

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ

НИРКИ KIDNEYS



www.mif-ua.com

3 ¹⁷ 2016



Искусство бывает разным

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Почки

Флагман нефрологии

Нирки

Флагман нефрології

Kidneys

The leadership of nephrology

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

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних CrossRef, Ulrichsweb
Global Serials Directory, Directory of Research Journals Indexin (DRJI), WorldCat,
РИНЦ (Science Index), Google Scholar, НБУ ім. В.И. Вернадского, «Джерело»,
Academic Resource Index (Research Bible), «КиберЛенинка»

3 (17) • 2016

ПОЧКИ НИРКИ KIDNEYS

Мультидисциплінарний спеціалізований
рецензований науково-практичний журнал

№ 3 (17), 2016

DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016

p-ISSN 2307-1257

e-ISSN 2307-1265

Передплатний індекс 68277

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних CrossRef, Ulrichsweb Global Serials Directory, Directory of Research Journals Indexin (DRJI), WorldCat, ПИНЦ (Science Index), Google Scholar, НБУ ім. В.І. Вернадського, «Джерело», Academic Resource Index (Research Bible), «КиберЛенинка»



Співзасновники:

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

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
Курпрієнко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
golubnichayan@gmail.com

Російською, українською та англійською мовами

Реєстраційне свідоцтво КВ № 20596-10396ПР.
Видано Державною реєстраційною службою України
24.02.2014 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
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 15.06.2016 р., протокол № 7

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
<http://kidneys.zaslavsky.com.ua/>

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 «Ландпресс»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

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 ці-
лому або частково статей, ілюстрацій або інших матері-
алів дозволені тільки при попередній письмовій 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

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

Обращение главного редактора.....5

ЮБІЛЕЇ

К 75-летию со дня рождения
Александра Ивановича Дядька6К юбилею
Ингретты Вартановны Багдасаровой7

ТЕМА НОМЕРУ

Иванов Д.Д., Домбровский Я.А.
Применение внутривенных препаратов железа
в терапии железодефицитной анемии
у пациентов с хронической болезнью почек.....9

ЗАПРОШЕНІ СТАТТІ

Шуляк О.В., Сабаш М.Є.
Оцінювання профілактичного потенціалу
препарату Канефрон® Н у лікуванні рецидивного
цистититу в жінок репродуктивного віку 15

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Савицька Л.М.
Гіпомагніємія при хронічній хворобі нирок:
проблема чи індивідуальні особливості
окремих хворих?.....21*Коломійчук Н.О.*
Ефективність препарату Пантокрин
у складі комплексного лікування
хронічної хвороби нирок.....25*Пастушина А.І., Пленова О.М.*
Вплив альбумінурії на стан плазматичного гемостазу
у хворих на гіпертонічну хворобу.....29

НАСТАНОВИ

Рекомендації щодо застосування толваптану
при аутосомно-домінантному полікістозі нирок:
затвердження позицій від імені Робочої групи
зі спадкових захворювань нирок ERA-EDTA
і European Renal Best Practice34*Смирнов А.В., Добронравов В.А. и рабочая группа
членов Ассоциации нефрологов России*
Национальные рекомендации
«Острое повреждение почек: основные принципы
диагностики, профилактики и терапии (2015 г.)».
Часть II39Резюме рекомендаций. Клинические практические
рекомендации KDOQI для оценки адекватности
гемодиализа: дополнение 2015 года53

CONTENTS

EDITOR'S PAGE

Appeal of Editor-in-Chief.....5

JUBILEES

On the 75th Anniversary of the Birth
of Oleksandr Ivanovych Diadyk6On the Anniversary
of Ingrida Vartanivna Bahdasarova.....7

COVER STORY

Ivanov D.D., Dombrowski Ya.A.
Intravenous Iron Drugs Usage in the Treatment
of Iron Deficiency Anemia
in Patients with Chronic Kidney Disease9

GUEST ARTICLES

Shulyak A.V., Sabadash N.E.
Evaluation of Preventive Potential of the Drug
Canephron® N in the Treatment of Recurrent Cystitis
in Women of Reproductive Age 15

ORIGINAL ARTICLES

Savytska L.M.
Hypomagnesemia in Chronic Kidney Disease:
Problem or Individual Characteristics
of Certain Patients?21*Kolomyichuk N.O.*
Effectiveness of pantocrinum
in the Complex Treatment
of Chronic Kidney Disease25*Pastushyna A.I., Plenova O.M.*
Effect of Albuminuria on the State of Plasma
Hemostasis in Patients with Essential Hypertension.....29

GUIDELINES

Recommendations for the Use of Tolvaptan
in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease:
a Position Statement on Behalf of the ERA-EDTA
Working Group on Inherited Kidney Disorders
and European Renal Best Practice34*Smirnov A.V., Dobronravov V.A., and a Working Group
of Members of the Russian Association of Nephrology*
National Guidelines«Acute Kidney Injury:
Basic Principles of the Diagnosis,
Prevention and Treatment (2015)»
Part II.....39Guideline Summary.
KDOQI clinical practice guideline
for hemodialysis adequacy: 2015 update53

ЛЕКЦІЇ

Мельник А.А. Система гемостаза и ее регуляция при нарушении функциональной способности почек.....	57
--	----

ДЛЯ НАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Пам'ятка для пацієнта. Куди поїхати відпочивати людині з хронічною хворобою нирок?	76
---	----

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Дядик О.О., Некрасова Л.Г., Иванова М.Д. Циліопатії, роль Wnt-сигнального шляху в перебігу гострого (постінфекційного) гломерулонефриту: огляд літератури та власне спостереження	77
---	----

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

Симпозиум № 214 «Система гемостаза и ее регуляция при нарушении функциональной способности почек»	86
Симпозиум № 215 «Аутосомно-домінантний полікістоз нирок та рекомендації із застосування толваптану (згідно із затвердженими позиціями Робочої групи зі спадкових захворювань нирок ERA-EDTA і European Renal Best Practice)»	88
Симпозиум № 216 «Адекватність гемодіалізу стану хворого і функції нирок (згідно з рекомендаціями KDOQI, 2015)»	91

ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

VIII Міжнародний медичний форум — вибір лідерів галузі охорони здоров'я	95
До уваги авторів!	93

LECTURE

Melnyk O.O. Hemostatic System and its Regulation in Disorders of Renal Function	57
--	----

FOR OUR PATIENTS

Instructions for the Patient. Where Should People with Chronic Kidney Disease Go on Vacation?	76
--	----

CLINICAL OBSERVATION

Diadyk O.O., Nekrasova L.H., Ivanova M.D. Ciliopathies, the Role of Wnt-Signaling Pathway in the Course of Acute (Postinfectious) Glomerulonephritis: Literature Review and Own Observations	77
--	----

POSTGRADUATE EDUCATION

Symposium № 214 «Hemostatic System and Its Regulation in Violation of Kidney Function»	86
Symposium № 215 «Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Recommendations on the Use of Tolvaptan (According to Approved Positions of the ERA-EDTA Working Group on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice)»	88
Symposium № 216 «Adequacy of Hemodialysis to the Patient's State and Renal Function (as Recommended by KDOQI, 2015)»	91

OFFICIAL INFORMATION

VII International Medical Forum — the Choice of Healthcare Industry Leaders	95
Information for Authors!	93



Шановні колеги, автори статей!

Повідомляємо вам, що тепер статті, що публікуються в нашому журналі, отримують DOI (Digital Object Identifier) — універсальний ідентифікатор цифрового об'єкта системи бібліографічних посилань CrossRef. База даних цитувань CrossRef охоплює більше ніж 75 млн журнальних статей та інших типів наукових публікацій.

Цінність наявності ідентифікатора DOI у статті полягає в тому, що він дає можливість швидкого пошуку цієї статті в Інтернеті (наприклад, з метою цитування), без необхідності здійснення пошуку на сайтах журналів або за допомогою пошукових систем.

Авторам нашого журналу надання їх статтям DOI допоможе підвищити рейтинг і індекс цитування.

Крім того, надання DOI кожній статті нашого журналу і кожному випуску журналу в цілому сприятиме просуванню видання до міжнародних наукометричних баз.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Слоган номера — «Искусство бывает разным».

Однажды поспорили два мастера, кто из них делает лучшие мечи. И воткнули они мечи в дно неглубокой реки. По течению плыли листья — и меч первого мастера рассекал те листья напополам, пуская дальше по течению половинки. А меч второго мастера листья просто оплывали стороной... Вот такая вот японская притча из жизни японского же человека — Миямото Мусаси.

**С уважением,
Д. Иванов ■**



К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АЛЕКСАНДРА ИВАНОВИЧА ДЯДЫКА



*Заведующий кафедрой терапии
факультета интернатуры и последипломного образования
Донецкого национального медицинского университета
им. М. Горького,
заслуженный деятель науки и техники Украины,
лауреат Государственной премии Украины,
доктор медицинских наук, профессор,
почетный президент Украинской ассоциации нефрологов,
председатель областной Ассоциации интернистов,
действительный член Украинской ассоциации кардиологов,
Интернациональной ассоциации гипертензии,
Европейской кардиологической ассоциации,
Европейской и Украинской рабочих групп по сердечной
недостаточности,
Европейской ассоциации диализа и трансплантации*

Александр Иванович Дядык родился в 1941 году в г. Сталине, с 1948 по 1958 г. учился в средней школе № 1 г. Донецка, которую закончил с серебряной медалью. В 1958 г. поступил на 1-й курс Донецкого медицинского института, с 1963 г. продолжил обучение во Львовском медицинском институте, который окончил в 1965 г. С 1969 г. профессиональная деятельность Александра Ивановича Дядыка связана с Донецким медицинским институтом им. М. Горького, до 1980 г. работал ассистентом кафедры пропедевтической терапии № 1, в последующем — доцентом той же кафедры. В 1973 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Нефротический синдром при диффузном гломеруло-нефрите», а в 1986 г. — докторскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетическое обоснование лечения гломерулонефрита». В 1988 г. утвержден в ученом звании профессора. С 1987 г. по настоящее время А.И. Дядык работает в должности заведующего кафедрой терапии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального государственного медицинского университета им. М. Горького.

Профессор Александр Иванович Дядык широко известен как талантливый и многосторонний ученый, автор более 1500 научных трудов, среди которых более 20 монографий, клинических руководств, учебных пособий и методических рекомендаций, статьи в авторитетных изданиях Украины, России, Западной Европы и США. Он постоянно выступает с докладами на республиканских и международных конференциях и конгрессах. Профессор А.И. Дядык является создателем крупной научной терапевтической школы, разрабатывающей ведущие направления нефрологии,

кардиологии, ревматологии, пульмонологии, научным руководителем более 20 кандидатских и научным консультантом 2 докторских диссертаций. В 1999 г. Александр Иванович Дядык утвержден в звании заслуженного деятеля науки и техники Украины, в 2010 г. в составе коллектива соавторов стал лауреатом Государственной премии Украины за весомый вклад в развитие отечественной нефрологии. Неоднократно был отмечен почетными грамотами МЗ Украины за весомый личный вклад в развитие охраны здоровья и высокий профессионализм, в 2012 г. награжден медалью им. Н.Д. Стражеско за успехи в кардиологии.

А.И. Дядык — авторитетный специалист экстраординарного класса в различных отраслях внутренней медицины, выполняет большую консультативную работу, пользуется заслуженным авторитетом как среди коллег, так и со стороны общественности Донецкой области и Украины.

Талантливый педагог, профессор А.И. Дядык много сил отдает обучению молодых врачей и последипломной подготовке врачей-специалистов. Его лекции и многочисленные выступления на республиканских и региональных конференциях являются предметом гордости отечественной терапевтической педагогической школы и пользуются неизменным успехом.

Безгранично преданный науке, требовательный и принципиальный руководитель, неизменно внимательный к больным, А.И. Дядык встречает свое 75-летие в расцвете творческих сил, окруженный сонмом любящих друзей, учеников, коллег, благодарных пациентов, которые желают юбиляру крепкого здоровья, новых замыслов и свершений! ■

К ЮБИЛЕЮ ИНГРЕТТЫ ВАРТАНОВНЫ БАГДАСАРОВОЙ



2 сентября 2016 года отмечает свой юбилейный день рождения Ингретта Вартановна Багдасарова — украинский детский нефролог, педиатр. Одна из ведущих ученых в области детской нефрологии, доктор медицинских наук (1990), профессор (1994), лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники («Розробка та впровадження системи методів діагностики, профілактики і лікування хвороб нирок», 2009). Ингретта Вартановна руководит отделом детской нефрологии ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины» с его основания (2002), а ранее заведовала отделом детской нефрологии Института урологии и нефрологии АМН Украины (с 1993 года). И.В. Багдасарова — глава Республиканской проблемной комиссии по специальности «нефрология», член ученого со-

вета института и заместитель главы специализированного ученого совета Д 26.565.01 (специальность 14.01.37 «нефрология»). В 2009 году И.В. Багдасарова избрана президентом Украинской ассоциации нефрологов. Но более Ингретта Вартановна известна не как яркий организатор нефрологической помощи детям Украины, неутомимый учитель сегодняшней нефрологической элиты, а как клиницист высшей квалификации и эрудиции, профессионал с энциклопедическими знаниями, уникальная личность.

