высокого риска с неблагоприятным исходом ХБП, а своевременно назначенная терапия — предупредить развитие заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. El Nahas A.M., Bello A.K. Chronic kidney disease: The global challenge // *Lancet*. — 2005. — № 365. — P. 331-40.
2. Levey A.S., Atkins R., Coresh J. et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives — A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes // *Kidney Int.* — 2007. — № 72. — P. 247-59.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* — 2013. — 3(Suppl.). — P. 1-150.
4. Gröne E.F., Gröne H.J. Does hyperlipidemia injure the kidney? *Nature clinical practice // Nephrology*. — 2008. — № 4(8). — P. 424-5.
5. Sarnak M.J., Levey A. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — № 35(4). — P. 117-131.
6. Keane W.F. Lipids and the kidney // *Kidney International*. — 1994. — № 46(3). — P. 910-20.
7. Tareeva I.E., Kutyrina M.I., Nikolaev A.Yu. The braking of chronic renal failure // *Therapeutic Archives*. — 2000. — № 6. — P. 9-14.
8. Virchow R., Chance F. Cellular pathology, as based on physiological and pathological histology // J. Churchill. — London, 1860. A more precise account of fatty metamorphosis. — P. 351.
9. Jay V. Richard Bright: physician extraordinaire // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2000. — № 124. — P. 1262-1263.
10. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M., Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease // *Lancet*. — 1982. — № 2. — P. 1309-11.
11. Grone H.J., Walli A., Grone E., Niedmann P., Thiery J., Seidel D., Helmchen U. Induction of glomerulosclerosis by dietary lipids. A functional and morphologic study in the rat // *Lab. Invest.* — 1989. — № 60. — P. 433-46.
12. Vaziri N.D., Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease // *Blood Purif.* — 2011. — № 31(1-3). — P. 189-96.

13. Chen S.C., Hung C.C., Kuo M.C. et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease // *PLoS One*. — 2013. — № 8(2). — E55643.

14. Urazlina C.E., Zhdanova T.V., Nazarov A.V. et al. Lipid metabolism in patients with chronic renal failure // *Ural Medical Journal*. — 2011. — № 2(80). — P. 122-6.

15. Rovin B.H., Tan L.C. LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression // *Kidney international*. — 1993. — № 43. — P. 218-25.

16. Keane W.F., O'Donnell M.P., Kasiske B.L. Oxidative modification of low-density lipoproteins by mesangial cells // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 1993. — № 4. — P. 187-94.

17. Kume S., Uzu T., Araki S. et al. Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 2007. — № 18. — P. 2715-23.

18. Colina I.B. Hyperlipidemia in patients with chronic kidney disease: features and approaches to treatment // *The attending physician*. — 2012. — № 1. — P. 63-70.

19. Colina I.B., Stavrovskaya U., Shilov E.M. Dyslipidemia, and chronic progressive renal disease // *Ter. archive*. — 2004. — № 76(9). — P. 75-8.

20. Abrass C.K. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease // *Am. J. Nephrol.* — 2004. — № 24. — P. 46-53.

21. Vaziri N.D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2006. — № 290. — F262-F272.

22. Bhowmik D., Tiwari S.C. Metabolic syndrome and chronic kidney disease // *Indian J. Nephrol.* — 2008. — № 18(1). — P. 1-4.

23. Trevisan R., Dodesini A.R., Lepore G. Lipids and renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — № 17. — S145-S147.

24. Kuznetsova E.B., Zhdanov T.V., Sadykova Yu.R. et al. Metabolic syndrome in nephrology patients // *Ural Medical Journal*. — 2011. — № 4. — P. 34-41.

25. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney International*. — 2013. — 3(Suppl.). — P. 268-70.

26. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — № 60(5). — P. 850-886.

27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* — 2013. — 3(Suppl.). — P. 259-305.

Получено 01.04.16,
получено в исправленном виде 03.04.16,
принято в печать 04.04.16 ■

Мельник О.О.

Керівник проекту спеціалізованого медичного центру «Оптима Фарм», м. Київ, Україна

ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК

Резюме. Хронічна хвороба нирок — доведений фактор ризику розвитку і прогресування порушення обміну ліпідів. В основі цих порушень — збільшення в плазмі крові вмісту холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності та зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності, апопротеїнів родини А (апоА-I і апоА-II). Спостерігається зменшення активності ферментів: ліпопротеїніліпази, печінкової тригліцеринліпази, лецитин-холестерин-ацетилтрансферази. Запропоновано використання ліпідкоригуючих лікарських засобів — статинів, фібратів, нікотинової кислоти.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, холестерин, тригліцериди, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни високої щільності, апоА-I, апоА-II, ліпопротеїніліпази, печінкова тригліцеринліпаза, статини, фібрати, нікотинова кислота.

Melnyk O.O.

Project Manager of the Specialized Medical Center «Optima Pharm», Kyiv, Ukraine

DISORDERS OF LIPID METABOLISM AND ITS CORRECTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary. Chronic kidney disease — a proven risk factor of the development and progression of lipid metabolism disorders. The basis of these disorders — an increase in blood plasma cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins and decreased levels of high density lipoproteins, apo AI and apo AII. There has been a decrease in the activity of enzymes: lipoprotein lipase, hepatic triglyceride lipase, lecithin-cholesterol acyltransferase. The use of lipid-modifying drugs — statins, fibrates, nicotinic acid was proposed.

Key words: chronic kidney disease, cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins, high density lipoproteins, apo AI, apo AII, lipoprotein lipase, hepatic triglyceride lipase, statins, fibrates, nicotinic acid.

Визначення прокальцитоніну для діагностики й моніторингу сепсису Procalcitonin testing for diagnosing and monitoring sepsis

(ADVIA Centaur BRAHMS PCT assay, BRAHMS PCT Sensitive Kryptor assay, Elecsys BRAHMS PCT assay, LIAISON BRAHMS PCT assay and VIDAS BRAHMS PCT assay). London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015 Oct 7. 52 p. (Diagnostics guidance; № 18).

<https://www.evidence.nhs.uk/document?ci=https%3a%2f%2fwww.nice.org.uk%2fguidance%2fdg18&returnUrl=Search%3fom%3d%5b%7b%22toi%22%3a%5b%22Guidance%22%5d%7d%5d%26q%3dprocalcitonin%2band%2bsepsis&q=procalcitonin+and+sepsis>

Рекомендації

Основні рекомендації

Визначення рівня прокальцитоніну (ПКТ) (за допомогою ADVIA PCT assay, BRAHMS PCT Sensitive Kryptor assay, Elecsys BRAHMS PCT assay, LIAISON BRAHMS PCT assay and VIDAS BRAHMS PCT assay) є багатообіцяючим, але в даний час немає достатньо доказів, щоб рекомендувати його для рутинного застосування державною службою охорони здоров'я. Рекомендуються подальші дослідження для визначення інформативності ПКТ для розв'язання таких питань:

— чи слід припинити лікування антибіотиками у людей з підтвердженим або високою підозрою на сепсис у відділенні інтенсивної терапії або

— чи слід розпочинати й припиняти лікування антибіотиками в людей із підозрою на бактеріальну інфекцію у відділенні невідкладної допомоги.

Центри, що використовують у даний час визначення ПКТ при прийнятті цих рішень, були відібрані для участі в дослідженні та зборі даних.

Прокальцитонін надходить у кров, коли є бактеріальна інфекція в організмі, високий рівень ПКТ може показувати, що людина має тяжку бактеріальну інфекцію. Кількісне визначення прокальцитоніну в крові й отримані результати можуть допомогти лікарям діагностувати бактеріальні інфекції та приймати рішення про доцільність початку або припинення лікування антибіотиками.

Не існує достатніх доказів, щоб рекомендувати ці тести для застосування в державній системі охорони здоров'я. Проте NICE рекомендував подальші дослідження та збір даних для отримання результатів щодо інформативності залучення визначення ПКТ у стандартній клінічній практиці державної системи охорони здоров'я.

The procalcitonin (PCT) tests (ADVIA Centaur BRAHMS PCT assay, BRAHMS PCT Sensitive Kryptor assay, Elecsys BRAHMS PCT assay, LIAISON BRAHMS PCT assay and VIDAS BRAHMS PCT assay) show promise but there is currently insufficient evidence to recommend their routine adoption in the National Health Service (NHS). Further research on PCT tests is recommended for guiding decisions to:

— Stop antibiotic treatment in people with confirmed or highly suspected sepsis in the intensive care unit or

— Start and stop antibiotic treatment in people with suspected bacterial infection presenting to the emergency department.

Centres currently using PCT tests to guide these decisions are encouraged to participate in research and data collection.

Procalcitonin is released into the bloodstream when there is a bacterial infection in the body and high levels can show that a person has a serious bacterial infection. Procalcitonin tests measure the amount of procalcitonin in the blood, and the results can help doctors to diagnose bacterial infection and decide about starting or stopping antibiotic treatment.

There was not enough evidence to recommend that these tests are used in the NHS. But NICE has recommended further research and data collection to show the impact of adding procalcitonin testing to standard clinical practice in the NHS.

Ефективність стратегій запобігання контраст-індукованій нефропатії: систематичний огляд і метааналіз

Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis

Subramaniam R.M., Suarez-Cuervo C., Wilson R.F. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2016 Feb 2. doi: 10.7326/M15-1456. (Review) PMID: 26830221

Довідкова інформація. N-ацетилцистеїн, натрію бікарбонат, статини й аскорбінова кислота були вивчені для оцінки зниження розвитку контраст-індукованої нефропатії (КІН).

Background. N-acetylcysteine, sodium bicarbonate, statins, and ascorbic acid have been studied for reducing contrast-induced nephropathy (CIN).

Мета: оцінити порівняльну ефективність заходів зі зниження КІН у дорослих, які одержують контрастні засоби.

Джерела даних: бази даних MEDLINE, EMBASE, Бібліотека Кохрана, ClinicalTrials.gov і Scopus станом на червень 2015 року. Були оцінені ризик упередженості досліджень і загальна сила доказів (СД).

Відбір досліджень. Для цього метааналізу відібрані рандомізовані контрольовані дослідження з достатньою кількістю даних, у яких призначали N-ацетилцистеїн, натрію бікарбонат, статини або аскорбінову кислоту для запобігання КІН при внутрішньовенному або внутрішньоартеріальному введенні контрастних засобів.

Збір даних. Два дослідники незалежно один від одного відбирали дані й оцінювали якість дослідження.

Синтез даних. Низькі дози N-ацетилцистеїну порівняно з в/в фізіологічним розчином (відношення ризиків (ВР), 0,75 (95% ДІ від 0,63 до 0,89); низька СД), N-ацетилцистеїн порівняно з в/в сольовим розчином у пацієнтів, які отримують низькоосмолярні контрастні речовини (ВР 0,69 (ДІ від 0,58 до 0,84); помірні СД), статини плюс N-ацетилцистеїн проти N-ацетилцистеїну (ВР 0,52 (ДІ від 0,29 до 0,93); низька СД) мали клінічно важливі й статистично значущі переваги. Наступні три порівняння продемонстрували клінічно важливу відмінність, що не була статистично значущою: бікарбонат натрію порівняно з в/в сольовим розчином у хворих, які отримують низькоосмолярні контрастні речовини (ВР 0,65 (ДІ від 0,33 до 1,25); низька СД), статини та сольовий розчин внутрішньовенно порівняно з в/в фізіологічним розчином (ВР 0,68 (ДІ від 0,39 до 1,20); низька СД) і аскорбінова кислота порівняно з в/в фізіологічним розчином (ВР 0,72 (ДІ від 0,48 до 1,01); низька СД). Сила доказів була, як правило, недостатньою для порівняння потреби в замісній нирковій терапії, серцевої недостатності та смертності.

Обмеження. Замало досліджень було проведено у пацієнтів, які отримують в/в контрастні речовини.

Висновок. Найбільше зниження КІН було встановлено у пацієнтів, які отримували N-ацетилцистеїн з низькомолекулярними контрастними речовинами та статини з N-ацетилцистеїном.

Purpose: to evaluate the comparative effectiveness of interventions to reduce CIN in adults receiving contrast media.

Data Sources: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, and Scopus databases through June 2015. Risk of bias of studies and overall strength of evidence (SOE) were assessed.

Study Selection. Randomized, controlled trials of N-acetylcysteine, sodium bicarbonate, statins, or ascorbic acid that used intravenous (IV) or intra-arterial contrast media and defined CIN with enough data for meta-analysis.

Data Extraction. Two reviewers independently extracted data and assessed study quality.

Data Synthesis. Low-dose N-acetylcysteine compared with IV saline (risk ratio [RR] 0.75 [95% CI, 0.63 to 0.89]; low SOE), N-acetylcysteine compared with IV saline in patients receiving low-osmolar contrast media (RR 0.69 [CI, 0.58 to 0.84]; moderate SOE), and statins plus N-acetylcysteine versus N-acetylcysteine (RR 0.52 [CI, 0.29 to 0.93]; low SOE) had clinically important and statistically significant benefits. The following 3 comparisons suggested a clinically important difference that was not statistically significant: sodium bicarbonate versus IV saline in patients receiving low-osmolar contrast media (RR 0.65 [CI, 0.33 to 1.25]; low SOE), statins plus IV saline versus IV saline (RR 0.68 [CI, 0.39 to 1.20]; low SOE), and ascorbic acid versus IV saline (RR 0.72 [CI, 0.48 to 1.01]; low SOE). Strength of evidence was generally insufficient for comparisons of the need for renal replacement, cardiac events, and mortality.