Уважаемая Ингретта Вартановна, Вы молоды душой, энергичны и целеустремленны! Новых Вам добрых дел и достижений, воплощения всех замыслов в нелегкой работе, комфорта! Примите искренние и сердечные поздравления с днем рождения! ■



Мир ждет его

Его мир не должен зависеть от дефицита железа.
Его мир должен принадлежать его семье, внуку и любимым делам.
Ваш выбор ферротерапии может определить, каким будет его мир.
Ферринжект® эффективно восстановит его уровень железа
и возвратит к прогулкам с внуком как можно быстрее.¹⁻³



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Ферринжект®. Действующее вещество: 1 мл раствора содержат 180 мг железа карбоксимальтозы, что эквивалентно 50 мг железа. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций и инфузий. **Фармакологическая группа.** Антианемические средства для парентерального введения. Препараты железа (III). Код АТС В03АС01. **Показания.** Ферринжект® применяют при железодефицитных состояниях пациентам, которым не могут быть назначены пероральные препараты железа или в случае их неэффективности. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например микроцитарная анемия; наличие признаков перенасыщения ор-

ганизма железом или нарушения процесса утилизации железа. **Применение в период беременности.** Препарат применяют при беременности после оценки соотношения риск/польза и в случае крайней необходимости. Дефицит железа, который возникает в I триместре беременности, может лечиться пероральными формами железа. Применение препарата Ферринжект® должно ограничиваться II и III триместром беременности. **Фармакологические свойства.** Ферринжект® содержит железо в стабильном комплексе легкоусвояемого железа, благодаря чему количество слабосвязанного железа (также известного как неустойчивое и свободное железо) очень невелико. **Побочные реакции.** Часто (> 1/100, <1/10): головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, тошнота,

реакция в месте введения, флебит в месте инфузии, повышение аланинаминотрансферазы, гипофосфатемия. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/13356/01/01 от 22.11.2013. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на конференциях, семинарах и симпозиумах по медицинской тематике. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ферринжект®. 2. Evstatiev R. et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53. 3. Kulnigg S. et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92.

УДК 615.038-616.6

DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76454



ИВАНОВ Д.Д., ДОМБРОВСКИЙ Я.А.

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

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Резюме. В статье рассмотрены современные рекомендации по лечению анемии при хронической болезни почек. Сделан акцент на приоритетном назначении препаратов железа. Представлена сравнительная характеристика эффективности препаратов железа при хронической болезни почек. Рассмотрены преимущества карбоксимальтозата железа.

Ключевые слова: внутривенный препарат железа, использование железа для лечения анемии при хронической болезни почек, эффективность препарата Феринжент® при хронической болезни почек.

Хроническая болезнь почек (ХБП) — патологическое состояние, характеризующееся нарушением структуры и функции почек, которое наблюдается более 3 месяцев и негативно сказывается на здоровье и качестве жизни человека (KDIGO, 2012). В Украине данный термин применяется в нефрологической практике с 2005 года.

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

Для пациентов с ХБП характерно наличие множества патологических процессов и состояний, обусловленных прогрессирующей утратой функций почек. Одним из наиболее частых и серьезных ввиду своего системного характера осложнений, наблюдаемых у нефрологических больных, является анемия. Анемия при ХБП обусловлена дефицитом железа, эритропоэтина (ЭПО) и витаминов. Патогенез данного состояния чрезвычайно многогранен. На начальном этапе ведущим патогенетическим фактором является недостаток железа и эритропоэтина [3], который может наблюдаться у пациентов даже на стадии, когда клинически манифестная хроническая почечная

недостаточность (ХПН) еще не развилась (ХБП 1–2-й стадии).

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

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

Адрес для переписки с авторами:

Иванов Дмитрий Дмитриевич

E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

© Иванов Д.Д., Домбровский Я.А., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

При последующем прогрессировании поражения почек к эритропоэтиндефицитному компоненту патогенетической цепи присоединяется недостаток протеинов, витаминов и дефицит железа. При этом последний имеет ведущее значение. По этой причине в комплексную терапию пациентов с ХБП для коррекции анемии вместе с эритропоэз-стимулирующими агентами (ЭСА) в обязательном порядке включаются препараты железа, пероральные и парентеральные. Неиспользование или недостаточные дозы железа приводят к развитию резистентности или снижению чувствительности к эритропоэтинам.

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

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

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

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

Для клинической оценки анемии рекомендованы следующие тесты:

- общеклинический анализ крови, включающий концентрацию гемоглобина, содержание эритроцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой и количество тромбоцитов;

- абсолютное количество эритроцитов;

- сывороточный уровень ферритина;

- сывороточное насыщение трансферрином (TSAT);

- сывороточное содержание витамина B₁₂ и уровень фолиевой кислоты [10].

Рекомендации KDIGO, 2012, ERBP, 2013 [11], и NICE, 2015 [12], в качестве первого этапа коррекции анемии при ХБП рассматривают устранение дефицита железа. Это признается рациональным и экономически оправданным шагом в лечении анемии при ХБП.

Согласно рекомендациям ERBP, 2013, терапия в/в железом или, при хорошей переносимости, пероральным железом является первым шагом у недиализных пациентов с ХБП, особенно ХБП-2 и -3, а также находящихся на перитонеальном диализе:

- если имеет место абсолютный дефицит железа (сывороточное насыщение трансферрином < 20 % и сывороточный ферритин < 100 нг/мл; в рекомендациях KDIGO, 2012, TSAT ≤ 30 % и ферритин ≤ 500 нг/мл);

- желательное увеличение концентрации гемоглобина без назначения ЭСА;

- TSAT < 25 % и ферритин < 200 нг/мл у недиализных пациентов и TSAT < 25 % и ферритин < 300 нг/мл у диализных пациентов; в процессе лечения TSAT не должно превышать 30 % и ферритин — 500 нг/мл как для диализных, так и для недиализных пациентов.

Обратите внимание, что NICE, 2015 [12], предлагает не использовать одну лишь комбинацию TSAT < 20 % и ферритина в значении < 100 нг/мл для диагностики анемии у пациентов с ХБП, настаивая на использовании оценки процента гипохромных эритроцитов (HRC более 6 %) или содержания гемоглобина в ретикулоцитах (CHR менее 29 пг) или эквивалентных тестов.

Рекомендации ERBP, 2013 [11], предполагают использовать при лечении европейского населения следующее:

- у взрослых пациентов, получающих терапию ЭСА и не принимающих железо, мы считаем возможным использовать внутривенное железо (недиализные пациенты с ХБП могут использовать пероральную терапию, если она хорошо переносится, в качестве первого шага) с целью повышения гемоглобина крови или снижения дозы ЭСА при TSAT < 30 % и ферритине < 300 нг/мл;

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

- следует проявлять осторожность при превышении значений ферритина 500 нг/мл в период комбинированного лечения с ЭСА, особенно у пациентов с TSAT > 30 %. Рекомендации KDIGO, 2012, определяют длительность стартовой терапии пероральным железом в 1–3 месяца.

Рекомендации NICE, 2015 [12], утверждают, что ЭСА-терапия не должна быть начата в присутствии абсолютного дефицита железа, во время лечения ферритин в сыворотке крови не должен превышать 800 мкг/л, а терапия железом требует индивидуального подхода.

Таким образом, современные рекомендации предлагают следующее:

1. Начинать терапию анемии при ХБП с назначения препаратов железа (в/в или перорально).

2. Контролировать показатели насыщения железом, предполагая, что терапия ЭСА увеличивает потребность в их использовании.

3. Не отдавать предпочтения каким-либо конкретным препаратам.

При легких формах анемии и при отсутствии у пациента нарушений усваивания железа органами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) можно при-

менять пероральные формы препаратов железа, которые, однако, часто бывают недостаточно эффективными, в частности при нарушении усвояемости в органах ЖКТ. Также трудности с их применением возникают при попытке достичь необходимой концентрации в сочетании с использованием препаратов ЭСА или при выраженной анемии (2–3-я степень). Поэтому наибольшую распространенность в нефрологической практике получили парентеральные формы препаратов железа, а пероральные формы используются не так часто и, как правило, при значениях гемоглобина выше 100 г/л.

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

Согласно рекомендациям KDIGO, в преимущественном большинстве случаев с целью коррекции анемии у больных с ХБП следует применять внутривенные формы препаратов железа.

При проведении сравнительной характеристики эффективности пероральных и парентеральных препаратов железа заслуживает внимания последний масштабный метаанализ множества исследовательских данных, произведенный D. Shepshelovich et al. в июне 2016 года [13]. В рамках этого проекта были проанализированы данные 24 клинических исследований, 13 из которых включали 2369 пациентов с ХБП на 3–5-й стадии и 11 — 818 пациентов с 5-й стадией ХБП.

При оценке эффективности и безопасности учитывались такие показатели, как концентрация гемоглобина и колебания данного значения, насыщение трансферрином, уровень содержания ферритина, необходимость применения препаратов ЭСА и гемотрансфузий, качество жизни пациентов, показатели смертности и частота возникновения каких-либо неблагоприятных побочных эффектов.

В результате авторы обзора пришли к выводу, что применение внутривенных препаратов железа позволяет гораздо быстрее достичь необходимых уровней концентрации гемоглобина и других показателей в исследованных группах пациентов.

Комплексы железа, используемые для внутривенного введения, классифицируют на 4 типа в зависимости от кинетики и термодинамических характеристик, которые в основном определяются их молекулярной массой и стабильностью (табл. 1) [14]. Эти показатели характеризуют эффективность и безопасность различных препаратов железа. Применение парентеральных препаратов железа, содержащих декстран, связано с повышенным риском развития аллергических реакций. Подобные нежелательные реакции отмечаются значительно реже при использовании препаратов, не содержащих декстран, таких как сахарат железа (Венофер®) или железа карбоксимальтозат (Феринжект®).

Карбоксимальтозат железа — препарат Феринжект® — лишь недавно появился на украинском рынке. Внимание к этому инновационному продукту привлекло наиболее масштабное и длительное (более года) рандомизированное исследование по сравнению эффективности назначения внутривенного (308 пациентов) и перорального железа (308) пациентам с ХБП 3–4-й стадии — FIND-CKD [15].

Таблица 1. Характеристика препаратов железа

Препарат	Тип	Молекулярная масса, кДа	Кинетика/термодинамика комплекса железа	Деградация	Потенциал индукции окислительного стресса
Декстран железа высокомолекулярный	I	523	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Декстран железа низкомолекулярный	I	103	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Полимальтоза железа (Ferrum aus mann® I.M.)	I	462	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Железа карбоксимальтозат (Феринжект®)	I	150	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Сахарат железа (Венофер®)	II	43	Средней стойкости/средней силы	Промежуточная	Умеренный
Натрий-глюконат железа в растворе сахарозы	IV	38	Лабильная/слабая	Быстрая	Высокий
Железо-сорбитол-лимоннокислый комплекс, декстрин-стабилизированный (в/м)	IV	8,7	Лабильная/слабая	Быстрая	Высокий

По сравнению с пероральным железом внутривенное введение карбоксимальтозата железа (ориентируйтесь на целевой ферритин 400–600 мкг/л) позволяло быстро достигать и поддерживать уровень гемоглобина, уменьшая потребность в другом лечении анемии, включая эритропоэтины. В пределах ограничений данного исследования не наблюдалось почечной токсичности, нового развития сердечно-сосудистых или инфекционных событий.

В этом ключе наиболее репрезентативной работой является детальный обзор и метаанализ, опубликованный R.A. Moore, H. Gaskell et al., в рамках которого были проанализированы данные практически всех исследований, в которых для коррекции анемии применялся препарат карбоксимальтозата железа [16]. Список исследований включал все протоколы и клинические испытания, в которых принимали участие хотя бы десять пациентов. Перечень патологических состояний, ассоциированных с анемией, не ограничивался ХБП, а включал также анемию postpartum, хронические маточные кровотечения, воспалительные заболевания толстой кишки, застойную сердечную недостаточность, различные заболевания желудочно-кишечного тракта. Дизайн большинства проанализированных исследований был построен на проведении сравнительной характеристики эффективности и безопасности пероральных и внутривенных препаратов железа.

Согласно результатам анализа данных, по сравнению с пероральными формами внутривенное введение карбоксимальтозата железа:

- значительно эффективнее повышает уровень содержания гемоглобина и позволяет быстрее достичь необходимых значений;

- эффективнее повышает уровень ферритина и степень насыщения трансферрином (в рамках исследований в группах участников с карбоксимальтозатом железа отмечалось наименьшее количество неудач в плане достижения затребованных условиями испытания значений);

- обуславливает меньшее количество неблагоприятных побочных эффектов.

В результате авторы данного анализа пришли к выводу, что препарат карбоксимальтозата железа обладает высокой эффективностью в терапии пациентов с железодефицитной анемией, ассоциированной с различными патологическими состояниями, и оптимальным профилем безопасности.

В Украине Феринжект® появился в 2015 году. Хотя эффективность внутривенных форм железа выше и достижение целевых уровней гемоглобина наблюдается в более короткие сроки, существуют определенные сдерживающие факторы. Осторожное отношение к внутривенным препаратам железа среди клиницистов обусловлено мало прогнозируемой частотой побочных эффектов при их введении и высокой стоимостью. Нами апробировано в клинике использование препарата Феринжект® для лечения пациентов с 3–4-й стадией ХБП и железодефицитной анемией (низкие значения ферритина и сатурации трансферрина). Мы использовали средневysокую концентрацию препарата — 500 мг железа в 10 мл флаконе. Дозу до 500 мг вводили внутривенно капельно в течение 6–7 минут (допускается вводить струйно или непосредственно путем введения в венозный участок диализной системы). Кумулятивная доза железа рассчитывается согласно инструкции к препарату и представлена в табл. 2, способ введения — в табл. 3.

Согласно инструкции Феринжект® можно вводить в/в в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (20 мл). Непосредственно перед капельным введением препарат следует разводить только стерильным 0,9% р-ром натрия хлорида для инъекций в соотношении, указанном в табл. 3.

В результате терапии повышение гемоглобина более 10 г/л с базового значения 67 ± 7 г/л до 79 ± 6 г/л было отмечено у 5 из 6 пациентов (83 %) при двухразовом введении Феринжекта® в течение месяца (суммарная доза 1000 мг) в сочетании с эритропоэтином, что нами оценено как крайне позитивный эффект.

Оптимистичным было отсутствие побочных эффектов при введении препарата. Благодаря стабильности комплекса, состоящего из полину-

Таблица 2. Кумулятивная доза железа

Нб, г/л	Пациенты с массой тела 35–70 кг, мг	Пациенты с массой тела ≥ 70 кг, мг
< 100	1500	2000
≥ 100	1000	1500

Таблица 3. Способ введения Феринжекта

Феринжект, мл	Железо, мг	Стерильный 0,9% р-р натрия хлорида для инъекций, мл	Минимальное время введения, мин
2–< 4	100–< 200	50	–
≥ 4 –< 10	200–< 500	100	6
≥ 10 –20	500–1000	250	15

клеарного ядра гидроксида железа и углеводного лиганда, присутствует очень небольшое количество слабосвязанного железа (неустойчивое или свободное железо), что, очевидно, и определяет крайне низкую частоту побочных эффектов при использовании Феринжекта®. Этот комплекс физиологичен для использования, транспортировки и хранения железа трансферрином и ферритином.

В итоге можно заключить, что, согласно международным рекомендациям и результатам преобладающего большинства клинических исследований, современная нефрологическая практика в обязательном порядке должна включать в себя применение внутривенных препаратов железа при ведении пациентов с ХБП 3–5-й стадий, ассоциированной с железodefицитной анемией. При этом акцент делается на наиболее современные безопасные препараты железа, среди которых лидером для внедрения в практику является карбоксимальтозат железа.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают, что использовали препарат в своей практике в соответствии со своим личным и непредвзятым решением, без какого-либо влияния со стороны компании «Такеда».

Список литературы

1. Ene-Iodache B., Perico N., Bikbov B et al. CKD and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC) // *Lancet Glob Health*. — 2016. — 4 (5). — e307-19.
2. Drawz P., Rahman M. In the clinic Chronic kidney disease // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — 150. — ITC2-1–15. quiz ITC12-16.
3. Astor B.C., Muntner P., Levin A., Eustace J.A., Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) // *Arch Intern. Med.* — 2002. — 162. — 1401-1408.
4. Van Stralen K.J., Krischock L., Schaefer F., Verrina E., Groothoff J.W. et al. Prevalence and predictors of the sub-target Hb level in children on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — 27 (6). doi: 10.1093/ndt/gfs178.
5. Bauer C. Erythropoietin — from gene structure to therapeutic applications // *J. Perinat. Med.* — 1995. — 23. — 77-81.
6. Holland D.C., Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: A retrospective cohort study // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — 15. — 650-658.
7. Levin A., Djurdjev O., Duncan J., Rosenbaum D., Werb R. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: An association of haemoglobin with long-term outcomes // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — 21. — 370-377.
8. Klang B., Bjorvell H., Clyne N. Quality of life in predialytic uremic patients // *Qual. Life Res.* — 1996. — 5. — 109-116.
9. Teehan B.P., Benz R.L., Sigler M.H., Brown J.M. Early intervention with recombinant human erythropoietin therapy // *Semin. Nephrol.* — 1990. — 10. — 28-34.
10. KDIGO (2012) [Kidney International Supplements (2012) 2, 281; doi:10.1038/kisup.2012.39].
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2013. — Vol. 28, № 6. — 1346-1359.
12. Anaemia management in people with chronic kidney disease // National Clinical Guideline Centre. Anaemia management in people with chronic kidney disease. — London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 Jun 3. — 43 p. (NICE guideline; no. 8).
13. Shepshelovich D., Rozen-Zvi B., Avni T. et al. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* — 2016 Jun 16. pii: S0272-6386(16)30125-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018.
14. Crichton R. et al. Iron Therapy With Special Emphasis on Intravenous Administration. — 4th edition. — London; Boston: International Medical Publishers, 2008.
15. Macdougall I.C., Bock A.H., Carrera F., Eckardt K.-U., Gaillard C. et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia // *NDT*. — 2014. — 29 (11). — 2075-2084. doi: 10.1093/ndt/gfu201
16. Moore R.A., Gaskell H., Rose P., Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews, 2011.
17. Shepshelovich D., Rozen-Zvi B., Avni T. et al. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* — 2016 Jun 16. pii: S0272-6386(16)30125-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018. (Review) PMID: 27321965

Получено 10.05.16 ■

UA/XMP/0816/0170

Іванов Д.Д., Домбровський Я.О.

Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Патоморфологічна лабораторія, м. Київ, Україна

ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА В ТЕРАПІЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Резюме. У статті розглянуті сучасні рекомендації щодо лікування анемії при хронічній хворобі нирок. Зроблено акцент на пріоритетному призначенні препаратів заліза. Надана порівняльна характеристика ефективності препаратів заліза при хронічній хворобі ни-

рок. Розглянуто переваги карбоксимальтозата заліза. **Ключові слова:** внутрішньовенний препарат заліза, використання заліза для лікування анемії при хронічній хворобі нирок, ефективність препарату Феринжект® при хронічній хворобі нирок.

Ivanov D.D., Dombrowski Ya.A.

Department of Nephrology and Renal-Replacement Therapy of Shupyk NMAPE, Kyiv, Ukraine
Pathomorphological laboratory, Kyiv, Ukraine

INTRAVENOUS IRON DRUGS USAGE IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary. The article reviews the current recommendations on treating anemia in chronic kidney disease. It is emphasized on the priority appointment of iron preparations. The comparative characteristic of iron supplementation efficacy in chronic renal diseases

is presented. Advantages of ferric carboxymaltose are discussed. **Key words:** intravenous iron supplementation, iron usage in anemia treatment at chronic kidney disease, Ferinject® efficacy in chronic kidney disease.



Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- потенціювання протизапальної терапії⁴



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н

Таблетки, акрилі оболонкою. 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі орально: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Безпосередня терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні нефекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Печінка виражена у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спринчних серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепта.

Р.Л. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

Джерело: 1. Медведь В.И., Исланова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. 2. Кравченко Н.Ф., Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1(35): 48-51. 3. Каладзе Н.Н., Слободан Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Словен. педиатрия, 2(42): 124-129. 4. Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я чоловіка, 3(30): 85-90.

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

УДК 616.65-002.2-084-085

ШУЛЯК О.В., САБАДАШ М.Є.

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

ОЦІНЮВАННЯ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПРЕПАРАТУ КАНЕФРОН® Н У ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВНОГО ЦИСТИТУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Резюме. У статті наведені дані відкритого моноцентрового проспективного дослідження, яке проводили на базі ДУ «Інститут урології НАМН України». У даному дослідженні взяли участь 60 пацієнток із рецидивним циститом у фазі загострення, спричиненим кишковою паличкою, які були поділені на 2 групи — контрольну та основну. Основна група, крім антибактеріального препарату, приймала фітопрепарат Канефрон® Н протягом 3 міс. після основного курсу лікування. Результати свідчать, що застосування Канефрону Н зменшує кількість позитивних бактеріологічних посівів сечі через 12 міс. після закінчення застосування антибактеріального препарату до 6,67 % в основній групі порівняно з 23,3 % у контрольній групі та зменшує кількість рецидивів хронічного циститу після 12 міс. спостереження — 16,67 та 36,67 % ($p < 0,05$) в основній та контрольній групі відповідно, не спричиняючи жодних побічних реакцій.

Ключові слова: хронічний і рецидивний цистит, Канефрон® Н, лікування.

Цистит — це інфекційно-запальний процес у стінці сечового міхура, який локалізується переважно в слизовій оболонці [18]. Як правило, вважається, що це запалення пов'язане з інфекцією нижніх сечовивідних шляхів (ІНСШ), імунологічні передумови якої залишаються невідомими [11]. До 24 років третина жінок має епізод ІНСШ, який потребує призначення антибактеріального препарату [21]. Цистит є захворюванням, яке спричиняє дискомфорт, але він ніколи не призводить до смерті чи до необоротних змін сечового міхура, і в більшості випадків його загострення відбуваються без видимих на те причин [19, 21].

Протягом життя близько половини жінок хворіють на цистит, та більша частина з них переживають лише одне чи два загострення. ІНСШ доволі рідко бувають у чоловіків з нормальною анатомією сечовивідних шляхів [3]. Співвідношення жінок середнього віку і чоловіків становить 30 : 1 [7]. Типовими симптомами при циститі є дискомфорт та часті позиви на сечовипускання. Пацієнти також можуть відчувати біль у нижній частині живота, мати кров у сечі та імперативні позиви до сечовипускання. Сеча може бути каламутною й мати неприємний запах.

Одним із факторів, що спричиняють запальний процес у жінок, є короткий і широкий сечівник, зовнішній отвір якого знаходиться в безпосередній близькості від джерела бактерій, що є у відхіднику та вагіні.

Збудником, що спричиняє 85 % позалікарняних та 50 % внутрішньолікарняних інфекцій сечовивідних шляхів, є *Escherichia coli* [13]. Найбільш поширеним методом лікування хронічних інфекцій сечового міхура є антибіотикотерапія. Якщо симптоми слабо виражені, антибактеріальні препарати можна призначати після посіву сечі. У зв'язку з неухильним зростанням резистентності до антибіотиків триває дискусія про можливість відмови від використання препаратів цього класу в певних категорій хворих і заміни їх рослинними засобами з антимікробною дією. Великі надії покладають на стандартизовані фітопрепарати, що довели свою ефективність як у лікуванні гострого неускладненого циститу, так і при прийо-

Адреса для листування з авторами:

Шуляк Олександр Владиславович

ДУ «Інститут урології НАМН України»,

вул. Юрія Коцюбинського, 9а, м. Київ, 04053, Україна

E-mail: redact@i.ua

мі з метою запобігання рецидивам. В останньому випадку цінність рослинних засобів найбільша, оскільки такі хворі потребують довготривалої терапії, а використання профілактичних доз антибіотиків/уроантисептиків призводить до швидкого розвитку бактеріальної резистентності та інших негативних наслідків. На цей час одним з найбільш вивчених препаратів рослинного походження для профілактичного лікування рецидивних та хронічних інфекцій сечових шляхів (ІСШ) є Канефрон® Н («Біонорика СЕ», Німеччина). Комбінація стандартизованих компонентів лікарських рослин: трави золототисячника, кореня любистку й листя розмарину в його складі забезпечує комплексний вплив на інфекційно-запальний процес у сечових шляхах. Він полягає у бактеріцидному/бактеріостатичному впливі рослинних компонентів як на широкий спектр уропатогенів, так і на фактори патогенності бактерій: забезпечує пригнічення бактеріальної адгезії до уротелію, покращання уродинаміки та пригнічення запальної реакції [1, 2, 4]. Також має значення його протизапальна дія [8–10], здатність покращувати уродинаміку за рахунок легкої сечогінної дії [12, 15, 16] та спазмолітичної активності [19, 20]. Фітопрепарат Канефрон® Н має велику доказову базу, що підтверджує його високу ефективність у профілактиці рецидивів хронічної/рецидивної інфекційно-запальної патології сечового тракту [23–25]. У той же час дослідження впливу Канефрону Н на частоту рецидивів хронічного циститу (ХЦ) протягом достатньо тривалого часу (рік спостереження) не проводили. Підтвердження цього позитивного впливу може сприяти покращанню тактики лікування таких хворих за допомогою використання Канефрону Н.

Уперше вивчено профілактичний потенціал препарату Канефрон® Н у жінок репродуктивного віку з ХЦ з рецидивним перебігом, спричиненим *Escherichia coli*, у яких немає факторів, що ускладнюють перебіг захворювання.

Мета дослідження: покращання тактики лікування та профілактики рецидивів ХЦ, спричинених *Escherichia coli*, у жінок репродуктивного віку. З цієї метою нами було сформульовано запитан-

ня дослідження: «Чи сприяє лікування препаратом Канефрон® Н зменшенню частоти рецидивів ХЦ протягом року спостереження?»

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 60 жінок репродуктивного віку від 18 до 45 років з діагнозом «рецидивний цистит у фазі загострення» (з частотою рецидивів до 2 разів за 6 міс. або 3 разів на рік), спричинений кишковою паличкою, які були обстежені та проліковані в ДУ «Інститут урології НАМН України».

Таблиця 1. Шкала оцінки тяжкості симптомів ІНСШ

Бали	Оцінка основних симптомів*
0	Відсутні
1	Слабкі (не впливають на щоденну діяльність або сон)
2	Помірні (незначний вплив на щоденну діяльність або сон)
3	Сильні (значний вплив на щоденну діяльність або сон)
4	Дуже сильні (неможливо здійснювати щоденну діяльність або сон)

Примітки: * – основні симптоми: дизурія, полакіурія (частота), ургентність.