Limitation. Too few studies were done in patients receiving IV contrast media.

Conclusion. The greatest reduction in CIN was seen with N-acetylcysteine in patients receiving LOCM and with statins plus N-acetylcysteine.

Порівняльний ефект типу контрастної речовини на частоту контраст-індукованої нефропатії: систематичний огляд і метааналіз

Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis

Eng J., Wilson R.F., Subramaniam R.M. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2016 Feb 2. doi: 10.7326/M15-1402. (Review) PMID: 26830055

Довідкова інформація. Йодовмісні контрастні засоби є важливими компонентами багатьох процедур візуалізації. Важливим потенційним побічним ефектом є контраст-індукована нефропатія (КІН).

Мета: порівняти ризик розвитку КІН для контрастних речовин між собою та між класами осмолярності у хворих, які отримують діагностичні або терапевтичні процедури візуалізації.

Background. Iodinated contrast media are essential components of many imaging procedures. An important potential side effect is contrast-induced nephropathy (CIN).

Purpose: to compare CIN risk for contrast media within and between osmolality classes in patients receiving diagnostic or therapeutic imaging procedures.

Джерела даних: бази даних PubMed, EMBASE, Бібліотека Кохрана, Clinical Trials.gov і Scopus на червень 2015 року.

Відбір досліджень: рандомізовані контрольовані клінічні випробування, у яких повідомлено про розвиток КІН у пацієнтів, які отримують низькоосмолярні або ізоосмолярні контрастні речовини для візуалізації.

Збір даних: незалежний відбір та оцінку якості проводили 2 рецензенти із подвійним збором характеристик і результатів.

Синтез даних. У жодному з 5 досліджень, які порівнювали типи контрастних речовин, не повідомлено про статистично значимі або клінічно важливі відмінності серед досліджуваних груп, але сила доказів була низькою. Двадцять п'ять рандомізованих контрольованих досліджень показали незначне зменшення ризику КІН при застосуванні ізоосмолярного контрастного засобу йодиксанолу порівняно з різномірною групою низькоосмолярних речовин, що досягло статистичної значимості в метааналізі (об'єднаний відносний ризик 0,80 (95% ДІ від 0,65 до 0,99); $P = 0,045$). Сила доказів цього порівняння була помірною. У метареєстрації рандомізованих контрольованих досліджень із застосуванням йодиксанолу не було встановлено зв'язку між шляхом його введення та порівняльним ризиком КІН.

Недоліки: мала кількість досліджень порівняння низькоосмолярних контрастних речовин. Процедурні подробиці про застосування контрастних речовин мали різний формат. Лише декілька досліджень визначали клінічні показання і виразність існуючого ураження нирок.

Висновок. Не було виявлено жодних відмінностей у ризику розвитку КІН серед низькоосмолярних контрастних речовин. Йодиксанол був пов'язаний з дещо меншим ризиком розвитку КІН, ніж низькоосмолярні контрастні речовини, але менший ризик не перевищує критерію клінічної значущості.

Data Sources: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Clinical Trials.gov, and Scopus through June 2015.

Study Selection: randomized, controlled trials that reported CIN-related outcomes in patients receiving low-osmolar contrast media (LOCM) or iso-osmolar contrast media for imaging.

Data Extraction: independent study selection and quality assessment by 2 reviewers and dual extraction of study characteristics and results.

Data Synthesis. None of the 5 studies that compared types of LOCM reported a statistically significant or clinically important difference among study groups, but the strength of evidence was low. Twenty-five randomized, controlled trials found a slight reduction in CIN risk with the iso-osmolar contrast media agent iodixanol compared with a diverse group of LOCM that just reached statistical significance in a meta-analysis (pooled relative risk 0.80 (95% CI, 0.65 to 0.99); $P = 0.045$). This comparison's strength of evidence was moderate. In a meta regression of randomized, controlled trials of iodixanol, no relationship was found between route of administration and comparative CIN risk.

Limitations: few studies compared LOCM. Procedural details about contrast administration were not uniformly reported. Few studies specified clinical indications or severity of baseline renal impairment.

Conclusion. No differences were found in CIN risk among types of LOCM. Iodixanol had a slightly lower risk for CIN than LOCM, but the lower risk did not exceed a criterion for clinical importance.

Багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження (з вивчення ефекту) відміни інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту/блокатора рецепторів до ангіотензину при прогресуючій хворобі нирок

Multicentre Randomized Controlled Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Withdrawal in Advanced Renal Disease

The STOP-ACEi Trial; Sunil Bhandari; Natalie Ives; Elizabeth A. Brettell; Marie Valente; Paul Cockwell; Peter S. Topham; John G. Cleland; Arif Khwaja; Meguid El Nahas // Nephrol. Dial. Transplant. 2016; 31(2): 255-261.

Реферат

Обґрунтування. Контроль артеріального тиску (АТ) і зниження екскреції білка за допомогою препаратів, що блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, є основою терапії хронічної хвороби нирок (ХХН). Дослідження підтверджують переваги при легкій ХХН, але даних про ефективність використання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокаторів рецепторів до ангіотензину (БРА) на пізніх стадіях ХХН не вистачає. У дослідженні STOP-ACEi ми прагнемо підтвердити попередні результати, які свід-

Abstract

Background. Blood pressure (BP) control and reduction of urinary protein excretion using agents that block the rennin-angiotensin aldosterone system are the mainstay of therapy for chronic kidney disease (CKD). Research has confirmed the benefits in mild CKD, but data on angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB) use in advanced CKD are lacking. In the STOP-ACEi trial, we aim to confirm preliminary findings which suggest that withdrawal of

чать, що відміна лікування ІАПФ/БРА може стабілізувати або навіть поліпшити функцію нирок у пацієнтів із прогресуючою ХХН.

Методи. STOP-ACEi (реєстрація: поточні контрольовані дослідження, ISRCTN62869767) є відкритим багатоконтрольованим рандомізованим контрольованим клінічним дослідженням серед 410 учасників із прогресуючою ХХН (стадії 4 або 5), які отримують ІАПФ, БРА або і те, і інше. Пацієнти будуть рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 на тих, які припинять прийом ІАПФ, БРА або їх комбінації (експериментальна гілка), та тих, які продовжать прийом ІАПФ, БРА або їх комбінації (контрольна група). Пацієнти будуть контролюватися з періодичністю 1 раз на 3 місяці протягом 3 років. Первинний результат — рШКФ через 3 роки. Вторинний результат включає число ниркових ускладнень, якість життя та фізичного стану, рівень госпіталізації, АТ і лабораторні дані, у тому числі визначення сироваткового цистатину С. Оцінка безпечності буде надаватися для гарантування того, що проведення відміни або продовження лікування позначеними препаратами не викликає надмірної шкоди, або збільшення смертності, або розвитку серцево-судинних подій, таких як серцева недостатність, інфаркт міокарда або інсульт.

Результати. Обґрунтування та дизайн дослідження подані тут. Результати цього дослідження покажуть, чи може припинення прийому ІАПФ/БРА поліпшити або стабілізувати функцію нирок у пацієнтів із прогресуючою ХХН. Він покаже, наскільки цей простий захід може покращити лабораторні та клінічні результати, у тому числі прогресування до термінальної стадії ниркової хвороби, не викликаючи збільшення кількості серцево-судинних подій.

ACEi/ARB treatment can stabilize or even improve renal function in patients with advanced progressive CKD.

Methods. The STOP-ACEi trial (trial registration: current controlled trials, ISRCTN62869767) is an investigator-led multicentre open-label, randomized controlled clinical trial of 410 participants with advanced (Stage 4 or 5) progressive CKD receiving ACEi, ARBs or both. Patients will be randomized in a 1 : 1 ratio to either discontinue ACEi, ARB or combination of both (experimental arm) or continue ACEi, ARB or combination of both (control arm). Patients will be followed up at 3 monthly intervals for 3 years. The primary outcome measure is eGFR at 3 years. Secondary outcome measures include the number of renal events, participant quality of life and physical functioning, hospitalization rates, BP and laboratory measures, including serum cystatin-C. Safety will be assessed to ensure that withdrawal of these treatments does not cause excess harm or increase mortality or cardiovascular events such as heart failure, myocardial infarction or stroke.

Results. The rationale and trial design are presented here. The results of this trial will show whether discontinuation of ACEi/ARBs can improve or stabilize renal function in patients with advanced progressive CKD. It will show whether this simple intervention can improve laboratory and clinical outcomes, including progression to end-stage renal disease, without causing an increase in cardiovascular events.

Артеріальна гіпертензія й еректильна дисфункція: недовизначений дуєт

Arterial hypertension and erectile dysfunction: an under-recognized duo
Viigimaa M., Boutari Ch., Doumas M. // *E-journal of Cardiology Practice*. 2016; Vol. 14, № 4.

<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Journals-and-publications/ESC-journals-family/E-journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/arterial-hypertension-and-erectile-dysfunction-an-under-recognized-duo?hit=ecampaign>

Висновки

У цілому наявні дані експериментальних та клінічних досліджень вказують на те, що підвищення рівня артеріального тиску як такого пов'язано з підвищеним ризиком виникнення еректильної дисфункції, у той час як успішний контроль артеріального тиску пов'язаний з поліпшенням еректильної функції. Крім того, сукупні дані вказують на те, що антигіпертензивна медикаментозна терапія, пов'язана з еректильною дисфункцією, демонструє серед гіпотензивних препаратів різноспрямовані ефекти на еректильну функцію, а саме: зниження еректильної функції (діуретики, бета-блокатори, центральнодіючі агенти), нейтральну дію (антагоністи кальцію, інгібітори АПФ) або потенційно корисні ефекти (блокатори рецепторів до ангіотензину, небіволол), а також те, що зміна препарату з негативною дією на препарат з позитивним впливом на еректильну функцію є сприятливою у хворих на гіпертонічну хворобу з еректильною дисфункцією.

Conclusions

In summary, available data from experimental and clinical studies suggest that blood pressure elevation per se is associated with an increased occurrence of erectile dysfunction, while successful blood pressure control is associated with erectile function benefits. In addition, accumulating data indicate that antihypertensive drug therapy is associated with erectile dysfunction, that antihypertensive drugs have divergent effects on erectile function which is either detrimental (diuretics, beta-blockers, centrally acting agents), neutral (calcium antagonists, ACE inhibitors) or potentially beneficial (angiotensin receptor blockers, nebivolol), and that switching from a drug with negative to a drug with positive effects on erectile function seems to be beneficial in hypertensive patients with erectile dysfunction.

Ефект статинів на наслідки захворювання нирок: систематичний огляд і метааналіз

Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis

Su X., Zhang L., Lv J. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* 2016 Feb 20. pii: S0272-6386(16)00132-3. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.016. (Review) PMID: 26905361

Довідкова інформація. Ефекти призначення статинів на наслідки захворювання нирок залишаються спірними. Ми провели систематичний огляд і метааналіз з оцінки ефективності впливу застосування статинів на нирки.

Дизайн дослідження. Нами був проведений метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) з використанням бази даних MEDLINE (з 1946 року по 31 серпня 2015 р.), EMBASE (з 1966 року по 31 серпня 2015 р.), Бібліотеки Кохрана (без обмеження даних).

Відбір даних: дорослі з визначеними хворобами нирок, які не отримують діаліз.

Критерії відбору для дослідження: рандомізовані клінічні дослідження, у яких відомо про прийом статинів як мінімум 6 місяців і визначення стану нирок.

Втручання: застосування статинів порівняно з контролем, у тому числі плацебо, звичайний догляд, різні типи й дози статинів.

Наслідки: ниркова недостатність, швидкість зміни розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на рік, зміни протеїнурії або альбумінурії у пацієнтів із ХХН, тяжкі серцево-судинні ускладнення.

Результати. У метааналіз були включені 57 відібраних досліджень із 143 888 учасниками. Лікування статинами не дало очевидного позитивного ефекту для частоти розвитку ниркової недостатності (ВР 0,98 (95% ДІ 0,87–1,10); $P = 0,7$) або термінальної стадії ниркової недостатності (ВР 0,98 (95% ДІ 0,90–1,07); $P = 0,7$). Тим не менше виявлено різницю в темпах зниження рШКФ (0,41 (95% ДІ 0,11–0,70) мл/хв/1,73 м² за рік (повільніше в тих, які приймали статини) і стандартизовану середню різницю зміни протеїнурії або альбумінурії (–0,65 (95% ДІ від –0,94 до –0,37) у тих, які отримували статини), що були статистично значущими. Крім того, прийом статинів значно знижував ризик серцево-судинних подій (ВР 0,69 (95% ДІ 0,61–0,79); $P < 0,001$) у пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

Недоліки: включення декількох post hoc аналізів великих досліджень, суттєва неоднорідність в аналізах вторинних наслідків.