Під час госпіталізації застосовували такі методи обстеження:

- загальноклінічні аналізи крові та сечі;
- бактеріологічний посів сечі на флору та чутливість до антибактеріальних препаратів;
- полімеразна ланцюгова реакція;
- ультразвукове обстеження сечового міхура та нирок;
- оцінка за шкалою тяжкості симптомів ІНСШ. Критеріями виключення були:
- відсутність згоди на проведення дослідження;
- вади розвитку сечовидільної системи;
- наявність внутрішньоклітинних збудників, що передаються статевим шляхом, та інших збудників, окрім кишкової палички;
- індивідуальна непереносимість компонентів препарату Канефрон® Н;

Таблиця 2. Ефективність лікування, n (%)

Симптоми	Основна група, n = 30		Контрольна група, n = 30	
	На момент госпіталізації	Після 7-денного курсу лікування	На момент госпіталізації	Після 7-денного курсу лікування
Біль у ділянці сечового міхура	17 (56,67)	2 (6,67)	15 (50)	3 (10)
Печіння та відчуття поколювання при сечовипусканні	30 (100)	4 (13,3)	30 (100)	6 (20)
Імперативні позиви до сечовипускання	25 (83,3)	1 (3,33)	26 (86,67)	3 (10)
Сечовипускання часте й невеликими порціями	30 (100)	4 (13,3)	30 (100)	6 (20)

Таблиця 3. Динаміка частоти виявлення клінічно значущого титру *E.coli* протягом року, n/%

Вид збудника > 10 ⁴ КУО	Кількість пацієнток в основній групі					Кількість пацієнток у контрольній групі				
	0-й день	7-й день*	3 міс.*	6 міс.*	12 міс.*	0-й день	7-й день*	3 міс.*	6 міс.*	12 міс.*
<i>Escherichia coli</i>	30/100	3/10	1/3,33	2/6,67	2/6,67	30/100	5/16,7	2/6,67	3/10	7/23,3

Примітка: * — час, що минув після проведення основного курсу лікування.

— наявність каменів, що порушують уродинаміку, коралоподібний уролітіаз;
— I або II типи цукрового діабету;
— гематурія, хронічна ниркова недостатність та інші патології сечовидільної системи, що є суттєвими факторами рецидивування;
— > 9 та < 3 балів за шкалою тяжкості симптомів ІНСШ.

Сечу на бактеріальний посів отримували за допомогою катетера Нелатона 6 Fg, клінічно значущими показниками бактеріурії вважали > 10⁴ КУО уропатогену/мл у сечі.

Залежно від обраної тактики терапії всі пацієнти були розподілені на основі випадкової вибірки в основну (n = 30) та контрольну (n = 30) групи.

В основній групі проводили антибактеріальну терапію, яку визначали згідно з посівом сечі (фторхінолони), і яка тривала протягом 7 днів + загальні рекомендації щодо профілактики циститу (пиття значної кількості рідини, уникання переохолоджень тощо) + Канефрон® Н по 2 таблетки 3 рази на день протягом 3 міс.

У контрольній групі пацієнти отримували антибактеріальну терапію, яку визначали згідно з посівом сечі і яка тривала протягом 7 днів + загальні рекомендації щодо профілактики циститу.

Скаргами при зверненні до лікаря були: біль у ділянці сечового міхура, печія й відчуття поколювання при сечовипусканні, імперативні позиви до сечовипускання, часте й невеликими порціями сечовипускання.

З метою контрольних обстежень пацієнти поверталися до клініки через 7 днів, 3, 6 та 12 міс. після лікування, а у випадку рецидиву звертались відразу. Критеріями рецидивів ХЦ було відновлення симптоматики ІНСШ з позитивним бактеріологічним посівом сечі.

Для оцінювання вірогідності отриманих результатів була проведена статистична обробка матеріалу з використанням критерію Стьюдента на комп'ютері. За рівень безпомилкового судження було прийнято 95 %, що відповідає вимогам, які висуваються до статистичних досліджень біологічних систем. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$, невірогідними — при $p > 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані нами результати свідчать: у пацієнток, які застосовували препарат Канефрон® Н, швидше була ліквідована клінічна симптоматика,

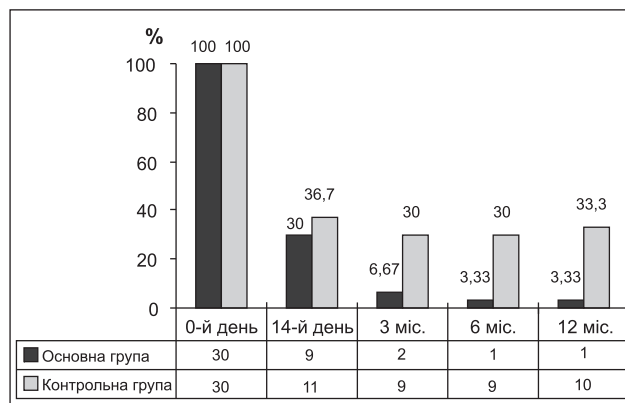


Рисунок 1. Кількість пацієнток з піурією

що в основній та контрольній групах не відрізнялася на момент госпіталізації; після проведення 7-денного курсу лікування біль у ділянці сечового міхура в основній групі з меншою інтенсивністю спостерігалася у 2 (6,67 %) пацієнток, в контрольній — у 3 (10 %) пацієнток, печія та відчуття поколювання при сечовипусканні в основній групі виявлено в 4 (13,3 %) пацієнток, у контрольній групі — у 6 (20 %) пацієнток, $p > 0,05$, імперативні позиви до сечовипускання в основній групі — в 1 (3,33 %) пацієнтки, у контрольній — у 3 (10 %) пацієнток (табл. 2).

Інтенсивність симптоматики згідно зі шкалою в 0-й день не відрізнялася у двох групах, проте спостерігалася більш виражена позитивна тенденція в основній групі на 7-й день лікування антибактеріальним препаратом, зокрема імперативні позиви до сечовипускання спостерігалися в 3,33 % в основній групі й 10 % у контрольній групі, $p < 0,05$.

Піурія в 0-й день спостерігалася у всіх пацієнток обох груп. Через 7 днів після лікування в основній групі піурія залишилась у 9 (30 %) пацієнток, тоді як у контрольній групі — в 11 пацієнток (36,7 %), $p > 0,05$; через 3 міс.: в основній групі — у 2 пацієнток (6,67 %), у контрольній — у 9 пацієнток (30 %), $p < 0,05$; через 6 міс.: в основній групі — в 1 пацієнтки (3,33 %), в контрольній групі — у 9 пацієнток (30 %), $p < 0,05$; через 12 міс.: в основній групі — у 1 пацієнтки (3,33 %), у контрольній — у 10 пацієнток (33,3 %), $p < 0,05$ (рис. 1).

Пацієнтки, у яких висівали збудники в клінічно значущих кількостях, згідно з посівом сечі отримували повторно антибактеріальну терапію (табл. 3).

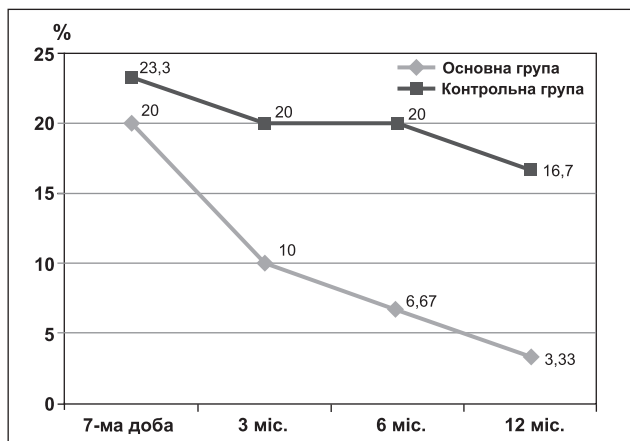


Рисунок 2. Динаміка частоти виявлення клінічно незначущого титру *E.coli* в групах протягом року після застосування антибактеріального препарату

У пацієнок, які приймали препарат Канефрон® Н, вдалося досягти меншої кількості позитивних бактеріологічних посівів сечі через 3 міс. після закінчення застосування антибактеріального препарату, ніж у пацієнок, які отримували антибіотик у монотерапії (3,33 проти 6,67 % відповідно, $p < 0,05$). Через 12 міс. після лікування *E.coli* була виявлена у 2 пацієнок основної групи та в 7 пацієнок контрольної групи (6,67 проти 23,3 % відповідно, $p < 0,05$).

Клінічно незначущий титр $< 10^4$ КУО уропатогену/мл у сечі в основній групі був менш виражений порівняно з контрольною групою, а саме: через 7 днів — 20 % в основній групі та 23,3 % у контрольній групі, $p > 0,05$; через 3 міс. — 10 % в основній групі та 20 % у контрольній групі, $p < 0,05$; через 6 міс. — 6,67 % в основній групі та 20 % у контрольній групі, $p < 0,054$, та через 12 міс. — 3,33 та 16,7 % в основній і контрольній групах відповідно, $p < 0,05$.

Препарат Канефрон® Н сприяє зменшенню бактеріурії в пацієнок основної групи, що відбивається на кількості рецидивів ХЦ.

Після тримісячного періоду спостереження рецидиви ХЦ спостерігались у 3,33 та 10 % пацієнок, $p < 0,05$, в основній та контрольній групі відповідно; після 6 міс. спостереження рецидиви спостерігались у 9 та 20 %, $p < 0,05$, в основній та контрольній групах відповідно; після 12 міс. спостереження рецидиви спостерігались у 16,67 та 36,67 %, $p < 0,05$, в основній та контрольній групах відповідно (рис. 3).

Побічних ефектів після тримісячного прийому препарату Канефрон® Н у пацієнок не виявлено.

У пацієнок, у яких спостерігали загострення рецидивного циститу в 3-місячний період після застосування антибактеріальних препаратів, сума балів в основній групі в середньому становила 4, а в контрольній — 6 (50 проти 85,7 % від-

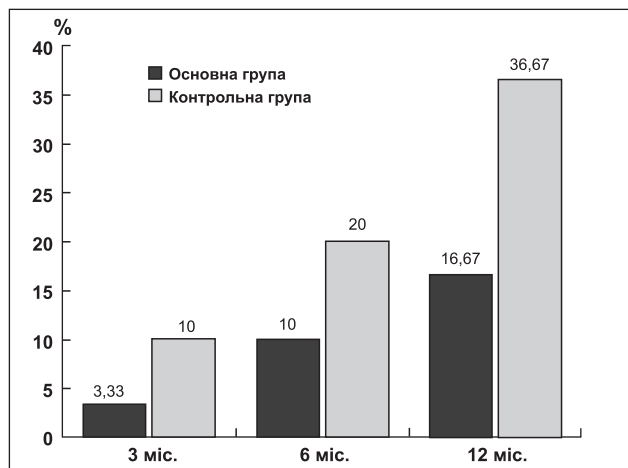


Рисунок 3. Частота рецидивів ХЦ у пацієнок у 3-, 6- та 12-місячний період після лікування

повідно, $p > 0,05$); у 6-місячний період в основній групі в середньому було 3 бали, а в контрольній — 6 балів (37,5 проти 85,7 % відповідно, $p < 0,05$); у 12-місячний період після лікування сума балів у пацієнок в основній групі була 4, а в контрольній — 6 балів (50 проти 85,7 % відповідно, $p < 0,05$) (рис. 4).

Наведені на рис. 4 дані свідчать, що загострення рецидивного циститу в основній групі перебігають з меншою інтенсивністю основних симптомів ІНСШ порівняно з контрольною групою.

Європейська асоціація урологів (далі — ЄАУ) у рекомендаціях 2014 року для профілактики рецидивів ІНСШ рекомендує антимікробну профілактику низькими дозами (ципрофлоксацин 125 мг 1 раз на добу, фосфоміцин 3 г кожні 10 днів

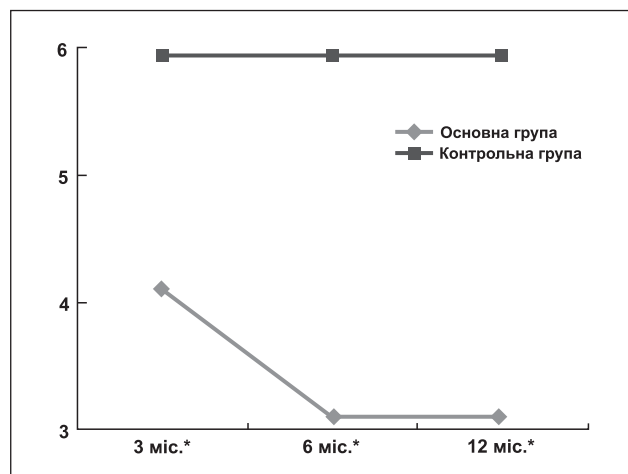


Рисунок 4. Сума балів оцінки симптомів ІНСШ за трьома основними симптомами в пацієнок, у яких відбулося загострення рецидивного циститу

Примітка: * — період після застосування антибактеріальних препаратів у пацієнок, у яких було загострення рецидивного циститу.

тощо) протягом довготривалого часу (3–6 міс.) або одноразове застосування після статевих контактів. Проте через екологічні та інші наслідки не рекомендується регулярне вживання пероральних фторхінолонів та цефалоспоринових, крім особливих клінічних випадків. Нещодавні повідомлення державних установ про довготермінове застосування нітрофурантоїну застерігають, що прийом цього препарату призводить до рідкісних, проте тяжких побічних печінкових ефектів.

Дані свідчать, що антимікробна профілактика рецидивних ІНСШ розглядається в кожному конкретному випадку, а нові ефективні альтернативні заходи будуть високо оцінені.