Висновки. Терапія статинами не зменшує ризику виникнення ниркової недостатності в дорослих, які не отримують діаліз, але може незначною мірою зменшувати протеїнурію та темп зниження рШКФ.

Background. The effects of statin administration on kidney disease outcomes remain controversial. We undertook a systematic review and meta-analysis to assess the efficacy of statins on kidney outcomes.

Study design. We conducted a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) using MEDLINE (1946 to August 31, 2015), EMBASE (1966 to August 31, 2015), and the Cochrane Library database (no date restriction).

Setting & population: adults who were not receiving dialysis, for whom kidney disease outcomes were reported.

Selection criteria for studies: RCTs in which statins were given for at least 6 months and kidney outcomes were measured.

Intervention: statins versus control, including placebo, usual care, and different types or doses of statins.

Outcomes: kidney failure events, rate of change in estimated glomerular filtration rate (eGFR) per year, change in proteinuria or albuminuria, and, in patients with chronic kidney disease, major cardiovascular events.

Results. 57 eligible studies with 143,888 participants were included. Statin treatment did not produce an apparent beneficial effect for kidney failure events (OR 0.98; 95% CI 0.87–1.10; $P = 0.7$) or end-stage renal disease events (OR 0.98; 95% CI 0.90–1.07; $P = 0.7$). However, mean difference for rate of decline in eGFR (0.41 [95% CI 0.11–0.70] mL/min/1.73m² per year slower in statin recipients) and standardized mean difference for change in proteinuria or albuminuria (0.65 [95% CI –0.94 to –0.37] standard deviation units, statin recipients vs controls) were statistically significant. In addition, statin therapy significantly reduced the risk for cardiovascular events (OR 0.69; 95% CI 0.61–0.79; $P < 0.001$) in patients with chronic kidney disease.

Limitations: inclusion of several post hoc analyses from large RCTs and substantial heterogeneity in secondary outcome analyses.

Conclusions. Statin therapy does not reduce the risk for kidney failure events in adults not receiving dialysis for whom kidney disease outcomes were reported, but may modestly reduce proteinuria and rate of eGFR decline.

Ефект сиролімусу на прогресування захворювання в пацієнтів з автосомно-домінантним полікістозом нирок і стадією ХХН 3Б–4

Effect of Sirolimus on Disease Progression in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and CKD Stages 3b-4

Ruggenenti P., Gentile G., Perico N. et al. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016 Feb 22. pii: CJN.09900915. (Original) PMID: 26912555

Передумови та цілі. Вплив інгібіторів рапаміцину (mTOR) не був вивчений у пацієнтів з автосомно-домінантним полікістозом нирок (АДПКН) та тяжкою нирковою недостатністю.

Дизайн і учасники. У цьому академічному проспективному рандомізованому відкритому з осліпленою кінцевою точкою в паралельних групах дослідженні (ClinicalTrials.gov № NCT01223755) взяв участь 41 дорослий з АДПКН і ХХН 3Б стадії або 4, протеїнурією $\leq 0,5$ г/24 год. Пацієнти були рандомізовані в період з вересня 2010 року до березня 2012 року в 2 групи: тих, які приймали сиролімус (3 мг/добу; сироватковий цільовий рівень 5–10 нг/мл) на додаток до традиційної терапії (n = 21), і групу звичайного лікування (n = 20). Первинний результат оцінювали за динамікою ШКФ (за плазмовим кліренсом йогексолу) за 1 і 3 роки порівняно з базовим рівнем.

Результати. До планового проміжного аналізу 1 року ШКФ знизилася з $26,7 \pm 5,8$ мл/хв до $21,3 \pm 6,3$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ (P < 0,001) і з $29,6 \pm 5,6$ до $24,9 \pm 6,2$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ (P < 0,001) відповідно у групі сиролімусу й традиційного лікування. Альбумінурія ($73,8 \pm 81,8$ мкг/хв проти $154,9 \pm 152,9$ мкг/хв; P = 0,02) і протеїнурія ($0,3 \pm 0,2$ г/24 год порівняно з $0,6 \pm 0,4$ г/24 год; p < 0,01) збільшилася в групі сиролімусу. У семи пацієнтів на сиролімусі проти одного в контрольній групі був розвиток *de novo* протеїнурії (P = 0,04), у десяти проти трьох пацієнтів подвоїлась протеїнурія (P = 0,02), у 18 проти 11 мали місце периферичні набряки (P = 0,04), і у 14 проти шести пацієнтів були документовані інфекції верхніх дихальних шляхів (P = 0,03). У трьох пацієнтів, які приймали сиролімус, був набряк Квінке, 14 пацієнтів мали афтозний стоматит, і сім пацієнтів мали акне (P < 0,01 для обох проти контролю). У двох пацієнтів прогресувала ХНН, і два пацієнти були зняті з дослідження через погіршення протеїнурії. Ці події не спостерігалися в контролі. Отже, незалежна рада з моніторингу даних і безпеки рекомендувала припинення дослідження з міркувань безпеки. До 1 року дослідження загальний об'єм нирок (оцінювався за даними контраст-посиленої комп'ютерної томографії) збільшилась на 9,0 % від $2857,7 \pm 1447,3$ мл до $3094,6 \pm 1519,5$ мл у групі сиролімусу і на 4,3 % від $3123,4 \pm 1695,3$ мл до $3222,6 \pm 1651,4$ мл на стандартній терапії (P = 0.12). При спостереженні встановлено зниження від цільового рівня сиролімусу в сироватці крові у 37 % і підвищення — у 7 % пацієнтів.

Висновки. Сиролімус був небезпечним і неефективним у пацієнтів з АДПКН і нирковою недостатністю, припускається, що терапія mTOR інгібітором може бути протипоказаною в цьому контексті.

Background and objectives. The effect of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors has never been tested in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and severe renal insufficiency.

Design, setting, participants, & measurements: In this academic, prospective, randomized, open label, blinded end point, parallel group trial (ClinicalTrials.gov no. NCT01223755), 41 adults with ADPKD, CKD stage 3b or 4, and proteinuria ≤ 0.5 g/24 h were randomized between September of 2010 and March of 2012 to sirolimus (3 mg/d; serum target levels of 5–10 ng/ml) added on to conventional therapy (n = 21) or conventional treatment alone (n = 20). Primary outcome was GFR (iohexol plasma clearance) change at 1 and 3 years versus baseline.

Results. At the 1-year preplanned interim analysis, GFR fell from 26.7 ± 5.8 to 21.3 ± 6.3 ml/min per 1.73 m^2 (P < 0.001) and from 29.6 ± 5.6 to 24.9 ± 6.2 ml/min per 1.73 m^2 (P < 0.001) in the sirolimus and conventional treatment groups, respectively. Albuminuria (73.8 ± 81.8 versus 154.9 ± 152.9 $\mu\text{g}/\text{min}$; P = 0.02) and proteinuria (0.3 ± 0.2 versus 0.6 ± 0.4 g/24 h; P < 0.01) increased with sirolimus. Seven patients on sirolimus versus one control had *de novo* proteinuria (P = 0.04), ten versus three patients doubled proteinuria (P = 0.02), 18 versus 11 patients had peripheral edema (P = 0.04), and 14 versus six patients had upper respiratory tract infections (P = 0.03). Three patients on sirolimus had angioedema, 14 patients had aphthous stomatitis, and seven patients had acne (P < 0.01 for both versus controls). Two patients progressed to ESRD, and two patients withdrew because of worsening of proteinuria. These events were not observed in controls. Thus, the independent data and safety monitoring board recommend early trial termination for safety reasons. At 1 year, total kidney volume (assessed by contrast-enhanced computed tomography imaging) increased by 9.0 % from 2857.7 ± 1447.3 to 3094.6 ± 1519.5 ml on sirolimus and 4.3 % from 3123.4 ± 1695.3 to 3222.6 ± 1651.4 ml on conventional therapy (P = 0.12). On follow-up, 37 % and 7 % of serum sirolimus levels fell below or exceeded the therapeutic range, respectively.

Conclusions. Finding that sirolimus was unsafe and ineffective in patients with ADPKD and renal insufficiency suggests that mTOR inhibitor therapy may be contraindicated in this context.

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова

СИМПОЗІУМ № 211 «ФІЗІОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В НИРКАХ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ»

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 зі статтею С.О. Ротової «Фізіологічні зміни в нирках у людей похилого віку», що надрукована на с. 51–54 цього номеру журналу.

Питання до симпозіуму № 211 «Фізіологічні зміни в нирках у людей похилого віку»

1. Що є показником інволютивних змін старіючої нирки?

- А. Атрофія.
- Б. Гіпертрофія.
- В. Гіпотрофія.
- Г. Нормотрофія.
- Д. Гіпоплазія.

2. Як змінюються розміри нирок у людей похилого віку?

- А. Зменшення нирки.
- Б. Збільшення нирки.
- В. Залишаються незмінними.

3. Як змінюється кірковий шар у людей похилого віку?

- А. Збільшується.
- Б. Зменшується.
- В. Залишається незмінним.

4. Як змінюється об'єм чашково-мискової системи у людей похилого віку?

- А. Не змінюється.
- Б. Зменшується.
- В. Збільшується.

5. З якого віку починаються інволютивні зміни в нирках?

- А. Наприкінці внутрішньоутробного життя.
- Б. З пубертатного періоду.
- В. З 20 років.
- Г. З 30 років.
- Д. З 50 років.

6. Як змінюється клубочкова поверхня нефронів у старечій нирці порівняно з ниркою молодих людей?

- А. Зменшується майже на 40 %.
- Б. Збільшується на 20 %.
- В. Не змінюється.

- Г. Зменшується на 10 %.
Д. Збільшується на 40 %.

7. Як змінюється з віком кількість юкстамедулярних нефронів?

- А. Збільшується.
Б. Зменшується.
В. Залишається незмінною.

8. Як змінюється швидкість клубочкової фільтрації у людей похилого віку?

- А. Зменшується.
Б. Збільшується.
В. Не змінюється.

9. Як знижується кортикальний кровоток?

- А. На 10 %.
Б. На 15 %.
В. На 30 %.
Г. На 40 %.
Д. На 50 %.

10. Як змінюється юкстамедулярний кровоток?

- А. На 10 %.
Б. На 15 %.
В. На 30 %.
Г. На 40 %.
Д. На 50 %.

11. Як змінюється клубочкова фільтрація з віком?

- А. Зменшується на 0,75 мл/хв щорічно.
Б. Збільшується на 0,75 мл/хв щорічно.
В. Зменшується на 0,5 мл/хв щорічно.

- Г. Зменшується на 1,0 мл/хв щорічно.
Д. Збільшується на 0,5 мл/хв щорічно.

12. Який вміст сироваткового креатиніну у людей похилого віку?

- А. В межах норми.
Б. Підвищений.
В. Знижений.

13. За якою формулою розраховується швидкість клубочкової фільтрації у людей похилого віку?

- А. СКД-ЕРІ.
Б. MDRD.
В. Формула Шварца.
Г. Формула Кокрофта — Голта (Cockcroft-Gault).
Д. Проба Реберга.

14. Скільки нефронів вилучається з нормального функціонування внаслідок інволютивних змін після 40 років?

- А. 10 % щорічно.
Б. 5 % щорічно.
В. 15 % щорічно.
Г. 1 % щорічно.
Д. 3 % щорічно.

15. Як підвищується ризик смерті від хвороб нирок у людей похилого віку?

- А. У 50 разів.
Б. У 250 разів.
В. У 100 разів.
Г. У 10 разів.
Д. Не підвищується.

*Підготувала доцент С.О. Ротова,
кафедра нефрології і НЗТ НМАПО
імені П.Л. Шупика ■*

СИМПОЗИУМ № 212 «ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ»

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 зі статтею О.О. Мельніка «Нарушение липидного обмена и его коррекция при хронической болезни почек», що надрукована на с. 85–95 цього номеру журналу.

Питання до симпозиуму № 212 «Порушення ліпідного обміну»

1. Основні класи ліпідів у плазмі крові здорової людини:

- А. Холестерин.
- Б. Тригліцериди.
- В. Фосфоліпіди.
- Г. Жирні кислоти.
- Д. Усі перелічені.

2. Основні класи ліпопротеїдів у плазмі крові здорової людини:

- А. Хіломікрони.
- Б. Ліпопротеїди дуже низької щільності.
- В. Ліпопротеїди низької щільності.
- Г. Ліпопротеїди високої щільності.
- Д. Усі відповіді вірні.

3. Співвідношення ліпідів у плазмі і сироватці крові:

- А. Ліпіди плазми $\times 1,03$ = ліпіди сироватки.
- Б. Ліпіди плазми $\times 1,33$ = ліпіди сироватки.
- В. Ліпіди плазми $\times 2$ = ліпіди сироватки.
- Г. Ліпіди плазми $\times 3$ = ліпіди сироватки.
- Д. Ліпіди плазми $\times 4$ = ліпіди сироватки.