Неантимікробна профілактика включає імунопрофілактику препаратом ОМ-89, що може бути рекомендований для імунопрофілактики в пацієнтів з рецидивними ІНСШ [6, 17], але його ефективність у інших групах хворих залишається невстановленою.

Попередні обмежені дослідження засвідчили, що журавлина (*Vaccinium macrocarpon*) є ефективною для зниження рецидивів ІНСШ у жінок [14, 22]. Та результати одного з останніх масштабних досліджень не підтвердили ефективність журавлини [5]. Метааналіз включав 4473 учасників у 24 дослідженнях і виявив, що препарати журавлини не змогли істотно зменшити виникнення ІНСШ у дітей з рецидивними ІНСШ, людей похилого віку, вагітних та жінок з ІНСШ.

Отже, з огляду на дані ЄАУ (2014) щодо профілактики рецидивів ІНСШ на даний час не існує універсальних препаратів, що ефективно зменшували б кількість рецидивів ІНСШ. Тому сьогодні триває пошук препаратів, які б істотно зменшували кількість рецидивів, були безпечними в застосуванні, доступними для пацієнтів і не чинили б шкідливого впливу на навколишнє середовище.

Канефрон® Н є найбільш оптимальним рослинним засобом для лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів, оскільки він має стандартизований склад, оптимальний комплекс ефектів, які потрібні для лікування хронічних ІНСШ, і є багатоклінічних досліджень, які підтверджують його ефективність. Усі лікарські рослини, які входять до складу препарату Канефрон® Н, містять речовини з широким антимікробним спектром дії: важливо зазначити, що різноманітний та широкий спектр рослинних речовин, які відзначаються антибактеріальною дією, суттєво перешкоджає виникненню бактеріальної резистентності та зумовлює ефективність Канефрону Н в умовах тривалої профілактичної терапії. Перевагою Канефрону Н є також поєднання протимікробного й протизапального ефектів, що особливо цінне при хронічних процесах у сечовивідних шляхах. Крім того, виділення органічних фенолкарбонових кислот та їх глюкуронідованих і сульфатованих метаболітів із сечею призводить до

зміни її кислотності, що протидіє росту бактерій. Крім наведених властивостей, елімінації бактерій із сечових шляхів сприяють такі чинники: біофлавоноїди гальмують бактеріальну гіалуронідазу й обмежують поширення бактерій у тканинах; діуретичний ефект перешкоджає адгезії мікроорганізмів.

Отже, препарат Канефрон® Н забезпечує комплексний вплив на основні ланки патогенезу хронічних ІНСШ. Пролонговане вживання Канефрону Н забезпечує стійкий протирецидивний ефект. Аналіз результатів дослідження свідчить, що прийом препарату Канефрон® Н пацієнтами із рецидивним циститом одночасно із антибактеріальним препаратом та подальшим тримісячним застосуванням забезпечує швидше зменшення інтенсивності симптомів та подальше зниження кількості рецидивів ХЦ.

Висновки

1. Застосуванням Канефрону Н сприяє зменшенню кількості позитивних бактеріологічних посівів сечі ($> 10^4$ КУО уропатогену/мл в сечі) через 12 міс. після закінчення прийому антибактеріального препарату порівняно з пацієнтками, які вживали антибіотик у монотерапії (6,67 проти 23,3 % відповідно, $p < 0,05$).

2. Застосування препарату Канефрон® Н сприяє зменшенню рівня піурії в пацієнток основної групи до 3,33 % порівняно з контрольною — 33,3 % ($p < 0,05$) та зменшує кількість клінічно незначущого титру *E.coli* ($< 10^4$ КУО уропатогену/мл в сечі) до 3,33 % в основній групі порівняно з контрольною — 16,7 % ($p < 0,05$) через 12 міс. спостереження.

3. Прийом препарату Канефрон® Н протягом 3 міс. сприяє зменшенню частоти рецидивів хронічного циститу з рецидивним перебігом майже вдвічі протягом року спостереження за пацієнтами порівняно з хворими, які виконували загальні дієтичні та гігієнічні заходи профілактики.

Список літератури

1. Иванов Д.Д., Куширенко С.В. Острый цистит у детей. Лечебный и профилактический потенциал фитотерапии // *Здоров'я України*. — 2014. — 3.
2. Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Куширенко С.В. и др. Фитотерапия метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа: возможности фитониринга // *Здоров'я України*. — 2005. — № 17. — С. 46-47.
3. Урология: Национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1024 с.
4. Abdul-Ghani A.S., El-Lati S.G., Sacaan A. et al. Anticonvulsant effects of some Arab medicinal plants // *Int. J. Crude Drug Res.* — 1987. — 25. — 39-43.
5. Barbosa-Cesnik C. Cranberry juice fail stop revert recurrent urinary tract infection: results from a randomised placebo-controlled trial / C. Barbosa-Cesnik, M.B. Brown, M. Buxton et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2011 Jan. — 52(1). — 23-30.
6. Bauer H.W. Prevention of recurrent urinary tract infections with immunoactive *E.coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies / H.W. Bauer, V.W. Rahlfs, P.A. Lauener et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2002 Jun. — 19(6). — 451-6.

7. Boscia J.A. *A symptomatic bacteriuria in the elderly* / J.A. Boscia, D. Kaye // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 1987. — 1. — 893-905.
8. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Centaurei herba (Centaurium herb)* // ESCOP. Monographs. — 2nd ed. — Stuttgart, Germany, and New York: Thieme-Verlag, 2003. P. 70-73.
9. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Rosmarini folium (Rosemary leaves)* // ESCOP. Monographs. — 2nd ed. — Stuttgart, Germany, and New York: Thieme-Verlag, 2003. — 429-436.
10. Gracza L., Koch H., Löffler E. *Isolierung von Rosmarinsäure aus Symphytum officinale und ihre antiinflammatorische Wirksamkeit in einem in-vitro. Modell* // *Arch. Pharm.* 1985. — 318. — 1090-1095.
11. Greenberg A. *History of Genitourinary Disease.* — 1990.
12. Haloui M., Louedec L., Michel B., Lyoussi B. *Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurium erythraea* // *J. Ethnopharmacol.* — 2000. — 71. — 465-472.
13. Johnson J.R. *Virulence factors in urinary tract infection* / J.R. Johnson // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1991. — 4. — 80-128.
14. Kontiokari T. *Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women* / T. Kontiokari, K. Sundqvist, M. Nuutinen et al. // *BMJ.* — 2001 Jun. — 322(7302). — 1571.
15. Kumarasamy Y., Nahar L., Cox P.J. et al. *Bioactivity of secoiridoid glycosides from Centaurium erythraea* // *Phytomedicine.* — 2003. — 10. — 344-347.
16. Kumarasamy Y., Nahar L., Sarker S.D. *Bioactivity of gentiopicoside from the aerial parts of Centaurium erythraea* // *Fitoterapia.* — 2003. — 74. — 151-154.
17. Naber K.G. *Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis* / K.G. Naber, Y.H. Cho, T. Matsumoto et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2009 Feb. — 33(2). — 111-9.
18. Naboka I.L. *Bacterial mixed infection in women with chronic recurrent cystitis* / I.L. Naboka, M.I. Kogan, L.I. Vasil'eva, I.A. Gudima, E.A. Miroshnichenko, and K.S. Ibishev // *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* — 2011. — № 1. — P. 8-12.
19. Nickel J.C. *Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis / painful bladder syndrome* / J.C. Nickel, D.A. Shoskes, K. Irvine-Bird // *Urology.* — 2010. — Vol. 76, № 4. — P. 799-803.
20. Rampart M., Beetjens J.R., Bult H. et al. *Complement-dependent stimulation of prostacyclin biosynthesis; inhibition by rosmarinic acid* // *Biochem. Pharmacol.* — 1986. — 35. — 1397-1400.
21. Raz R. *A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections* / R. Raz, W.E. Stamm // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — 329. — 753-756.
22. Stanford E. *There is a low incidence of recurrent bacteriuria in painful bladder syndrome/interstitial cystitis patients followed longitudinally* / E. Stanford, C. McMurphy // *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction.* — 2007. — Vol. 18, № 5. — P. 551-554.
23. Stothers L. *A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women* / L. Stothers // *Can. J. Urol.* — 2002 Jun. — 9(3). — 1558-62.
24. Valentao P., Fernandes E., Carvalho F. et al. *Hydroxyl radical and hypochlorous acid scavenging activity of small centaury (Centaurium erythraea) infusion. A comparative study with green tea (Camellia sinensis)* // *Phytomedicine.* — 2003. — 10. — 517-522.
25. Yamahara J., Konoshima I., Sawada I., Fujimura H. *Biologically active principles of crude drugs: pharmacological actions of Swertia japonica extracts, swertiamarine and gentianine* // *Yakugaku Zasshi.* — 1978. — 98. — 1446-1451.
26. Yarnell E. *Botanical medicines or the urinary tract* // *World J. Urol.* — 2002. — 20. — 285-293.

Уперше надруковано
в журналі «Здоровье мужчины», 2015, № 3(54)
Отримано 21.05.16 ■

Шуляк А.В., Сабашадаш М.Е.
ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

ОЦЕНКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРЕПАРАТА КАНЕФРОН® Н В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Резюме. В статье приведены данные открытого моноцентрового проспективного исследования, которое проводили на базе ГУ «Институт урологии НАМН Украины». В исследовании принимали участие 60 пациенток с рецидивирующим циститом в фазе обострения, вызванным кишечной палочкой, которые были разделены на основную и контрольную группы. Основная группа, кроме антибактериального препарата, принимала фитопрепарат Канефрон® Н в течение 3 мес. после основного курса лечения. Результаты свидетельствуют,

что применение препарата Канефрон® Н уменьшает количество положительных бактериологических посевов мочи через 7 дней после окончания приема антибактериального препарата и на 20 % уменьшает количество рецидивов после 12 мес. наблюдения — 16,67 и 36,67 %, $p < 0,05$, в основной и контрольной группе соответственно, не вызывая никаких побочных реакций.

Ключевые слова: хронический и рецидивирующий цистит, Канефрон® Н, лечение.

Shulyak A.V., Sabadash N.E.
State Institution «Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

EVALUATION OF PREVENTIVE POTENTIAL OF THE DRUG CANEPHRON® N IN THE TREATMENT OF RECURRENT CYSTITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Summary. The article presents the data of a single-center open-label prospective study, which was conducted on the basis of State Institution «Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences». The study involved 60 patients with recurrent cystitis in the exacerbation phase caused by *Escherichia coli*, who were divided into 2 groups — control and main one. The main group, in addition to antibacterial drug, received herbal product Canephron® H for 3 months after primary treatment. The results show that the use of

Canephron® N reduces the number of positive bacteriological urine cultures 12 months after the use of antibiotics to 6.67 % in the main group compared with 23.3 % in the control group and the number of relapses of chronic cystitis after 12 months of observation — 16.67 and 36.67 % ($p < 0.05$) in the main and control groups, respectively, without causing any side effects.

Key words: chronic and recurrent cystitis, Canephron® H, treatment.

УДК 616.61-008.64-036.12-06:616.391:546.46]-085.272.2:615.326:546.46
DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76455

САВИЦЬКА Л.М.
КЗ КОР «Київська обласна лікарня № 2», м. Київ, Україна

ГІПОМАГНІЄМІЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК: ПРОБЛЕМА ЧИ ІНДИВІДУАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ОКРЕМИХ ХВОРИХ?

Резюме. У статті розглянуто проблему дефіциту магнію у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). Вона потребує особливої уваги з боку клініцистів у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Під час дослідження було виявлено, що третина пацієнтів із ХХН I–III стадій має дефіцит магнію. Застосування препаратів магнію дозволяє нормалізувати магнієвий статус.

Ключові слова: магній, дефіцит, хронічна хвороба нирок.

Магній (Mg) є четвертим найбільш поширеним катіоном в організмі людини [6]. У середньому в організмі дорослої людини міститься 21–28 г (2000 мг-екв) магнію [4]. Переважна більшість цього іона знаходиться в середині клітини (99 %) [9], а решта 1 % — у позаклітинній рідині. Основним депо внутрішньоклітинного Mg є кістки (60–65 %). Приблизно 25–30 % локалізуються у скелетних м'язах, близько 10–15 % — в інших нем'язових м'яких тканинах.

Баланс магнію, як і інших іонів, підтримується його надходженням ззовні та виведенням з організму. Надходження в організм залежить від вмісту магнію в продуктах харчування. Найбільш багатими щодо вмісту цього мікроелемента є зелені овочі, насіння бобових, горох, горіхи [6]. Незначна кількість магнію всмоктується в шлунку. Але основним місцем всмоктування Mg є тонкий кишечник [8], особливо його проксимальні ділянки.

Нирки відіграють основну роль у підтриманні гомеостазу Mg, забезпечуючи його виведення. Приблизно 70–80 % Mg плазми підлягає фільтрації, що становить близько 2 г Mg щодня. У нормальних умовах 95 % відфільтрованого Mg реабсорбується в нирках, і тільки 5 % (100 мг) виводиться з сечею. Рух магнію в нефроні відрізняється від більшості інших іонів тим, що проксимальний каналець не є основним місцем реабсорбції і забезпечує реабсорбцію тільки 15–25 % відфільтрованого Mg. Більшість же Mg підлягає реабсорбції (60–70 %) у висхідному коліні петлі Генле [12].