4. Загальний холестерин:

- А. Підвищується при нефротичному синдромі.
- Б. Підвищується при гіпотиреозі.

- В. Підвищується при атеросклерозі.
- Г. Зменшується при системному червоному вовчаку.
- Д. Усі відповіді вірні.

5. Холестерин:

- А. Надходить на 20 % з їжею.
- Б. Синтезується в організмі на 80 %.
- В. Є субстратом для синтезу стероїдних гормонів, у тому числі вітаміну D.
- Г. Є субстратом для синтезу жовчних кислот.
- Д. Усі відповіді вірні.

6. Тригліцериди (тріацилгліцерини):

- А. Є складними ефірами гліцерину і жирних кислот.
- Б. Ресинтезуються в слизовій оболонці тонкого кишечника із гліцерину і жирних кислот.
- В. Включаються у склад хіломікронів.
- Г. Є атерогенними.
- Д. Усі відповіді вірні.

7. Фосфоліпіди:

- А. Складаються з гліцеролу, жирних кислот, фосфорної кислоти та азотовмісних складових.
- Б. Входять у склад хіломікронів і ліпопротеїдів.

- В. Є складовою клітинних мембран.
- Г. Формують ліпопротеїнові комплекси.
- Д. Усі відповіді вірні.

8. Жирні кислоти:

- А. Синтезуються переважно у печінці і є основним енергетичним матеріалом кардіоміоцитів.
- Б. Відносяться до класу ліпопротеїдів.
- В. Входять до складу тригліцеридів.
- Г. Атерогенні.
- Д. Усі відповіді вірні.

9. Визначення оптимального рівня ліпідів за «Правилком 5»:

- А. Загальний холестерин менше 5 ммоль/л.
- Б. Індекс атерогенності менше 4.
- В. Ліпопротеїди низької щільності менше 3 ммоль/л.
- Г. Тригліцериди менше 2 ммоль/л.
- Д. Ліпопротеїди високої щільності понад 1.
- Е. Усі відповіді вірні.

10. Гіперліпідемія пошкоджує нирки за рахунок:

- А. Атеросклерозу судин (звуження діаметра).
- Б. Токсичного впливу на ендотелій.
- В. Ураження клітин клубочки.
- Г. Ураження каналців.
- Д. Усі відповіді вірні.

11. У людей з вперше діагностованою ХХН рекомендується:

- А. Визначення ліпідного профілю.
- Б. Визначення лише загального холестерину.
- В. Визначення лише тригліцеридів.
- Г. Визначення лише ліпопротеїдів низької щільності.
- Д. Проведення дослідження за окремими показниками відповідно до клінічної ситуації.

12. У дорослих людей із ХХН (включаючи пацієнтів на діалізі та після трансплантації нирки) наступні дослідження ліпідного профілю:

- А. Не потрібні.
- Б. Слід проводити щорічно.
- В. Слід проводити лише за наявності ускладнень статинотерапії.
- Г. Слід проводити шоквартально.
- Д. Слід проводити лише за клінічною ситуацією.

13. У людей віком 50 років і старше із ХХН За-5 рекомендується лікування:

- А. Статинами або комбінацією статин/ezetиміб.
- Б. Лише статинами.
- В. Лише комбінацією статин/ezetиміб.
- Г. Лише фенофібратами.
- Д. Лише за наявності прогресуючого атеросклерозу.

14. У людей віком 50 років і старше із ШКФ 60 мл/хв і вище рекомендується лікування:

- А. Статинами або комбінацією статин/ezetиміб.
- Б. Статинами.
- В. Лише комбінацією статин/ezetиміб.
- Г. Лише фенофібратами.
- Д. Лише за наявності прогресуючого атеросклерозу.

15. У рецесивентів донорської нирки рекомендується лікування:

- А. Статинами або комбінацією статин/ezetиміб.
- Б. Статинами.
- В. Лише комбінацією статин/ezetиміб.
- Г. Лише фенофібратами.
- Д. Лише за наявності прогресуючого атеросклерозу.

Підготував професор Д.Д. Іванов ■

СИМПОЗІУМ № 213 «СКРИНІНГ ДЕЯКИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК»

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

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

ТАРАН О.І.

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

СКРИНІНГ ДЕЯКИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК

За час динамічного розвитку клінічної нефрології — розділу внутрішньої медицини — та усвідомлення місця ураження нирок при різноманітній внутрішній патології (вплив на перебіг хвороби, прогностичного значення нефропатії, найчастіше в бік погіршення прогнозу, і навіть як основної причини летальних закінчень) виникла нагальна потреба в систематизації показань до скринінгу ураження нирок при внутрішніх хворобах та уніфікованих методів скринінгу.

У процесі вивчення клінічної нефрологічної патології на доказовому рівні виявлені чинники ризику уражень нирок. Їх анамнестичне виявлення є обов'язковим у процесі діагностики будь-якої хвороби нирок. Визначення ризиків ураження нирок повинно бути пріоритетним і при проведенні скринінгових досліджень. В табл. 1 наведено перелік основних чинників ризику ураження нирок.

Таблиця 1. Чинники ризику уражень нирок (Піріг Л.А., 2016)

Низька маса тіла при народженні	Вакцинація
Чоловіча стать*	Аномалії розвитку сечової системи
Похилий вік*	Вагітність
Зловживання білковою їжею	Інфекції (гострі та хронічні)
Тютюнопаління	Артеріальна гіпертензія
Екстремальні умови	Метаболічні розлади
Стан навколишнього середовища	Цукровий діабет та інші ендокринопатії
Професійні шкідливості	Хвороби крові
Спадковість	Злоякісні пухлини
Алергічні реакції	Ревматичні хвороби
Медикаменти	

Примітка: * — не рекомендується використовувати вік, стать або етнічну належність як маркери ризику для визначення людей з хронічною хворобою нирок (National Institute for Health and Care Excellence — NICE, 2014).

У Настанові щодо хронічної хвороби нирок (ХХН), концептуальні поняття якої будуть викладені нижче, надається перелік факторів ризику її розвитку з урахуванням їх модифікації (табл. 2).

Таблиця 2. Фактори ризику розвитку ХХН (Levey A.S. et al., 2005)

Ті, що модифікуються	Ті, що не модифікуються
Цукровий діабет	Цукровий діабет
Артеріальна гіпертензія	Артеріальна гіпертензія
Автоімунні хвороби	Автоімунні хвороби
Хронічне запалення (системні інфекції)	Хронічне запалення (системні інфекції)
Інфекції та конкременти сечової системи	Спадкові фактори (у тому числі сімейний анамнез за ХХН)
Обструкція нижніх сечових шляхів	
Медикаментозна токсичність	
Високе споживання білка	
Дисліпідемія	
Тютюнопаління	
Ожиріння/метаболічний синдром	
Гіпергомоцистеїнемія	
Вагітність	

Чітку межу між факторами, які є чинниками ризику розвитку хвороб нирок, та факторами їх прогресування встановити у більшості випадків неможливо.

I. Скринінг хронічного гломерулонефриту

Скринінг хронічного гломерулонефриту (ХГН) необхідно проводити в осіб із груп ризику розвитку захворювання.

© Таран О.І., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

1. В осіб із вказівками на подібне захворювання в сімейному анамнезі (особливо з несприятливим наслідком); опитування та виявлення можливих етіологічних факторів.

2. У пацієнтів із хронічними вогнищами інфекції.

3. У пацієнтів, які часто хворіють на гостру респіраторну вірусну інфекцію (або є анамнестичні вказівки на тяжкий перебіг грипу).

4. В осіб із захворюваннями, з якими може асоціюватись ХГН (захворювання крові, системний червоний вовчак (СЧВ), подагра та інші ревматичні хвороби; пухлини різної локалізації, непереносимість ліків, полінози).

Методи скринінгу:

1. Аналіз сечі з використанням тест-смужок або виконаний у клінічній лабораторії загальноприйнятим методом (відносна щільність сечі, протеїнурія (різного ступеня вираженості), в осаді — еритроцитурія та лейкоцитурія за відсутності бактеріурії).

2. Визначення концентрації креатиніну в плазмі крові з наступним розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

3. Вимірювання артеріального тиску.

II. Скринінг тубулоінтерстиціального нефриту

Скринінг тубулоінтерстиціального нефриту (ТІН) необхідно проводити в осіб, які піддаються дії факторів, що призводять до виникнення цієї хронічної хвороби нирок. Основні причини наведені в табл. 3.

Скринінг ТІН проводять також в осіб зі скаргами, що можуть вказувати на наявність ТІН:

- поліурія або олігурія;
- спрага;
- ніктурія;

— синдром артеріальної гіпертензії, який неможливо пояснити іншими причинами, особливо в осіб віком до 45–50 років.

Відбір пацієнтів у разі скринінгу на оксалатну нефропатію (або інші метаболічні хвороби нирок) має деякі особливості.

— Наявність близьких родичів з оксалатною нефропатією або іншими обмінними захворюваннями нирок.

— Проживання в регіонах з несприятливими екологічними параметрами.

— Наявність в анамнезі інфекції нирок та сечовивідної системи; оксалатної або уратної кристалурії.

— Зловживання алкоголем, біологічно активними добавками.

— Робота в умовах шкідливого виробництва.

— Наявність хронічного довготривалого захворювання шлунково-кишкового тракту.

— Вагітність 14–17 тижнів в осіб з виявленою оксалатно-кальцієвою кристалурією.

— Ознаки вегетативних дисфункцій в астенічних осіб до 30 років.

— Епізоди дизурії, не пов'язані з інфекцією сечовивідних шляхів.

— Наявність ревматичного (системного) захворювання та різновидів вірусного гепатиту або вказівки на наявність цих хвороб у сімейному анамнезі.

Методи скринінгу:

1. Опитування та виявлення можливих етіологічних факторів; анамнез хвороби та сімейний анамнез.

2. Фізикальне обстеження — вимірювання артеріального тиску.

3. Загальний аналіз сечі (увага на відносну щільність сечі, невелику протеїнурію (мінімальний сечо-

Таблиця 3. Причини тубулоінтерстиціального нефриту

Група	Найпоширеніші причини
Ліки	Нестероїдні протизапальні препарати Хіміотерапевтичні препарати (платини, нітрозосечовина тощо) Імуносупресанти (циклоспорин А, такролімус) Антибіотики Препарати аміносаліцилової кислоти (сульфасалазин, месалазин) Препарати літію Препарати нетрадиційної медицини (китайські трави)
Фактори навколишнього середовища	Свинець, кадмій, іонізуюче опромінення
Порушення метаболізму	Гіперурикемія, гіпероксалемія, гіпероксалурія Емболія кристалами холестерину внутрішньониркових артерій
Інфекції та інвазії	Бактеріальні, вірусні (у тому числі HBV- і HCV-інфекція), паразитарні
Ревматичні (системні) хвороби	Системний червоний вовчак, синдром Шегрена, саркоїдоз
Пухлини, хвороби крові	Множинна міелома, хвороба легких ланцюгів, серпоподібна клітинна анемія; лімфопроліферативні хвороби
Спадкові	Спадковий інтерстиціальний нефрит з кардіомегалією
Причина не встановлена	Балканська нефропатія Тубулоінтерстиціальний нефрит з увеїтом (ТІНУ-синдром)

вий синдром), в осаді — еритроцитурія та лейкоцитурія за відсутності бактеріурії; кристали оксалатів кальцію та уратів).

4. Аналіз сечі за Зимницьким (проводиться у разі гіпостенурії, поліурії, ніктурії).

III. Скринінг на уратний дисметаболізм

Скринінгу на уратний дисметаболізм підлягають насамперед:

- особи, які мають родичів із клінічними проявами порушень обміну сечової кислоти;
- особи з метаболічним синдромом;
- пацієнти, хворі на подагру;
- хворі, які постійно приймають тіазидні та петльові діуретики;
- хворі, які постійно приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);
- пацієнти, які страждають від хвороби крові, пухлин, псоріазу;
- молоді особи з високою і/або резистентною до лікування артеріальною гіпертензією;
- особи з уратною або змішаною уратно-оксалатною кристалурією;
- хворі на хронічну хворобу нирок з причини гломерулонефриту.

Методи скринінгу:

1. Визначення вмісту сечової кислоти в крові осіб обох статей (гіперурикемія: чоловіки $\geq 0,460$ ммоль/л; жінки ≥ 340 ммоль/л). Визначення показника проводиться в умовах звичайних життєвих особистих режимів досліджуваного.

2. Визначення добової втрати сечової кислоти з сечею (гіперурикозурія $\geq 4,753$ ммоль/л).

IV. Скринінг уратної нефропатії

Скринінг уратної нефропатії проводиться у наступних осіб:

1. Хворих на суглобову подагру.
2. Які мають спадковий анамнез порушень обміну сечової кислоти.
3. Хворих на ожиріння, цукровий діабет (ЦД) II типу або з інсулінорезистентністю; есенціальну гіпертонію та її ускладнення; з метаболічним синдромом.
4. Хворих на серцеву недостатність, особливо тих, хто регулярно приймає петльові та/або тіазидні діуретики.