Концентрація сироваткового Mg є визнаним біомаркером магнієвого статусу. Але оскільки магній є в основному внутрішньоклітинним елементом, то концентрація його в сироватці крові може не завжди адекватно відображати вміст

елемента в середині клітини [2]. Тому треба враховувати, що при концентрації магнію на рівні нижньої межі референтного діапазону часто спостерігається його дефіцит [1].

Оцінка магнієвого статусу шляхом визначення іонізованого магнію за аналогією до іонізованого кальцію з урахуванням інтрацелюлярного розміщення також є неадекватною та економічно недоцільною. Визначення добової екскреції магнію з сечею на фоні навантаження магнієм [13], а також визначення магнію в еритроцитах у рутинній клінічній практиці не використовується. Тому сироватковий Mg залишається на сьогодні єдиним критерієм магнієвого статусу.

Аліментарні дослідження показують, що значна частина дорослих в Північній Америці мають неадекватне споживання Mg. Канадське дослідження Canadian Community Health Survey 2.2 (2004) показало, що більше 34 % дорослого населення у віці від 19 років має споживання Mg з їжею нижче від розрахункових середніх потреб [3].

Коли аліментарне споживання магнію недостатнє, нирки можуть компенсувати нестачу за рахунок збільшення реабсорбції. Проте тривалий аліментарний дефіцит у кінцевому підсумку призведе до зниження внутрішньоклітинної концентрації магнію.

Також варто врахувати часте застосування лікарських засобів, що виводять магній. Переважно це

Адреса для листування з автором:
Савицька Л.М.
E-mail: siavamed@mail.ru

© Савицька Л.М., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016



Рисунок 1

сечогінні препарати [10] (петльові, тіазидні, тіазидоподібні), що широко використовуються у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю, хронічною хворобою нирок (ХХН).

Ниркова недостатність є найбільш поширеною причиною гіпермагніємії, що перебігає як правило, м'яко і безсимптомно навіть у хворих із термінальною нирковою недостатністю. У пацієнтів з ХХН, поки швидкість клубочкової фільтрації не зменшиться нижче за 30 мл/хв, екскреція магнію з сечею може бути нормальною або навіть підвищеною. У міру прогресування ХХН, коли швидкість клубочкової фільтрації зменшується нижче за 30 мл/хв, виведення магнію може бути недостатнім [11], щоб збалансувати його надходження через кишечник. З іншого боку, деякі умови призводять і до негативного балансу Mg у цих пацієнтів, наприклад використання діуретиків, зниження шлунково-кишкової абсорбції (через ацидоз, недостатнє харчування і всмоктування).

Тому питання зміни концентрації магнію в сироватці крові при ХХН не є остаточно вивченими і потребують подальших спостережень для встановлення індивідуальних особливостей.

Мета дослідження: оскільки дефіцит магнію відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні серцево-судинних захворювань, формуванні порушення толерантності до глюкози, метаболічного синдрому, дослідження було проведене для оцінки поширеності гіпомагніємії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок I–III стадій.

Матеріали і методи

Було обстежено 33 пацієнти КЗ Київської обласної ради «Київська обласна лікарня № 2» з хронічною хворобою нирок віком 49–82 роки. Середній вік обстежуваних становив 64 роки. Серед них було 25 чоловіків (76 %) і 8 жінок (24 %). За стадіями розподіл пацієнтів був таким: I стадію хронічної хвороби нирок було діагностовано у 6 пацієнтів (18 %), II стадію — у 18 пацієнтів (55 %), III — відповідно у 9 пацієнтів (27 %). Усі пацієнти були об-

стежені в такому обсязі: проводилось обстеження на виявлення альбумінурії шляхом напівкількісного визначення співвідношення альбумін/креатинін з використанням тест-смужок Microalbumphan®, був виконаний загальний аналіз сечі, визначення рівнів сечової кислоти, креатиніну і магнію сироватки крові. Проводився розрахунок швидкості клубочкової фільтрації з використанням формули СКД-ЕПІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Причиною розвитку ХХН у більшості пацієнтів була артеріальна гіпертензія — 55 % (18 пацієнтів), поєднання цукрового діабету II типу з артеріальною гіпертензією — 33 % (11 пацієнтів), поєднання артеріальної гіпертензії з подагрою — 9 % (3 пацієнти), цукровий діабет I типу — 3 % (1 пацієнт). Під час дослідження дуже висока альбумінурія була виявлена у 33 % (11 пацієнтів), висока — у 67 % (22 пацієнти). Гіперкреатинемія спостерігалась в 1 пацієнта. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕПІ становила в середньому $70,7 \pm 18,0$ мл/хв/1,73 м² з коливаннями від 37 до 109 мл/хв/1,73 м².

Усім пацієнтам, у яких було виявлено гіпомагніємію, проводилася її корекція з використанням препаратів магнію, оскільки дефіцит магнію з урахуванням його потенційних негативних впливів з боку серцево-судинної системи потребує обов'язкової корекції. Пацієнтам із дефіцитом магнію був призначений препарат магнерот у дозі 1000 мг 3 рази на день протягом одного тижня, потім 500 мг 3 рази на день ще протягом трьох тижнів. Контроль вмісту магнію був проведений через 4 тижні.

Результати та їх обговорення

При нижній межі норми концентрації магнію в сироватці крові 0,67 ммоль/л (референтні значення лабораторії КЗ КОР «Київська обласна лікарня № 2») середня концентрація магнію сироватки крові досліджуваних становила $0,69 \pm 0,09$ ммоль/л, з мінімальним значенням 0,56 ммоль/л — у 2 пацієнтів (6 %) і максимальним значенням 1,05 ммоль/л — у 1 пацієнта (3 %). У цілому ж дефіцит магнію був виявлений у 12 пацієнтів із хронічною хворобою нирок I–III стадій, що становило 36 % досліджуваних. Середні значення магнію не відрізнялися у чоловіків ($0,696 \pm 0,108$ ммоль/л) і жінок ($0,700 \pm 0,038$ ммоль/л) (рис. 2Б). Також у наявній вибірці не виявлено залежності рівня магнію в сироватці крові від стадії хронічної хвороби нирок, він становив в середньому для I стадії $0,680 \pm 0,007$ ммоль/л, для II стадії — $0,708 \pm 0,106$ ммоль/л і для III — $0,69 \pm 0,09$ ммоль/л (рис. 2А).

Враховуючи невелику кількість пацієнтів, які брали участь у дослідженні, для статистичної обробки матеріалу було використано непараметричні методи оцінки, а саме коефіцієнт рангової кореляції Спірмена та непараметричний критерій Манна — Уїтні, що забезпечують достатньо високу статис-

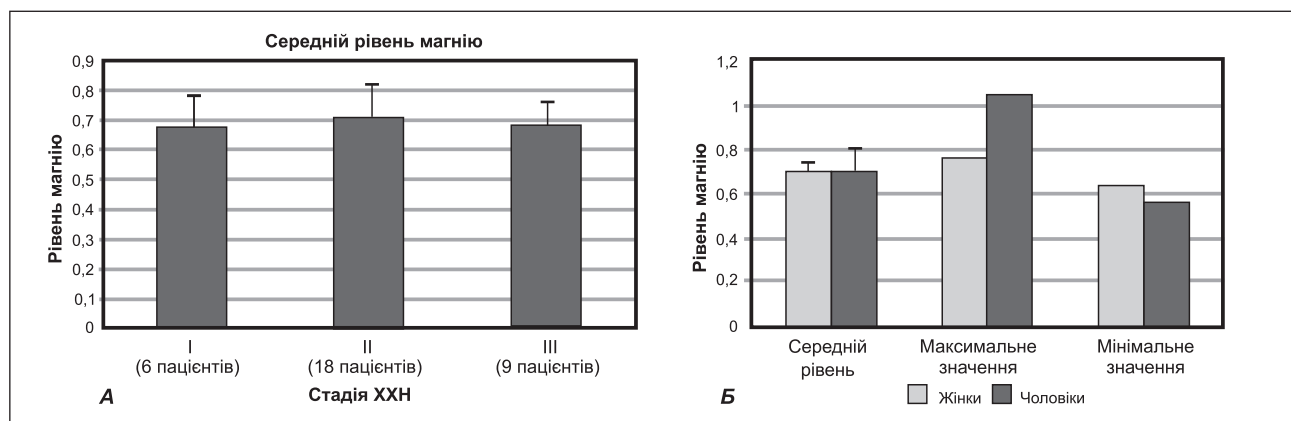


Рисунок 2

тичну вірогідність результатів навіть за відсутності нормального розподілу значень показників дослідження.

При індивідуальному аналізі кожної з груп пацієнтів із різними стадіями хронічної хвороби нирок було виявлено прямий зв'язок між швидкістю клубочкової фільтрації та концентрацією магнію сироватки крові з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (коефіцієнт кореляції становив 0,71) у пацієнтів з III стадією ХХН (p -level 0,031887). При порівнянні рівнів магнію у групах з артеріальною гіпертензією та поєднанням артеріальної гіпертензії і цукрового діабету з використанням непараметричного критерію Манна — Уїтні виявлено вірогідну різницю у цих групах: у групі з артеріальною гіпертензією рівень магнію був вірогідно вищим і становив $0,736 \pm 0,105$ ммоль/л порівняно з групою з поєднанням артеріальної гіпертензії і цукрового діабету, де середнє значення було $0,66 \pm 0,04$ ммоль/л (p -level 0,0169) (рис. 3).

Серед 12 пацієнтів із гіпомагніємією у 4 було додатково діагностовано гіперурикемію. Середнє значення сечової кислоти у цих пацієнтів становило $446,75 \pm 28,01$ мкмоль/л, у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти та гіпомагніємією — $282,12 \pm 60,69$ мкмоль/л.

Через 4 тижні від початку лікування препаратом магнію середні показники сироваткового магнію становили $0,699 \pm 0,024$ ммоль/л порівняно з вихідним рівнем $0,613 \pm 0,034$ ммоль/л. Додатково у пацієнтів із гіперурикемією виявлено зниження рівня сечової кислоти до $408,75 \pm 17,02$ мкмоль/л.

Висновки

У 36 % пацієнтів із хронічною хворобою нирок I–III стадій діагностовано гіпомагніємію. Частота виявлення гіпомагніємії була однаковою у пацієнтів з різними стадіями захворювання: серед пацієнтів з I стадією ХХН дефіцит магнію був у 33 %, з II стадією — у 39 %, з III — у 33 %. Що стосується причин розвитку ХХН, то найменша кількість пацієнтів з гіпомагніємією була серед пацієнтів тільки з артеріальною гіпертензією — 17 %, при

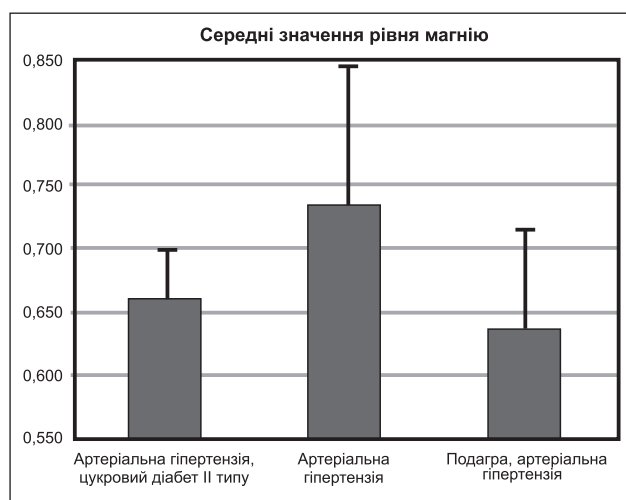


Рисунок 3

приєднанні до артеріальної гіпертензії цукрового діабету II типу дефіцит магнію був діагностований у 56 %, а при поєднанні артеріальної гіпертензії з подагрою — у 67 %.

Корекція гіпомагніємії дозволила нормалізувати значення магнію при 4-тижневому курсі лікування в усіх пацієнтів. З огляду на підвищений ризик серцево-судинної патології у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, гіпомагніємія потребує особливої уваги у цієї когорти пацієнтів, оскільки магній сповільнює розвиток кальцифікації судин, також запобігає розвитку аритмій, регулює артеріальний тиск шляхом зменшення загального периферичного опору, виявляє антитромботичну дію, стимулює синтез оксиду азоту, зменшує запальну відповідь та полегшує реендотеліалізацію судинних пошкоджень [7].

Отримані дані потребують подальших досліджень для встановлення статистично значущих тенденцій та формулювання рекомендацій для нефрологічної практики.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Рецензенти: член-кор. НМАН України проф. В.З. Нетяженко, доцент О.І. Таран.