Методи скринінгу:

1. Вимірювання артеріального тиску (звичайно виявляється його стійке підвищення і/або резистентність).

2. Визначення вмісту сечової кислоти в крові (виявляється гіперурикемія).

3. Загальний аналіз сечі (зниження відносної щільності сечі, невелика протеїнурія (не більше 10 г/л), періодично еритроцитурія та кристали уратів).

4. Біохімічний аналіз крові (можлива гіперкреатиніємія).

5. Розрахунок ШКФ (можливе її зниження у разі нормальних значень показників креатиніємії).

6. Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок (можливе зменшення розмірів нирок, стоншення паренхіми; виявлення каменів і кіст).

V. Скринінг піелонефриту (тубулоінтерстиціального нефриту, спричиненого інфекційними агентами)

Скринінгу підлягають насамперед пацієнти:

- зі скаргами, що вказують на можливий піелонефрит: різноманітний біль у поперековій ділянці; слабкість, кволість, зменшення працездатності; невеликий та непостійний субфебрилітет, частіше ввечері; сухість у роті або спрага;
- ніктурія, поліурія;
- синдром артеріальної гіпертензії, який неможливо пояснити іншими причинами.

Методи скринінгу:

1. Вивчення скарг та анамнезу.
2. Вимірювання артеріального тиску.
3. Загальний аналіз сечі.
4. УЗД нирок.

VI. Скринінг ураження нирок у пацієнтів, інфікованих HBV і HCV

Скринінг проводять в осіб, інфікованих HBV і HCV, які мають ознаки, що дозволяють підозрювати криоглобулінемічний ГН.

1. У разі скарг пацієнтів на геморагічну пурпуру (оборотну, яка частіше локалізується на гомілкях та ступнях, нижній половині живота).

2. При скаргах на міалгії та артралгії.

3. У разі наявності холодової алергії (синдром Рейно).

4. При хиткості ходи, занімінні в пальцях рук і ніг.

5. У разі підвищення артеріального тиску.

Методи скринінгу:

1. Альбумінурія (мікроальбумінурія).
2. Загальний аналіз сечі (виявлення протеїнурії, гематурії).
3. Вимірювання артеріального тиску. У разі виявлення артеріальної гіпертензії оцінюють швидкість клубочкової фільтрації.
4. Наявність криоглобулінів в крові.
5. Фракції комплементу крові.
6. Ревматоїдний фактор.

VII. Скринінг вірусного гепатиту С (HCV) у пацієнтів з деякими морфологічними типами хронічного гломерулонефриту

Скринінг проводять у хворих на мезангіокапілярний ГН, мембранозну нефропатію, при ідіопатичному мезангіопрліферативному ГН (IgA-нефропатія) та геморагічному васкуліті.

Методи скринінгу:

1. Визначення печінкових ферментів.
2. Визначення маркерів гепатиту С та інших гепатитів.
3. РНК вірусу гепатиту С (у сироватці та криопреципітаті).

VIII. Скринінг секреції моноклонального імуноглобуліну у разі множинної мієломи

Необхідно проводити в усіх випадках:

- вперше виявленої протеїнурії;
- вперше виявленої ниркової недостатності;
- наявності гіперпротеїнемії;
- нез'ясованого збільшення швидкості осідання еритроцитів;

- полінейропатії нез'ясованого генезу;
- синдрому Фанконі у дорослих.

Методи скринінгу:

1. Імуноелектрофорез та імунофіксація крові (виявляється гіпер- і диспротеїнемія з переважанням гаммаглобулінів і патологічних парапротеїнів).

2. Імуноелектрофорез та імунофіксація сечі (переважання глобулінів над альбумінами з піком глобулінурії).

3. Визначення білка Бенс-Джонса (великий легкий ланцюг — агрегат імуноглобуліну, що синтезується у великій кількості плазматичними клітинами).

IX. Скринінг ураження нирок при тромботичних мікроангіопатіях

Скринінг типового гемолітико-уремічного синдрому (ГУС) не проводиться. Скринінг атипичного ГУС проводиться усім хворим з ознаками ураження центральної нервової системи (ЦНС) і нирок, які супроводжуються геморагічним синдромом.

Методи скринінгу:

1. Розпитування та виявлення характерних скарг і ретельний анамнез хвороби.

2. Загальний аналіз крові (виявлення анемії з ознаками мікроангіопатичного гемолізу — шизоцити; тромбоцитопенія).

3. Біохімічний аналіз крові (гіперкреатинінемія) і підвищення лактатдегідрогенази.

4. Визначення ШКФ.

X. Скринінг ураження нирок у пацієнтів з ревматичними хворобами

Особливості скринінгу ознак ураження нирок при ревматичних хворобах залежать від їх нозологічних форм, перелік яких надається в табл. 4.

Таблиця 4. Ревматичні хвороби з ураженням нирок

Ревматичні хвороби	Тип ураження нирок
Системний червоний вовчак	Люпус-нефрит (гломерулонефрит)
Антифосфоліпідний синдром	Нефропатія, обумовлена тромбозом внутрішньониркових судин малого калібру з розвитком ішемії нирок та зростаючого нефросклерозу і розвитком ХНН
Системна склеродермія	Гостра склеродермічна нирка (криз) Хронічна латентна нефропатія (судинні ураження) Прогресуючий ГН, АНЦА-залежний (рідко)
Хвороба Шегрена	Тубулоінтерстиціальний нефрит Імунокомплексний ГН (рідко) Кріоглобулінемічний швидкопрогресуючий ГН (ШПГН)
Системні васкуліти. Синдром Гудпасчера	Антитільний ШПГН
Вузликосий поліартеріїт	Некротизуючий васкуліт міжчасточкових артерій (рідше — артеріол) нирок Тромбози судин та інфаркти нирок
Мікроскопічний поліангіїт	АНЦА — ШПГН (у 90 % васкуліту)
Гранулематоз Вегенера	АНЦА — ШПГН (те саме)
Синдром Черджа — Стросса	АНЦА — ГН (у 50 % васкуліту)
Геморагічний васкуліт	ГН з гематуричним компонентом
Есенціальний кріоглобулінемічний васкуліт	Кріоглобулінемічний ГН
Ревматоїдний артрит	Амілоїдоз нирок, гломерулонефрит
Анкілозуючий спондилоартрит	Амілоїдоз, ГН
Псоріатична артропатія	Нефропатії
Подагра	Тубулоінтерстиціальний нефрит, гостра уратна нефропатія, сечокам'яна хвороба, ГН
Хвороба Педжета	Порушення обміну кальцію, нефрокальциноз
Інфекційний ендокардит	ГН, ШПГН, тубулоінтерстиціальний нефрит, інфаркт нирки, абсцес нирки, гостре ушкодження нирок

Примітка: АНЦА — антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла.

Х.1. Скринінг люпус-нефриту

Скринінг люпус-нефриту проводять у всіх пацієнтів із СЧВ незалежно від віку та статі.

Методи скринінгу:

1. Опитування та виявлення характерних скарг і симптомів. Анамнестична вказівка на СЧВ у сім'ї (близнюка).

2. Вимірювання артеріального тиску.

3. Загальний аналіз сечі з використанням тест-смужок або виконаний у клінічній лабораторії загальноприйнятим методом (відносна щільність сечі, протеїнурія (різного ступеня вираженості), в осаді — еритроцитурія та лейкоцитурія за відсутності бактеріурії).

4. Визначення концентрації креатиніну в плазмі крові з наступним розрахунком швидкості клубочкової фільтрації.

5. При можливості — імунологічні дослідження (антинуклеарний фактор, антитіла до нативної (двоспиральної) ДНК, антитіла до фосфоліпідів — вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла).

Х.2. Скринінг уражень нирок, асоційованих з антифосфоліпідним синдромом

У всіх хворих на СЧВ, молодих осіб, які хворіли на гострий інфаркт міокарда і/або гостре порушення мозкового кровообігу, з генералізованими тромбозами, у пацієнтів з тромбоцитопенією, сітчастим ліведо та рецидивуючою акушерською патологією діагностується антифосфоліпідний синдром (АФС).

Методи діагностики:

1. Розпитування й анамнестичні вказівки на ознаки та хвороби, спричинені АФС.

2. Визначення антикардіоліпінних антитіл класу IgG і/або IgM (аКЛ) імуноферментним методом.

3. Вовчаковий антикоагулянт.

4. Коагулологічний аналіз крові (ознаки активації внутрішньосудинної коагуляції, зростання концентрації розчинних комплексів фібрин-мономера, продуктів деградації фібриногену, D-димера).

Скринінг ураження нирок проводиться в осіб з діагностованим АФС або в разі підозри його розвитку. До методів діагностики додаються наступні:

1. Загальний аналіз сечі (мінімальна протеїнурія (до 1 г/добу) та еритроцитурія).

2. Біохімічний аналіз крові (гіперкреатиніємія, гіперурикемія, виражена дисліпідемія за відсутності нефротичного синдрому; гіперкаліємія).

3. Визначення ШКФ (зниження показників).

4. Визначення маркерів СЧВ. У разі вторинного АФС визначаються високі титри антитіл до ДНК, антинуклеарного фактора, гіпокомplementемія. У разі первинного АФС відсутні антитіла до нативної ДНК.

5. Інструментальні методи дослідження — доплерівське УЗД нирок може виявити ішемію паренхіми нирок, тромбоз інтраренальних судин з розвитком інфаркту нирок.

Х.3. Скринінг ураження нирок при системній склеродермії

Скринінг проводиться в осіб з ризиком розвитку гострого склеродермічного кризу при дифузній склеродермії в осіб в перші 2–5 років від початку хвороби. Такий ризик мають близько 10 % хворих.

У небагатьох хворих, у яких в крові визначаються АНЦА, є загроза розвитку ГН. Нефропатії при системній склеродермії на сьогодні розвиваються рідше з огляду на протективний ефект патогенетичної фармакотерапії.

Методи скринінгу:

1. Аналіз сечі з використанням тест-смужок або виконаний у клінічній лабораторії загальноприйнятим методом (відносна щільність сечі, протеїнурія (різного ступеня вираженості), в осаді — еритроцитурія та лейкоцитурія за відсутності бактеріурії).

2. Визначення концентрації креатиніну в плазмі крові з наступним розрахунком швидкості клубочкової фільтрації.

3. Вимірювання артеріального тиску.

Х.4. Скринінг ураження нирок при АНЦА-асоційованих васкулітах (гломеруломатоз Вегенера, мікроскопічний поліангіїт, синдром Черджа — Страсса, ідіопатичний малоімунний АНЦА-гломерулонефрит)

Скринінг проводиться в усіх осіб зі скаргами, що дозволяють підозрювати у хворого системний васкуліт з ураженням нирок.

1. Лихоманка, що супроводжується еритроцитурією або макрогематурією і протеїнурією.

2. При розвитку олігурії.

3. При поєднанні ураження нирок і легень.

4. Зменшення ШКФ протягом декількох днів або місяців.

5. Виявлена при дослідженні сироватки крові гіперпродукція АНЦА.

Методи скринінгу:

1. Розпитування і вивчення анамнезу для виявлення характерних ознак васкуліту.

2. Загальний аналіз сечі з використанням тест-смужок або виконаний у клінічній лабораторії загальноприйнятим методом (відносна щільність сечі, протеїнурія (різного ступеня вираженості), в осаді — еритроцитурія та лейкоцитурія за відсутності бактеріурії).

3. Визначення концентрації креатиніну в плазмі крові з наступним розрахунком ШКФ.

4. Визначення в крові АНЦА.

Х.5. Скринінг ураження нирок при вузликівому поліартеріїті

Скринінг проводиться у хворих з установленим васкулітом, з симптомами, що дозволяють запідозрити вузликівий поліартеріїт, а також в осіб, інфікованих HBV.

Таблиця 5. Фактори ризику розвитку патології нирок у хворих на ЦД I і II типів (Шестакова М.В., 2009)

Які не модифікуються	Які модифікуються	
	Мають чіткі докази	Припустимі
Расова належність Чоловіча стать Похилий вік Низька маса тіла при народженні	Артеріальна гіпертензія Гіперглікемія Ожиріння Паління Анемія	Гіперліпідемія Високосольова дієта Високобілкова дієта

Методи скринінгу:

1. Розпитування та вивчення анамнезу для виявлення скарг і характерних симптомів (лихоманка, проливне потовиділення, схуднення, шкірна пурпура, періодичний біль в животі, мононеврити тощо).

2. Загальний аналіз сечі з використанням тест-смужок або виконаний у клінічній лабораторії загальноприйнятим методом (протеїнурія (помірна), в осаді — еритроцитурія та лейкоцитурія за відсутності бактеріурії).

3. Визначення концентрації креатиніну в плазмі крові з наступним розрахунком швидкості клубочкової фільтрації.

4. Лабораторні дослідження (протеїнограма крові з виявленням диспротеїнемії — зростання γ -глобулінів), виявлення HBsAg.

Х.6. Скринінг ураження нирок при геморагічному васкуліті (пурпурі Шенлейна — Геноха)

За даними провідних ревматологічних і нефрологічних клінік скринінг не проводиться.

Х.7. Скринінг ураження нирок в разі есенціального криоглобулінемічного васкуліту, псоріатичної артропатії, хвороби Педжета

Скринінг не проводиться (не розроблено). Необхідні регулярні аналізи сечі для виявлення ознак сечового синдрому, визначення креатиніну крові та розрахунок ШКФ.

Х.8. Скринінг ураження нирок на ревматоїдний артрит та анкілозуючий спондилоартрит

Скринінгу підлягають хворі з високою неконтрольованою активністю захворювань та особи, які довго хворіють. У переважній кількості цих хворих розвивається АА-амілоїдоз.

Методи скринінгу:

1. Динамічне спостереження за концентрацією С-реактивного білка в крові (його висока концентрація в поєднанні з анемією вказує на високий ризик розвитку АА-амілоїдозу).

2. Регулярний загальний аналіз крові (визначення анемії).

3. Загальний аналіз сечі з використанням тест-смужок або виконаний у клінічній лабораторії за-

гальноприйнятим методом (протеїнурія — помірна або нефротична).

Х.9. Скринінг ураження нирок при амілоїдозі

Скринінг ураження нирок при амілоїдозі проводиться в усіх хворих з хронічними запальними захворюваннями.

Методи скринінгу:

1. Динамічне спостереження за концентрацією С-реактивного білка в крові (його висока концентрація в поєднанні з анемією вказує на високий ризик розвитку АА-амілоїдозу).

2. Регулярний загальний аналіз крові (визначення анемії).

3. Загальний аналіз сечі з використанням тест-смужок або виконаний у клінічній лабораторії загальноприйнятим методом (протеїнурія — помірна або нефротична).

4. Імуноелектрофорез крові і сечі з застосуванням імунофіксації та метод Freelite (виявлення вільних моноклональних легких ланцюгів імуноглобулінів у крові).

Х.10. Скринінг ураження нирок при цукровому діабеті

Проводиться у хворих на ЦД обох типів, які мають фактори ризику розвитку патології нирок, наведені в табл. 5.

У разі розвитку ЦД I типу пік появи діабетичної нефропатії припадає на вік від 15 до 20 років, особливо у хворих на ЦД, який розпочинається у віці 11–20 років.

У хворих на ЦД II типу розвиток діабетичної нефропатії проектується на хвороби нирок, які мали місце раніше, на функціональні та структурні вікові зміни нирок. На момент первинної верифікації ЦД II типу вже майже у третини хворих виявляється діабетична нефропатія різних стадій розвитку.

Методи скринінгу:

1. Визначення глікованого гемоглобіну (HbA1c > 8 %).

2. Визначення та динамічне спостереження за рівнем глюкози в крові.

3. Вимірювання артеріального тиску.

4. Загальний аналіз сечі (протеїнурія, глюкозурія).

5. За відсутності протеїнурії — визначення мікроальбумінурії (> 30 мг/добу у разі 3-разового підтвердження протягом 6 місяців).

6. Біохімічний аналіз крові з визначенням концентрації креатиніну і розрахунок ШКФ.

XI. Скринінг артеріальної гіпертензії вагітних (нефропатії вагітних)

Скринінг проводять в осіб, які мають фактори ризику розвитку преєклампсії, що наведені в табл. 6.

Таблиця 6. Фактори ризику преєклампсії (Городовська Н.Б., Козловська Н.Л., 2009)

1. Перша та багатоплідна вагітність
2. Преєклампсія в сімейному анамнезі
3. Преєклампсія при попередніх вагітностях
4. Існуючі до вагітності хвороби (артеріальна гіпертензія, хвороби нирок, ревматичні хвороби, ЦД)
5. Збільшений індекс маси тіла
6. Гіперкоагуляційні стани (генетичні форми тромбофілії, АФС)
7. Вік матері старше від 35 років та молодше 19, паління
8. Низький соціально-економічний статус

Методи скринінгу:

1. Регулярне вимірювання артеріального тиску.
2. Загальний аналіз сечі (виявляється протеїнурія різного ступеня вираженості).

XII. Хронічна хвороба нирок

Концептуальне впровадження поняття ХХН, прийняте за ініціативи ERA-EDTA (США, 2002) в роботу національних систем охорони здоров'я у світовому масштабі, визнання за переважною більшістю хвороб нирок їх прогресуючого характеру з розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН), вивчення поширеності ХХН дозволили в наступні роки надати проблемі ХХН не меншого значення, ніж проблемам ЦД, есенціальної артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому.

ХХН призводить до великого соціально-економічного збитку, який включає не тільки очевидні витрати на діаліз і трансплантацію, але і приховані витрати, пов'язані з підвищеною серцево-судинною смертністю, інвалідизацією, частими госпіталізаціями (Корж М.О., 2016).

Вивчення поширеності ХХН в практиці внутрішньої медицини визначає і буде ще більше визначати стратегічний підхід до зниження кардіоваскулярних ускладнень та смертності, до раціоналізації лікувальних підходів, що повинно призвести до зменшення економічного навантаження на лікарняне лікування, до збільшення тривалості життя людини, хворої на ХХН.

Зниження ниркової функції і притаманні цьому процесу метаболічні та гемодинамічні порушення є важливою причиною розвитку патологічних змін серцево-судинної системи людини, маркерами ризику яких стають альбумінурія (протеїнурія), анемія, хронічне запалення, гіпергомоцистеїнемія тощо.

У 2014 році NICE видані клінічні рекомендації щодо раннього виявлення та лікування ХХН у дорослих у галузі первинної і вторинної медичної допомоги. Цей об'ємний документ надає перелік хворих, які повинні бути перевірені на наявність ХХН; включає питання:

- дослідження ХХН з оцінкою клубочкової фільтрації (методи визначення та інтерпретація результатів);
- класифікації ХХН;
- встановлення причин ХХН та визначення ризику несприятливих результатів;
- показання до УЗД нирок;
- визначення прогресування та факторів ризику прогресування ХХН;
- поєднання гострого ураження нирок та ХХН;
- критерії спрямування до спеціаліста-нефролога;
- фармакотерапія;
- стан метаболізму кісткової тканини та остеопорузу;
- добавки вітаміну D у веденні ХХН;
- анемії;
- застосування бікарбонату натрію.

Надаємо витяг з цих рекомендацій щодо тих пацієнтів, які повинні бути перевірені на наявність ХХН.

«...**Моніторуйте ШКФ** як мінімум щорічно у людей, яким призначено ліки з відомою нефротоксичністю, такі як інгібітори кальциневрину (циклоспорин А, такролімус) та НПЗП.

...**Пропонуйте тестування на наявність ХХН** за допомогою визначення ШКФ за креатиніном і співвідношенням альбумін/креатинін (в сечі) особам з наступними факторами ризику:

- діабет;
- артеріальна гіпертензія;
- ГУН;
- серцево-судинні захворювання (ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, захворювання периферичних судин, захворювання головного мозку судинного походження);
- структурні захворювання нирок, рецидивуючі камені в нирках, гіпертрофія передміхурової залози;
- системні хвороби з потенційною участю нирок (наприклад, СЧВ);
- спадкові хвороби нирок або наявність термінальної ХНН в сімейному анамнезі;
- випадково виявлена гематурія.

Не рекомендується використовувати вік, стать або етнічну належність як маркери ризику для визначення людей з ХХН. За відсутності метаболічного синдрому, ЦД або гіпертензії не слід використовувати ожиріння як маркер наявності у людей ХХН (поправка 2014)...»

Лікарі усіх спеціальностей, які спостерігають хворих з ХХН різного походження (серцево-судинні хвороби, ревматичні хвороби, ЦД, захворювання

крові та ін.), повинні визначати прогресування ХХН на підставі:

— стійкого зниження ШКФ на 25 % або більше і зміни категорії ШКФ протягом 12 місяців або

— стійкого зниження ШКФ понад 15 мл/хв/1,73 м² за рік (нова настанова, 2014).

У людей з перше виявленим зниженням ШКФ необхідно повторити розрахунок ШКФ протягом 2 тижнів, щоб виключити причини різкого погіршення ШКФ (ГУН, наслідки призначення антагоніста ренін-ангіотензивної системи (2014)).

В Україні в проекті настанови «**ХХН. Основні положення визначення, діагностика, скринінг, підходи до профілактики і лікування**» подається коментар щодо проблеми скринінгу ХХН, яка полягає в її високій поширеності і труднощах ранньої діагностики.

Рекомендується користуватись консультацією нефролога в амбулаторних умовах в разі вперше виявлених або підтверджених при повторному дослідженні:

— протеїнурії;

— альбумінурії > 30 мг/добу;

— гематурії;

— зниженні ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²;

— при підвищенні креатиніну і сечовини;

— артеріальній гіпертензії, вперше виявленій в осіб молодше 40 років або старше 60 років. Резистентній до лікування артеріальній гіпертензії;

— порушеннях концентраційної функції нирок та каналцевих функцій (ніктурія, поліурія, стійке зниження відносної щільності сечі, глюкозурія при нормальному рівні глюкози в крові, ознаки синдрому Фанконі, інших тубулопатій).

Рання діагностика уражень нирок при деяких внутрішніх хворобах, виявлення ознак первинного захворювання нирок та ХХН лікарем загальної практики, процес залучення лікаря-нефролога до стратегії і тактики комплексного лікування

повинні відбуватись на тлі інформування людини з ХХН щодо діагностики хвороби, надання пацієнту можливості брати участь у прийнятті рішень, що стосуються його лікування. Необхідно пояснити хворому значення самоконтролю (інформацію про артеріальний тиск, відмову від паління, фізичні вправи, дієту, ліки) та надати можливість зробити усвідомлений вибір.

Настанови NICE (2014) рекомендують дати людям доступ до їх медичних даних (діагноз, наявність супутніх захворювань, результати досліджень, лікування та листування) через інформаційні системи. Необхідно заохочувати і допомагати хворим самостійно керувати своєю ХХН (нова рекомендація 2014 р.).

Широке ознайомлення лікарів загальної практики (сімейних лікарів) та лікарів-спеціалістів (кардіологи, ендокринологи, ревматологи, гематологи та ін.) з ранньою діагностикою уражень нирок при деяких внутрішніх захворюваннях та розвиток ХХН, виконання скринінгових досліджень на основі універсальних підходів і єдиної термінології, стануть підґрунтям розв'язання багатьох медичних, соціальних та економічних проблем при хронічній нирковій патології з огляду на її прогностичне значення.

Список літератури

1. Нефрологія. Національное руководство / Под ред. акад. РАМН Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 716 с.

2. Національний підручник з ревматології / За ред. Ю.В. Коваленка, Н.М. Шуби. — К.: МОРИОН, 2013. — 671 с.

3. Нефрологія. Національний підручник / За ред. акад. НАМН України Л.А. Пирога, проф. Д.Д. Іванова. — Донецьк: ВД «За-славський», 2014. — 313 с.

4. Хронічна хвороба нирок. Раннє виявлення та лікування хронічного захворювання нирок у дорослих в галузі первинної та вторинної медичної допомоги (NICE, 2014) // *Новості медицини і фармації*. — 2016. — № 1(561). — С. 16-18.

Отримано 15.03.16. ■

Питання до симпозиуму № 213 «Скринінг деяких захворювань нирок»

1. Які з лікарських засобів найчастіше є причиною тубулоінтерстиціального нефриту?

- А. Кортикостероїди.
- Б. Антиагреганти.
- В. Спазмолітики.
- Г. Нестероїдні протизапальні препарати.
- Д. Транквілізатори.

2. Які з перелічених ознак свідчать про можливий розвиток тубулоінтерстиціального нефриту?

- А. Дизурія.
- Б. Полакіурія.
- В. Ніктурія.
- Г. Олігурія.
- Д. Артеріальна гіпертензія.

3. Які анамнестичні дані можуть свідчити про оксалатну нефропатію?

- А. Метаболічні хвороби нирок у найближчих родичів.
- Б. Полікістозна хвороба по материнській лінії.
- В. Псоріаз з частими рецидивами.
- Г. Хвороба Рейтера по батьківській лінії.
- Д. Малярійна інвазія.

4. Який мінімальний рівень вмісту сечової кислоти в крові свідчить про гіперурикемію у жінок?

- А. $> 0,280$ ммоль/л.
- Б. $= 0,320$ ммоль/л.
- В. $\leq 0,320$ ммоль/л.
- Г. $\geq 0,340$ ммоль/л.
- Д. $\geq 0,420$ ммоль/л.

5. Який мінімальний рівень вмісту сечової кислоти в крові свідчить про гіперурикемію у чоловіків?

- А. $\leq 0,320$ ммоль/л.
- Б. $\leq 0,340$ ммоль/л.
- В. $\geq 0,460$ ммоль/л.
- Г. $\geq 0,495$ ммоль/л.
- Д. $\geq 0,520$ ммоль/л.

6. Постійний прийом яких лікарських засобів найнебезпечніший щодо розвитку уратної нефропатії?

- А. Антикоагулянти.
- Б. Антигіпертензивні препарати.
- В. Антиагреганти.
- Г. Петльові діуретики.
- Д. Антидепресанти.