Список літератури

1. Магний: роль в развитии и лечении инсулинорезистентности, метаболического синдрома и диабета. Рекомендации Германского общества по исследованию магния (2014 г.) // Рациональная фармакотерапия: сборник клинических рекомендаций. — 2015. — С. 31-37.
2. Ayuk J. How should hypomagnesaemia be investigated and treated? / Ayuk J., Gittoes N.J. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2011. — Vol. 75, № 6. — P. 743-746. — Doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04092.x. — PMID: 21569071.
3. Bertinato J. Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men / Bertinato J., Xiao C.W., Ratnayake W.M., Lois Fernandez L., Lavergne C., Wood C., Swist E. // *Food Nutr. Res.* — 2015. — Vol. 59, № 25974. — Doi: 10.3402/fnr.v59.25974. PMID: PMC4422846.
4. Fox C. Magnesium: its proven and potential clinical significance / Fox C., Ramsoomair D., Carter C. // *South Med. J.* — 2001. — Vol. 94, № 12. — P. 1195-1201. — PMID: 11811859.
5. Hazardous chemicals in human and environmental health. — WHO, 2002. — 312 p.
6. Ismail Y. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for «normal» results / Ismail Y., Ismail A.A., Ismail A.A. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2010. — Vol. 48, № 3. — P. 323-327. — Doi: 10.1515/CCLM.2010.077. — PMID: 20170394.
7. Kanbay M. Magnesium in chronic kidney disease: challenges and opportunities / Kanbay M., Goldsmith D., Uyar M.E., Turgut F., Covic // *Blood Purif.* — 2010. — Vol. 29, № 3. — P. 280-292. — Doi: 10.1159/000276665. Epub. 2010 Jan 21. — PMID: 20090315.
8. Knoers N.V. Inherited forms of renal hypomagnesemia: an update // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24, № 4. — P. 697-705. — Doi: 10.1007/s00467-008-0968-x. Epub. 2008 Sep 26. — PMID: 18818955.
9. Konrad M. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis / Konrad M., Schlingmann K.P., Gudermann T. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2004. — Vol. 286, № 4. — P. 599-605. — PMID: 15001450.
10. Morger I.D. Plasma ionized magnesium in tubular disorders with and without total hypomagnesemia / Morger I.D., Truttmann A.C., von Vigier R.O., Bettinelli A., Ramelli G.P., Bianchetti M.G. // *Pediatr. Nephrol.* — 1999. — Vol. 13, № 1. — P. 50-53. — PMID: 10100289.
11. Navarro-González J.F. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis / Navarro-González J.F., Mora-Fernández C., García-Pérez J. // *Semin. Dial.* — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 37-44. — Doi: 10.1111/j.1525-139X.2008.00530.x. — PMID: 19250445.
12. Schlingmann K.P. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis / Schlingmann K.P., Konrad M., Seyberth H.W. // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19, № 1. — P. 13-25. — Epub. 2003 Nov 22. — PMID: 14634861.
13. Wälti M.K. Urinary excretion of an intravenous 26Mg dose as an indicator of marginal magnesium deficiency in adults / Wälti M.K., Walczyk T., Zimmermann M.B., Fortunato G., Weber M., Spivak G.A., Hurrell R.F. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 60, № 2. — P. 147-154. — PMID: 16234844.

Отримано 11.05.16 ■

Савицкая Л.Н.

КУ КОС «Киевская областная больница № 2», г. Киев, Украина

ГИПОМАГНИЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ПРОБЛЕМА ИЛИ ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ?

Резюме. В статье рассмотрена проблема дефицита магния у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Она требует особого внимания со стороны клиницистов в связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В ходе исследования было выявлено, что треть паци-

ентов с ХБП I–III стадий имеет дефицит магния. Применение препаратов магния позволяет нормализовать магниевый статус.

Ключевые слова: магний, дефицит, хроническая болезнь почек.

Savytska L.M.

Municipal Institution of Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Hospital № 2», Kyiv, Ukraine

HYPOMAGNESEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: PROBLEM OR INDIVIDUAL CHARACTERISTICS OF CERTAIN PATIENTS?

Summary. The article considers the problem of magnesium deficiency in patients with chronic kidney disease. It requires special attention from clinicians due to the increased risk of cardiovascular complications. The study revealed that one third of

patients with chronic kidney disease stages I–III has a magnesium deficiency. The use of magnesium preparations helps to normalize the magnesium homeostasis.

Key words: magnesium, deficiency, chronic kidney disease.

УДК 616.61-008.64-085.324+615.324

DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76456

КОЛОМІЙЧУК Н.О.

Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ПАНТОКРИН У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Резюме. Подана динаміка перебігу хронічної хвороби нирок у 25 хворих з урахуванням ефективності застосування препарату пантокрин. У дослідженні брали участь пацієнти з хронічною хворобою нирок від I до V стадії різної нозології. Тривалість дослідження — 8 тижнів, ефективність лікування оцінювалася на кожному тижні лікування. Критерії оцінки ефективності: зменшення загальної слабкості, втомлюваності, виснаженості, посилення відчуття наповненості життям та енергії. Згідно з отриманими даними, ефективність застосування препарату пантокрин у комплексному лікуванні спостерігається з першого тижня лікування. Після восьми тижнів лікування, згідно з даними критеріями ефективності, 20 % пацієнтів взагалі не відчували загальної слабкості, 40 % відчували незначну загальну слабкість, 28 % пацієнтів не відчували втомлюваності та виснаженості, 40 % пацієнтів більшість часу відчували присутність енергії та наповненість життям. Крім того, деякі пацієнти помітили зменшення відчуття тривоги, пригніченості та депресії; пацієнти, схильні до гіпотонії, відзначали нормалізацію артеріального тиску. Препарат пантокрин рекомендовано включати в схему лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, загальна слабкість.

Вступ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) визначається як ураження нирок або зниження їх функції протягом трьох місяців та більше незалежно від діагнозу зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) або без нього.

За даними великих популяційних реєстрів, поширеність ХХН у всьому світі становить не менше від 10 % та досягає 20 % та більше в окремих категорій людей (хворі на цукровий діабет 2-го типу, старечий вік). Для порівняння: хронічна серцева недостатність зустрічається в 1 % населення, артеріальна гіпертензія — у 20–25 %, цукровий діабет — у 5–10 %.

Виділяють 5 стадій ХХН (табл. 1).

Рівень ШКФ нижче від 60 мл/хв означає загинуть більше ніж 50 % нефронів.

У більшості людей ранні симптоми хронічного захворювання нирок відсутні. При прогресуванні з'являються загальна слабкість, швидка втомлюваність, втрата апетиту. На більш пізніх стадіях відбувається схуднення, з'являються набряки, свербіж, блідість шкіри, затримка рідини, нудота.

Але майже на всіх стадіях ХХН присутні відчуття виснаженості, відсутності енергії, загальна слабкість, втомлюваність, тривога та пригніченість.

Препарат пантокрин — це екстракт із пантів (незакостенілих рогів) марала, ізюбра, плямистого оленя.

Натуральні біологічно активні речовини (амінокислоти, нуклеотиди, вітаміни, мінеральні речовини, фосфоліпіди, жирні кислоти, стерини), що входять до складу препарату, необхідні для побудови власних ферментів, гормонів, клітинних та тканинних структур, зміцнення імунного захисту людини. Мікроелементи, що входять до складу препарату пантокрин, за якісним та кількісним складом практично ідентичні мікроелементам в організмі людини. Амінокислоти сприяють нормалізації вуглеводного та білкового обміну, порушеного внаслідок перенесених стресів, патологічних процесів. Фосфоліпіди стабілізують біомембрани, відновлюють іонний обмін.

Препарат чинить стимулюючий, тонізуючий вплив на нервову систему й м'язи, обмін речовин та основні фізіологічні процеси, сприяє адаптації та стійкості організму до несприятливих факторів навколишнього середовища, підвищених фізичних та розумових навантажень, інфекційних

Адреса для листування з автором:
Коломійчук Наталія Олександрівна
E-mail: tasha_2001@ukr.net

© Коломійчук Н.О., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Таблиця 1. Стадії ХХН

Стадія	Характеристика	ШКФ, мл/хв/1,73 м ²
I	Ураження нирок з нормальною або підвищеною ШКФ	90 та більше
II	Ураження нирок з легким зниженням ШКФ	60–89
III	Помірне зниження ШКФ	30–59
IV	Виражене зниження ШКФ	15–29
V	Тяжка ниркова недостатність	Менше від 15

захворювань. Завдяки властивостям активної речовини препарат пантокрин нормалізує мінеральний обмін, активує ферментативні реакції, позитивно впливає на неврологічний статус, сприяє підвищенню працездатності, підвищує неспецифічну резистентність організму, збільшує тонус скелетної мускулатури, нормалізує тиск при артеріальній гіпотензії.

Препарат пантокрин — це біостимулятор природного походження, що має загальнозміцнюючу дію та використовується при астеничних станах.

Мета дослідження: визначити ефективність лікування препаратом пантокрин у складі комплексного лікування при загальній слабкості, перевтомі, виснаженості, астеничному стані на тлі ХХН.

Матеріали й методи дослідження

У дослідженні брали участь 25 пацієнтів із різними стадіями ХХН, від початкової до термінальної (табл. 2), різної нозології (табл. 1).

У дослідженні брали участь пацієнти із суворо контрольованою артеріальною гіпертензією та пацієнти, схильні до гіпотензії. Усі пацієнти отримували основну патогенетичну терапію (глюкокортикоїди, цитостатики, урикозостатичні препарати, інсулінотерапію) та обов'язково ренопротекторну терапію (гіпотензивні препарати, статини). Протягом 8 тижнів доповнювали основне лікування прийомом препарату пантокрин у дозі 30 крапель 3 рази на день за 30 хвилин до їди.

Результат лікування оцінювався за анкетами, які пацієнти заповнювали власноруч до лікування пантокрином та кожного тижня протягом 8 тижнів лікування.

Оцінювались також показники азотемії, загального аналізу сечі до та після 8 тижнів лікування.

У дослідженні не брали участь пацієнти з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, тяжкими формами нефриту, тяжкою супутньою патологією.

Критерії оцінки ефективності лікування:

1) загальна слабкість (немає, незначна, помірна, виражена, дуже виражена);

2) втомлюваність (немає, незначна, помірна, виражена, дуже виражена);

3) виснаженість (немає, незначна, помірна, виражена, дуже виражена);

4) відчуття наповненості життям (увесь час, більшість часу, деякий час, небагато часу, ніколи);

5) відчуття енергії (увесь час, більшість часу, деякий час, небагато часу, ніколи).

За результатами дослідження виявлено, що до лікування препаратом пантокрин загальну слабкість, від незначної до дуже вираженої, мали всі пацієнти з хронічною хворобою нирок від початкової до термінальної стадій. Особливу увагу привертає те, що майже половина пацієнтів відчували виражену загальну слабкість.

Таблиця 2. Причини хронічної хвороби нирок

Захворювання	Кількість пацієнтів	
	n	%
Хронічний гломерулонефрит	7	28
Системні захворювання сполучної тканини	3	12
Діабетична нефропатія	5	20
Подагрична нефропатія	2	8
Хронічний пієлонефрит	5	20
Гіпертензивна нефропатія	3	12

Таблиця 3. Стадії хронічної хвороби нирок

Стадія ХНН	Кількість пацієнтів	
	n	%
II	4	16
III	7	28
IV	7	28
V	7	28

Таблиця 4. Стан пацієнтів до та після лікування пантокрином (%)

Стан пацієнтів	До лікування	Після лікування
Немає загальної слабкості	0	20
Незначна загальна слабкість	16	40
Помірна слабкість	32	20
Виражена слабкість	44	16
Дуже виражена слабкість	8	4

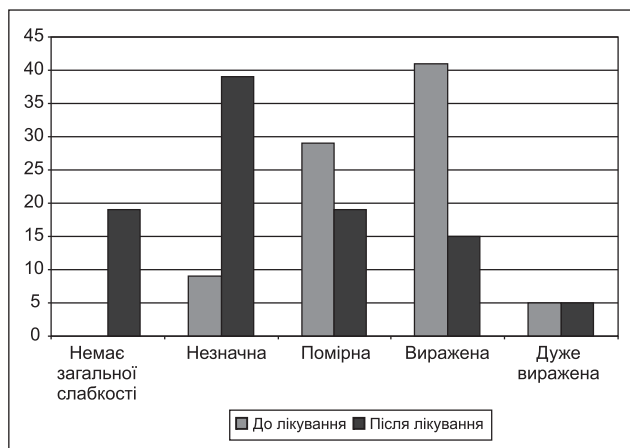


Рисунок 1. Динаміка загальної слабкості у пацієнтів до та після лікування пантокрином

Після 8 тижнів лікування пантокрином 20 % пацієнтів взагалі не відчували загальної слабкості, у 40 % пацієнтів відмічалась незначна загальна слабкість.

Пацієнти до лікування пантокрином відчували різного ступеня вираженості втомлюваність та виснаженість — від незначної до дуже вираженої, що відображено в табл. 5.

Спостерігалось зменшення відчуття втомлюваності та виснаженості з першого тижня лікування пантокрином, воно тривало всі 8 тижнів проведення дослідження. Після закінчення дослідження 28 % пацієнтів взагалі не відчували втомленості та виснаженості, 40 % пацієнтів відчували незначну втомлюваність та виснаженість, що свідчить про ефективність препарату пантокрин у складі комплексного лікування проявів хронічної хвороби нирок.

У дослідженні також оцінювалось відчуття наповненості життям та енергією. До лікування препаратом пантокрин третина пацієнтів тільки деякий час протягом дня відчувала наповненість життям та енергією, а 52 % досліджуваних пацієнтів відчували це тільки небагато часу протягом дня. Збільшення енергії та відчуття наповненості життям спостерігалось з першого тижня лікування та тривало упродовж усього періоду проведення дослідження, що показано в табл. 6.

Крім того, деякі пацієнти помітили зменшення тривоги, пригніченості та депресії; пацієнти, схильні до гіпотонії, — нормалізацію артеріального тиску (табл. 7).

Оцінені рівні сечовини та креатиніну до та після лікування пантокрином. Після 8 тижнів лікування не відмічалось значного збільшення або зменшення показників азотемії, вони коливались у межах ± 8 –12 % від вихідного рівня.