7. Який інструментальний метод дослідження є методом вибору для встановлення діагнозу «пілонефрит»?

- А. Комп'ютерна томографія.
- Б. Допплерівське дослідження.
- В. Динамічна сцинтиграфія.
- Г. УЗД нирок.
- Д. Ангіографія.

8. Які біохімічні показники вказують на ураження нирок при вірусному гепатиті С?

- А. Вовчаковий антикоагулянт.
- Б. Антинуклеарний фактор.
- В. Печінкові проби (АЛТ, АСТ).
- Г. Кріоглобуліни.
- Д. Білок крові.

9. Яка тріада уражень внутрішніх органів та систем притаманна нетиповому ГУС?

- А. ЦНС, ШКТ, легені.
- Б. ЦНС, нирки, система коагуляції.
- В. Серце, легені, система коагуляції.
- Г. ШКТ, легені, система коагуляції.
- Д. Легені, периферичні нерви, нирки.

10. При яких хворобах розвивається АНЦА-гломерулонефрит?

- А. Хвороба Шегрена.
- Б. Анкілозуючий спондилоартрит.
- В. Вузликовий поліартрит.
- Г. Гранулематоз Вегенера.
- Д. Геморагічний васкуліт.

11. При яких захворюваннях не змінюється активований частковий тромбопластиновий час?

- А. Вторинний АФС.
- Б. Первинний АФС.
- В. Катастрофічний АФС.
- Г. Нетиповий ГУС.
- Д. Нефротичний синдром.

12. При яких захворюваннях подовжується активований частковий тромбопластиновий час?

- А. Вторинний АФС.
- Б. Первинний АФС.
- В. Катастрофічний АФС.
- Г. Нетиповий ГУС.
- Д. Нефротичний синдром.

13. За яких умов при системній склеродермії розвивається гломерулонефрит?

- А. Після гострого склеродермічного кризи.
- Б. У молодих пацієнтів.
- В. В осіб жіночої статі.

- Г. За наявності АНЦА.
- Д. В осіб чоловічої статі.

14. Який скринінговий тест є правильним для верифікації діагнозу «синдром Вегенера»?

- А. Зниження ШКФ.
- Б. Еритроцитурія та лейкоцитурія за відсутності бактерій в осаді сечі.
- В. Визначення сироваткового вмісту АНЦА.
- Г. Загальний аналіз крові.
- Д. Показники азотовидільної функції нирок.

15. Який із перелічених факторів відноситься до модифікованих з високим рівнем доказовості щодо розвитку діабетичної нефропатії?

- А. Високосольова дієта.
- Б. Високобілкова дієта.
- В. Низька маса тіла при народженні.
- Г. Ожиріння.
- Д. Гіперліпідемія.

9TH REENA® 2016

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: ера персоніфікованого лікування в медицині» (9th REENA) з акцентом на віковий аспект. Відкриття заходу буде проходити о 9:00 в Grand Admiral Resort & SPA за адресою: вулиця Варшавська, 116, Ірпінь. Попередня програма включає такі блоки: раннє ХЗН у дітей, ХХН у дітей і дорослих, морфологічна верифікація, прогресуюча ХХН.

Формат заходу: конференція, клубна дискусія.

Організатор: кафедра нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика. Контактний тел.: +38 (044) 284-68-97. Програма — на сайті www.nephrology.kiev.ua

Для формату клубної дискусії обов'язкова попередня реєстрація.

Пам'ятка для пацієнта

ЩО ТРЕБА ЗНАТИ ПРО ЩЕПЛЕННЯ ПРОТИ ГЕПАТИТУ В І ГРИПУ

1. Щеплення проти гепатиту В, якщо воно не було проведено, показано всім пацієнтам усіх вікових груп із хронічною хворобою нирок (ХХН). Воно проводиться з моменту встановлення діагнозу хронічної хвороби нирок і виконується за схемою 0–1–4, 0–1–6 або 0–1–2–12 місяців.

2. За наявності ХХН 1–3а доза становить звичайну (10 мг — 1 мл), при ХХН 3б–5 доза подвоюється (20 мг на одно введення). Через 1–2 місяці після введення останньої дози потрібне проведення серологічного дослідження для встановлення титру захисних антитіл.

3. Щеплення проводиться в дельтоподібний м'яз. Можливе застосування комбінованої вакцини проти гепатиту А і В.

4. У разі раніше проведеного щеплення проти гепатиту В або перенесеного гепатиту рекомендовано перевірити титри захисних антитіл анти-Нbs. Якщо вони менші за 10 мМО/мл, рекомендується додаткове застосування вакцини.

5. Щеплення проти грипу показано всім пацієнтам всіх вікових груп із ХХН незалежно від стадії щорічно неживою вакциною у звичайній дозі.

6. Щеплення проти інших інфекцій проводиться за наявності клініко-лабораторної ремісії протягом не менше 3 місяців за звичайним графіком.

7. Не проводиться щеплення пацієнтам із ХХН усіх вікових груп живими вакцинами.



ДО УВАГИ АВТОРІВ!

Шановні автори, усі публікації повинні бути оформлені відповідно до таких вимог.

1. Стаття подається в електронному варіанті українською, або російською, або англійською мовою у форматі MSWord (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman, кегль 12, інтервал 1,5, поля 2,5 см по обидві сторони тексту. Стаття надсилається на електронну адресу редакції, або головного редактора, або відповідального секретаря (інформацію див. нижче).

2. Обсяг оригінальних статей повинен становити 8–10 сторінок формату А4, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, рецензій — 4 сторінки, повідомлень про спостереження із практики — 4–6 сторінок, методичних повідомлень — 6–8 сторінок.

3. До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- УДК;
- назва;
- прізвища й ініціали авторів;
- місце роботи авторів;
- дані про зв'язок публікації із плановими науково-дослідними роботами, фондами, грантами (у випадку їх наявності);
- текст статті (таблиці, ілюстрації з підписами);
- інформація про наявність або відсутність конфлікту інтересів;
- список літератури;
- резюме українською, російською й англійською мовами;
- відомості про авторів, фотографії авторів;
- стислий зміст статті англійською мовою.

4. Текст оригінальної статті повинен мати таку структуру.

Вступ. У ньому коротко висвітлюється стан розглянутої проблеми, дається обґрунтування проведення дослідження.

Мета дослідження формулюється окремим пунктом.

Матеріали й методи. Наводяться кількісні та якісні характеристики хворих або інших об'єктів дослідження. Згадуються всі методи досліджень, що застосовувалися в роботі, включаючи методи статистичної обробки даних. Також наводиться інформація про схвалення дослідження локальним або центральним етичним комітетом, вказівка на наявність письмових інформованих згод від пацієнтів на участь у дослідженні.

Результати. Їх варто подавати в логічній послідовності в тексті, таблицях і на рисунках. У тексті не слід повторювати всі дані з таблиць і рисунків, згадуються тільки найбільш важливі з них. У рисунках не слід дублювати дані, наведені в таблицях. Величини вимірів повинні відповідати Міжнародній системі одиниць (СИ), за винятком показників, традиційно вимірюваних в інших одиницях. Усі літерні позначення й аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

Обговорення. Виділяються нові й важливі аспекти результатів дослідження й зіставлення їх з даними інших дослідників. Не слід повторювати відомості, що вже наводилися в розділі «Вступ», і докладні дані з розділу «Результати». В обговорення можна включати обґрунтовані рекомендації. Поряд із сильними сторонами дослідження необхідно вказати можливі обмеження (наприклад, недостатньо велика кількість пацієнтів, не застосовані найсучасніші методи дослідження, не враховані які-небудь фактори тощо).

Об'єднання рубрик (наприклад, «Результати» й «Обговорення») неприпустиме!

Висновок повинен коротко підсумувати основні результати роботи.

У тексті статті бібліографічні посилання даються арабськими цифрами у квадратних дужках. При згадуванні в тексті прізвищ окремих авторів їм повинні передувати ініціали (ініціали й прізвища іноземних авторів наводяться в оригінальній транскрипції). Якщо стаття написана більше ніж двома авторами, у тексті вказуються ініціали й прізвище тільки першого автора, після якого треба зазначити «і співавт.».

Конфлікт інтересів. Обов'язково повинна бути декларована відсутність в авторів конфлікту інтересів (у таких випадках зазначається: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів») або ж згадані всі особи й організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання устаткування, реактивів, видаткових матеріалів, ліків й ін.), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може спричинити конфлікт інтересів.

Рубрикація оглядів, лекцій, дискусійних статей, спостережень із практики, методичних повідомлень може бути довільною.

5. Ілюстрації (рисунки, схеми, діаграми) розміщуються в тексті статті відповідно до їх першого згадування. Бажана наявність копії ілюстрацій (рисунків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були зроблені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Підписи до ілюстрацій друкуються через 1,5 інтервалу з нумерацією арабськими цифрами, що відповідає номерам рисунків. Підпис до кожного рисунка складається з його назви й легенди (пояснення частин рисунка, символів: стрілок та інших його деталей). У підписах до мікрофотографій треба вказувати ступінь збільшення, спосіб забарвлення.

6. Таблиці. Таблиці розміщуються в тексті статті відповідно до першого згадування. Кожна таблиця повинна мати назву й порядковий номер відповідно до першого згадування її в тексті. Кожен стовпець у таблиці повинен мати короткий заголовок (можна використати аббревіатури). Усі роз'яснення, включаючи розшифровку аббревіатур, треба розміщати у виносках. Укажіть статистичні методи, використані для подання варіабельності даних і вірогідності розбіжностей.

Назви лікарських засобів повинні відповідати міжнародній номенклатурі препаратів.

7. Список літератури. Бібліографія повинна включати посилання на роботи, опубліковані в наукових виданнях останніх 7 років. Як виняток допускаються одиничні посилання на більш ранні публікації. В оригінальних статтях цитується не більше ніж 20, а в передових статтях й оглядах літератури — не більше ніж 40 джерел. У список літератури не включаються неопубліковані роботи.

Список літератури друкується через 1 інтервал і подається у двох варіантах.

Перший варіант списку літератури оформлюється відповідно до «Прикладів оформлення бібліографічного опису в списку джерел» (Бюлетень ВАК України, № 5, 2009), літературні джерела наводяться за алфавітом, роботи одного автора — у хронологічному порядку. Повинна бути подана додаткова інформація про статті, написані латиницею, — номери DOI, PubMed ID тощо.

Другий варіант списку літератури повинен бути оформленим символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською й іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно перетворювати в такий спосіб: назву журналу й П.І.Б. авторів треба транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.kh.ua/>), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). Більш докладну інформацію можна одержати на сайті <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>

Приклади оформлення списку літератури відповідно до вимог ВАК, а також відповідно до стандартів NLM наведені на сайті www.mif-ua.com у розділі «Авторам».

8. Резюме подається трьома мовами — українською, російською, англійською. Усі три варіанти обов'язково включають: назву статті, прізвища й ініціали авторів, місце роботи, ключові слова (не більше ніж 6). Резюме повинне бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик: «Актуальність», «Мета дослідження», «Матеріали й методи», «Результати», «Висновок» (Introduction, Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion). Обсяг основної частини резюме повинен бути не менше ніж 200 і не більше ніж 250 слів. Резюме не повинне містити аббревіатур, виносок і посилань.

Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі.

9. Обсяг стислого змісту статті англійською мовою (анотація) повинен бути не меншим ніж 2 друкованих сторінки (шрифт Times New Roman, розмір шрифту — 12, через 1,5 інтервалу, з полями зліва 3,5 см, справа — 1 см, зверху і знизу — по 3 см). Обов'язково слід вказати назву статті, прізвища авторів, установу, у якій виконується робота, місто і країну і включити такі розділи: «Вступ»,

«Матеріали й методи», «Результати», «Висновки». Ці матеріали розміщуються на web-сайті журналу.

10. Відомості про авторів. Наприкінці статті вказуються прізвища, імена та по батькові (повністю, а не ініціали) всіх авторів, їх учені ступені й наукові звання, поштова адреса, номери телефонів, електронні адреси.

Фотографії авторів повинні бути портретного вигляду, подаватися у форматі .JPG або .TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм, із фізичним розміром не менше ніж 3 × 4 см.

11. Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація відсутності конфлікту інтересів, авторська угода (її текст доступний на сайті www.mif-ua.com у розділі «Авторам»), декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, що подається до публікації.

Стаття повинна бути ретельно відредагована й вивірена автором.

12. Процедура рецензування. Усі статті, надіслані для публікації, рецензуються. Незалежними рецензентами проводиться подвійне сліпе рецензування. У випадку відсутності в кожного з рецензентів зауважень до статті вона приймається для публікації. У випадку одержання від рецензентів яких-небудь зауважень до статті вона повертається авторові на доопрацювання. Надіслана автором стаття після доопрацювання направляється на повторне рецензування. Остаточне рішення про публікацію статті після рецензування приймає головний редактор.

Редакція залишає за собою право скорочення й виправлення надісланих статей.

Статті, відправлені авторам для виправлення, повинні бути повернуті в редакцію не пізніше ніж через 10 днів після одержання. Повернення статті в більш пізній термін відповідно змінює й дату її надходження в редакцію.

У разі недотримання вищевказаних вимог до оформлення публікацій стаття повертається авторам без розгляду.

У випадку надсилання в редакцію видання статті для публікації автор автоматично погоджується з умовами авторської угоди на використання цієї статті видавцем.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(у темі листа обов'язково назва періодичного видання — журнал «Почки»)

**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
ЛО1025	Клінічні лабораторні дослідження: Підруч. для мед. ВНЗ I-III рів. акред. Затверджено МОЗ / Т.І. Бойко. — 352 с.	94,00

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

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 Марюс. — 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

Л01031	Стрептококки: общая характеристика и методы лабораторной диагностики / Н.И. Брико, Л.А. Ряпис, А.С. Ещина, Н.Ф. Дмитриева. — 196 с.	123,00
Л01044	Техника лабораторных работ в медицинской практике / Камышников В.С. — 336 с.	178,00
МЕДСЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО		
М02046	Fundamentals of nursing: manual for the second and third year English-medium students / A. Butyrsky. — 208 с.	70,00
М02032	Асептика и антисептика: учебное пособие / Ю.С. Винник и др. — 128 с.	25,00
М02019	Главная (старшая) медицинская сестра: сборник нормативных документов. — 496 с.	84,00
М02027	Громадське здоров'я і громадське медсестринство: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. / За ред. Є.Я. Склярова, М.Б. Шегедин. — 224 с.	48,00
М02051	Громадське здоров'я і громадське медсестринство: Підручник для мед. ВНЗ I–III рів. акред. — 3-тє вид. Затверджено МОЗ / За ред. Є.Я. Склярова, М.Б. Шегедин, Б.Б. Лемішка. — 224 с.	64,00
М02033	Карманный справочник медицинской сестры (5-е изд.) / Т.П. Обуховец. — 672 с.	82,00
М02034	Карманный справочник фельдшера (7-е изд.) / Э.В. Смолева. — 512 с.	55,00
М02052	Клінічне медсестринство в педіатрії: Підручник для мед. ВНЗ I–III рівн. акред. / Тарасюк В.С. — 200 с.	60,00
М02035	Лидерство в сестринском деле: учеб. пособие / А.А. Модестов, Ю.С. Пац, В.В. Шевченко, Н.И. Лихозова. — 208 с.	25,00
М02064	Медицинские манипуляции. Мультимедийный подход: руководство / Стоунхэм М., Уэстбрук Дж. — 144 с.	440,00
М02037	Медсестра врача общей (семейной) практики (2-е изд.) / Р.М. Мостицкая. — 480 с.	64,00
М02053	Медсестринство в акушерстві: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Допущено МОЗ / Назарова І.Б. — 224 с.	44,00
М02054	Медсестринство в геронтології і геріатрії: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Затверджено МОЗ / За ред. В.С. Тарасюка. — 624 с.	158,00
М02055	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
М02056	Медсестринство в дерматології і венерології: Навч. посіб. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Допущено МОЗ / Шегедин М.Б., Зайченко М.М. — 120 с.	60,00
М02063	Медсестринство в неврології. Навчальний посібник для ВМНЗ I–III р.а: Рекомендовано ЦМК МОЗ / Шегедин М. Б. — 160 с.	104,00
М02057	Медсестринство в неврології: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Затверджено МОЗ / Кареліна Т.І., Касевич Н.М. — 296 с.	76,00
М02058	Медсестринство в онкології: Підручник для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Затверджено МОЗ / За ред. Л.М. Ковальчука. — 512 с.	144,00
М02048	Медсестринство в педіатрії. Навчальний посібник / М.Б. Шегедин, С.Д. Орібко та ін. — 312 с.	122,00
М02028	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
М02059	Медсестринство в хірургії: Навч. посіб. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Допущено МОЗ / Шегедин М.Б., Шустакевич С.Ф. — 120 с.	60,00
М02049	Медсестринство при інфекційних хворобах. Навчальний посібник / М.Б. Шегедин та ін. — 120 с.	73,00
М02062	Медсестринство при інфекційних хворобах. Навчальний посібник для ВМНЗ I-IV р.а.: Рекомендовано ЦМК МОЗ / Шегедин М. Б. — 120 с.	69,00
М02029	Медсестринство у внутрішній медицині: навч. посібник (для мед. ВНЗ I–III рів. акред. Затверджено МОЗ) / М.Б. Шегедин, І.А. Шуляр, Л.М. Подносова та ін. — 176 с.	136,00
М02060	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
М02061	Медсестринська етика і деонтологія: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. — 2-ге вид., стер. Затверджено МОЗ / Касевич Н.М. — 200 с.	60,00
М02030	Медсестринський догляд за пацієнтом: Навч. посіб. для мед. ВНЗ I-III рів. акред. Затверджено МОЗ / І.Я. Губенко, О.Т. Шевченко. — 304 с.	61,00
М02038	Менеджмент в сестринском деле: учеб. пособие / С.И. Двойников. — 512 с.	67,00
М02020	Общий уход за больными в терапевтической клинике: учебное пособие (3-е изд., испр. и доп.) / В.Н. Ослопов, О.В. Богоявленская. — 464 с.	504,00

М02021	Общий уход за детьми: учебное пособие (4-е изд., перераб. и доп.) / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев. — 416 с.	263,00
М02017	Основы сестринского дела / А.М. Спринц.	123,00
М02001	Основы сестринского дела в терапии: учеб.пособие для вузов (2-е изд) / В.Г. Лычев, В.К. Карманов. — 512 с.	105,00
М02023	Основы сестринского дела. Ситуационные задачи: учебное пособие для медицинских училищ и колледжей / Г.И. Морозова. — 240 с.	128,00
М02002	Основы сестринского дела: учеб.пособие / В.В. Скворцов. — 358 с.	84,00
М02022	Основы сестринского дела: учебник для медицинских училищ и колледжей / И.В. Островская, Н.В. Широкова. — 320 с.	175,00
НЕФРОЛОГИЯ		
Н04058	Актуальні питання нефрології у практиці сімейного лікаря / Иванов Д.Д. — 326 с.	100,00
Н04047	Анемия при хронической болезни почек: руководство / Давыдкин И.Л., Шутов А.М., Ромашева Е.П. и др. — 64 с.	107,00
Н04039	Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с.	317,00
Н04035	Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с.	335,00
Н04024	Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В. Шатохина. — 288 с.	168,00
Н04056	Діагностика та лікування хвороб нирок / Свінцицький А.С., Мойсеєнко М.Д. — 404 с.	120,00
Н04045	Клинический диализ / Ахмад Сугейл. — 304 с.	706,00
Н04027	Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с.	110,00
Н04042	Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с.	261,00
Н04053	Мочекаменная болезнь. Руководство для врачей / И.С. Колпаков. — 368 с.	387,00
Н04026	Нефрология и урология: Учеб.пособие / А.С. Чиж, В.С. Пилотович, В.Г. Колб. — 464 с.	49,00
Н04037	Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с.	446,00
Н04018	Нефрология: главные аспекты. — 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с.	35,00
Н04030	Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с.	142,00
Н04036	Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с.	475,00
Н04043	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Иванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	252,00
Н04051	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-ге вид., переробл.) мягкий переплет / Иванов Д.Д., Корж О.М. — 460 с.	200,00
Н04052	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-ге вид., переробл.) твердый переплет / Иванов Д.Д., Корж О.М. — 464 с.	280,00
Н04054	Нефрологія. Національний підручник / Иванов Д.Д., Пиріг Л.А. — 315 с.	320,00
Н04012	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	189,00
Н04008	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	193,00
Н04005	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык. — 176 с.	111,00
Н04006	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	125,00
Н04049	Почечная недостаточность и заместительная терапия / Блэйкли С.	705,00
Н04040	Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. — 600 с.	200,00
Н04055	Судинна патологія нирок / Багрій М.М. — 456 с.	500,00
Н04009	Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин.	116,00

**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 KIDNEYS

№ 2 (16), 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 редакцией Пирого Л.А., Иванова Д.Д.
- сертификат магазина «Буквамед»
с 7% скидкой

Мы рады видеть Вас
среди подписчиков
Издательского дома «Заславский»
в 2016 году.
Надеемся, что все наши издания,
которые Вы получите,
будут Вам полезны и интересны.

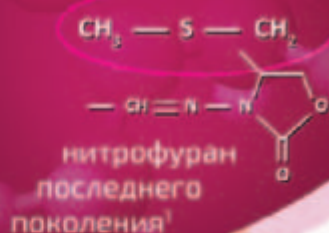
Ждем Вас!

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



МАКМИРОР

нифуратель, табл. 200 мг



АБСОЛЮТНАЯ УВЕРЕННОСТЬ В ПОБЕДЕ НАД ЦИСТИТОМ!²

- Быстрейшее купирование клинических симптомов цистита³
- Профилактика рецидивов⁴
- Восстановление биоценоза кишечника⁵

6-9
лет

9-12
лет

12 лет и
взрослые



Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР таблетки, покрытые оболочкой. Р.С. № UA/5045/01/01, приказ МЗ Украины № 128 от 23.02.2012 г. **Состав:** 1 таблетка содержит нифуратели 200 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания:** урологические инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, трихомонадами, грибами, дрожжами, хламидиями, трихомонадами рода *Sandhya*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пелвиоперитонит, пиелит). **Противопоказания:** известная индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** **Взрослым:** 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения женщины и ее партнера при возможности. Для местного лечения используют Макмирор комплекс, капсулы вагинальные вагинальные или Макмирор комплекс, крем вагинальный. **Важно:** пациентам, которые используют для лечения только таблетки, необходимо увеличить дозу до 4 таблеток в сутки. **Необходимо воздержаться от сексуальных контактов во время лечения, в другом случае необходимо использовать Макмирор комплекс, крем вагинальный перед каждым половым актом.** **Дети от 10 лет и старше:** рекомендованная доза составляет 10 мг/кг в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать препарат после еды. **Длительность лечения составляет в среднем 10 дней. Инфекция мочевыводящих путей.** **Взрослым:** рекомендованная доза препарата зависит от тяжести заболевания и составляет 3-6 таблеток в сутки (то есть по 200-400 мг) на прием 3 раза в день после еды. Курс лечения составляет в среднем 1-2 недели. **Дети от 6 лет и старше:** рекомендованная доза составляет 10-20 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать после еды. Таблетки Макмирор при необходимости можно применять для продолжения курса лечения или повторного цикла лечения инфекции мочевыводящих путей. **Побочные реакции.** Нарушения со стороны пищеварительного тракта: редко (< 1/10 000): тошнота, горечь во рту, диарея; очень редко (< 1/10 000): рвота, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. Возможные аллергические реакции: очень редко (< 1/10 000): высыпания на коже, крапивница, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: периферические нейропатии. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено. **Фармакологические свойства. Фармакодинамика.** Действующим веществом Макмирора является производное нитрофурана – нифуратель. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также сокращена антипаразитарная и противогрибковая активность. Нифуратель является противобактериальным средством для трипантелелы и трипантелелы дробящих и анаэробных бактерий. Нифуратель не действует на *Listeria monocytogenes* spp. Нифуратель не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. **Фармакокинетика.** Нифуратель быстро метаболизируется практически во всех тканях организма. Период полураспада составляет 2,75 ± 0,80 часа. Приблизительно 0,5 % нифуратели выводится с мочой в неизмененном виде. Остальная часть выводится в виде метаболитов. Нифуратель не выводится во внутривеночечной циркуляции. Для получения детальной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. Информации для специалистов (фармакология и распространение во время эпидемий, канцероген, эмбриотоксичность и другие научные мероприятия по международной тематике).

1. Dabini E. *Furazolidone* Antimicrobial Activity of Nitrofurantoin. *J. Giornale Italiano di Chemioterapia*, 32: 545, 1985. 2. Ober J. The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin. *J. Urol*, 1978; 119: 3. Nitrofurantoin in urinary tract infections. *J. Barlow A.M., Carthen R. Diagnostic and Chemotherapy of Urogenital Infections*, 1972. 4. Nitrofurantoin in chronic urinary infections. *Pagan R.R. et al., The Mansfield Group of Hospital Nephrologists (UK), Genetic and Urology World. J. Urol* 1972; 107: 112-116. 5. Комарова С.О., Сердюк О.А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. *Журнал практической педиатрии*, 2006. Том 1, № 4. 6. Инструкция для медицинского назначения препарата Макмирор, утверждено Национальным Министерством охраны здоровья Украины № 128 от 23.02.2012. Р.С. № UA/5045/01/01.



Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов (фармакология и распространение во время эпидемий, канцероген, эмбриотоксичность и другие научные мероприятия по международной тематике).

Производитель лекарственного средства:
ДилеО Фарма С.р.л. Вилла Вилла Турин, 40 - Италия - Дир. С. Селони -
200609 Роддано (MI) - Италия

DileO
FARMA
04119, г. Капи,
ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
Тел.: (044) 538-01-26
Факс: (044) 538-01-27