Не відмічалось також збільшення показників протеїнурії та еритроцитурії за оцінкою загальних аналізів сечі пацієнтів до та після закінчення 8-тижневого лікування.

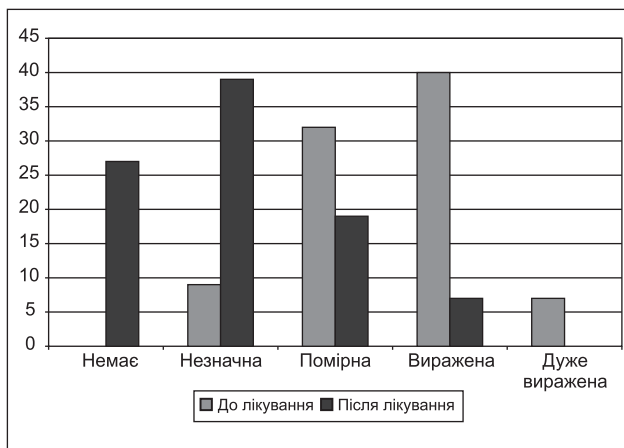


Рисунок 2. Динаміка відчуття втомлюваності та виснаженості до та після лікування пантокрином

Таблиця 5. Вираженість втомлюваності та виснаженості в пацієнтів до та після лікування пантокрином

Втомлюваність та виснаженість	До лікування, %	Після лікування, %
Не відчували	0	28
Незначна	12	40
Помірна	36	20
Виражена	44	8
Дуже виражена	8	4

Таблиця 6. Відчуття наповненості життям та енергією в пацієнтів до та після лікування пантокрином (%)

Стан наповненості життям та енергією	До лікування	Після лікування
Увесь час	0	20
Більшість часу	4	40
Деякий час	36	28
Небагато часу	52	8
Ніколи	8	4

Таблиця 7. Показники артеріального тиску та ШКФ у хворих до та після лікування

Показник	До лікування	Після лікування
САТ, мм рт.ст.	110 \pm 20	120 \pm 15
ДАТ, мм рт.ст.	70 \pm 10	70 \pm 15
ШКФ, мл/хв	I ст. ХХН	102 \pm 8
	II ст. ХХН	75 \pm 14
	III ст. ХХН	43 \pm 15
	IV ст. ХХН	23 \pm 7
	V ст. ХХН	12 \pm 2

Примітки: САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

Висновки

Проведене дослідження показало ефективність лікування препаратом пантокрин у пацієнтів з різною вираженістю ХХН від початкової до термінальної на тлі основного лікування.

Препарат покращує загальне самопочуття пацієнтів з ХХН, значно зменшує загальну слабкість, втомлюваність, виснаженість, дає відчуття наповненості життям та енергією, нормалізує артеріальний тиск при схильності до гіпотонії. Відмічається також зменшення відчуття тривоги, пригніченості та депресії, що часто супроводжує пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

Препарат пантокрин не призводить до збільшення рівнів сечовини та креатиніну, протеїнурії та еритроцитурії, що свідчить про відсутність негативного впливу препарату на прогресування ХХН.

Препарат пантокрин рекомендовано включати в схему лікування пацієнтів із ХХН від початкової до термінальної стадії незалежно від нозологічної причини.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Рецензенти: академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, проф. Л.А. Пиріг, другий рецензент — інформація закрита.

Список літератури

1. Пиріг Л.А. *Клінічна нефрологія*. — К., 2004.
2. Іванов Д.Д. *Нефрологія в практиці сімейного лікаря*. — Донецьк, 2014.
3. Тареева І.Е. *Нефрологія*. — М., 2000.

Поступила 14.04.16,
поступила в исправленном виде 16.05.16,
принята к публикации 19.07.16 ■

Коломийчук Н.А.

Александровская клиническая больница, г. Киев, Украина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПАНТОКРИН В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Резюме. Представлена динамика течения хронической болезни почек у 25 больных с учетом эффективности применения препарата пантокрин. В исследовании принимали участие пациенты с хронической болезнью почек от I до V стадий разной нозологии. Продолжительность исследования — 8 недель, эффективность лечения оценивалась на каждой неделе лечения. Критерии оценки эффективности: уменьшение общей слабости, утомляемости, усталости, усиление ощущения наполненности жизнью и энергии. Согласно полученным данным, эффективность применения препарата пантокрин в комплексном лечении наблюдается с первой недели лечения. После восьми недель лечения в соответствии с данными

критериями эффективности 20 % пациентов вообще не испытывали общей слабости, 40 % испытывали незначительную общую слабость, 28 % пациентов не испытывали усталости и истощенности, 40 % пациентов большую часть времени ощущали присутствие энергии и полноту жизни. Кроме того, некоторые пациенты заметили уменьшение тревоги, подавленности и депрессии; пациенты, склонные к гипотонии, отмечали нормализацию артериального давления. Препарат пантокрин рекомендуется включать в схему лечения пациентов с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, общая слабость.

Kolomyichuk N.O.

Oleksandriv Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Effectiveness of Pantocrinum in a Complex Treatment of Chronic Renal Disease

EFFECTIVENESS OF PANTOCRINUM IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary. The dynamics of chronic renal disease is presented for 25 patients, taking into account the effectiveness of Pantocrine. The study involved patients with chronic renal disease from I to V stages of different nosological reasons. The duration of the study was 8 weeks and treatment efficacy was weekly estimated. Effectiveness was assessed using the following criteria: general weakness, fatigue, exhaustion, sense of vitality and energy. According to obtained data, the effectiveness of Pantocrine in a complex treatment could be observed already from the first week of therapy. The assessment criteria used in this study show that

after four weeks of treatment 20 % of patients did not experience general weakness, 40 % experienced slight general weakness, 28 % of patients did not experience fatigue and exhaustion, 40 % of patients felt burst of energy and revitalization most of the time. In addition, some of patients have noticed decrease of anxiety, despondency and depression; patients prone to hypotension observed normalization of blood pressure. Pantocrine is recommended to be included into treatment of patients with chronic renal disease.

Key words: chronic renal disease, general weakness.

УДК 616.12-008.331.1:616.633.962.3:616.15

DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76537



ПАСТУШИНА А.І., ПЛЕНОВА О.М.

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

ВПЛИВ АЛЬБУМІНУРІЇ НА СТАН ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Резюме. В останні десятиріччя численні наукові роботи присвячено дослідженню клінічної та прогностичної значимості альбумінурії, методів її виявлення, а також лікувальних заходів, що направлені на боротьбу з даним патологічним станом. **Метою роботи** було встановити особливості змін плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності альбумінурії. **Матеріали і методи.** Нами було обстежено 113 осіб: 14 практично здорових (1-ша група, контроль), 41 хворий на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії із супутньою альбумінурією (2-га група), 58 хворих на ГХ II стадії без супутньої альбумінурії (3-тя група). Проводили лабораторні дослідження: активований частковий тромбoplastинний час, протромбіновий індекс, тромбіновий час, фібриноген, розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), час XIIа-залежного фібринолізу, антитромбін III, протеїн С. **Результати.** Був виявлений підвищений вміст РФМК, який у 3-й групі хворих на 135 %, а в 2-й групі хворих — на 247 % перевищував контрольні значення. При цьому у хворих з альбумінурією він був набагато вищим навіть за показник у групі хворих на ГХ без альбумінурії — на 48 %. Час XIIа залежного фібринолізу як у 2-й, так і в 3-й групі був набагато більшим за норму. Виражені зміни відбувались з боку системи природних антикоагулянтів, що були статистично значущими по відношенню до групи контролю лише у групі хворих з альбумінурією, а у групі хворих без альбумінурії вони суттєво не відрізнялись від групи контролю. **Висновки.** У хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від вираженості альбумінурії спостерігалось значне пригнічення фібринолітичної активності крові та активації останніх ланок згортання крові — фібриноутворення. Наявність альбумінурії асоціювалась з більш суттєвою активацією фібриноутворення та поєднувалась із пригніченням власної антикоагулянтної активності крові, про що свідчило зменшення вмісту антитромбіну III та протеїну С.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, альбумінурія, мікроальбумінурія, плазмовий гемостаз, тромбофілія.

Адреси для листування з авторами:

Пастушина Анна Ігорівна
01601, Україна, м. Київ, б. Т. Шевченка, 13,
кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1,
НМУ імені О.О. Богомольця
E-mail: kirpach_anna@mail.ru

© Пастушина А.І., Пленова О.М., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Вступ

В останні десятиріччя численні наукові роботи присвячені дослідженню клінічної та прогностичної значимості альбумінурії, методів її виявлення, а також лікувальних заходів, що направлені на боротьбу з даним патологічним станом [3].

Альбумінурія розглядається багатьма дослідниками як прояв ендотеліальної дисфункції. За більшості патологічних умов альбумінурія пов'язана з порушенням капілярної стінки клубочка з транскапілярною втратою альбуміну. Під термінами «альбумінурія» або «мікроальбумінурія» (МАУ) розуміють екскрецію альбуміну із сечею в кількості, що перевищує фізіологічну норму, але нижча від межі чутливості методів, які зазвичай використовуються [8] (наприклад, шлях осадження сульфосаліциловою кислотою), — від 30 до 300 мг/добу чи від 20 до 200 мкг/хв [6], або відношення альбумін/креатинін у сечі — 2,5–30 мг/ммоль у чоловіків та 3,5–30 мг/ммоль у жінок [9].

Уперше дослідження мікроальбумінурії було запропоновано в 1963 році у хворих на цукровий діабет (ЦД) з метою виявлення перших ознак діабетичної нефропатії. Повернулись до цього питання тільки в 1982 році, коли були опубліковані результати досліджень, у яких виявили, що пацієнти з ЦД 1-го типу та МАУ мали набагато більший ризик розвитку прогресуючої хронічної ниркової недостатності та смерті. У подальшому ряд дослідників звернули увагу на те, що у хворих на ЦД із МАУ частіше діагностується підвищений артеріальний тиск. Першими, хто запідозрив зв'язок між МАУ та артеріальною гіпертензією в пацієнтів, які не страждають від ЦД, були Н.Н. Parving et al. у 1974 році [7].

В останні роки широко дискутується питання про роль альбумінурії як раннього фактора ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [5]. J. Mann et al. на основі багатофакторного аналізу виявили, що МАУ є незалежним фактором ризику розвитку ССЗ. При цьому відносний коефіцієнт ризику, що асоціювався з МАУ, становив 1,59, що значно перевищувало аналогічний показник (1,40), пов'язаний з підвищенням концентрації креатиніну [2]. Навіть дуже низькі рівні МАУ сильно корелюють з кардіоаскулярним ризиком [9]. Можна припустити, що альбумінурія є більш раннім та більш чутливим маркером пошкодження нирок, ніж рівень сироваткового креатиніну. Цілком ймовірно, що ураження ниркових судин призводить до пошкодження клубочків і каналців нирок, що, у свою чергу, викликає альбумінурію. З цього логічно випливає, що ті ж фактори ризику, які призводять до розвитку позаниркових ССЗ, можуть робити свій внесок у патогенез ураження ниркових судин і альбумінурії [2].

Літературні дані щодо частоти виявлення альбумінурії серед хворих на ГХ без ЦД нечисленні і суперечливі. За даними різних авторів, поширеність альбумінурії при гіпертонічній хворобі (ГХ) коливається в дуже широких межах — від 3 до 72 %, залежно від тяжкості гіпертензії та супутніх захворювань. За спостереженнями більшості дослідників, у нелікованих хворих з м'якою й помірною артеріальною гіпертензією (АГ) поширеність альбумінурії коливається від 15 до 40 %, становлячи в середньому близько 25 %. Частота виявлення альбумінурії вище у хворих з уперше діагностованою АГ і хворих, які не отримують антигіпертензивні препарати. Частота виявлення альбумінурії в нелікованих хворих з АГ залежить від маси тіла. Так, наприклад, А. Mimran і J. Ribstein виявили МАУ в 35 % нелікованих хворих з АГ з ожирінням, але лише у 26 % худих хворих з АГ [6].

Для позначення взаємозв'язку серцево-судинної системи й нирок введено поняття кардіоренального синдрому (КРС), визначення та класифікацію якого вперше запропонували Ronco та співавт. на всесвітньому конгресі нефрологів у 2007 році. Згідно з визначенням, КРС — це патологічний розлад серця і нирок, при якому гостра або хронічна дисфункція одного з цих органів призводить до гострої або хронічної дисфункції іншого [5].

Ряд авторів вивчили роль МАУ як раннього фактора розвитку КРС та визначили альбумінурію, гіпертонію, дисліпідемію, ожиріння, інсулінорезистентність як предиктори кардіоренального метаболічного синдрому. МАУ є маніфестацією й маркером клубочкової гіперфільтрації [5] та визначається як маркер розвитку системної ендотеліальної дисфункції [3]. У свою чергу, гломерулярна гіперфільтрація є відображенням підвищеного тиску в капілярах клубочків [5]. А ендотеліальна дисфункція характерна для ранніх стадій атеросклерозу й безпосередньо пов'язана з підвищенням серцево-судинного ризику [3].

Відомо, що функція ендотелію є одним з визначальних факторів підтримання гемостатичного балансу в організмі людини. Ендотеліюцити здатні акумулювати природні антикоагулянти (антитромбін III, гепаріноїди), активатори та інгібітори фібринолізу, фіксувати на своїй поверхні фібриноген, тромбоцити та інші компоненти системи згортання крові [1]. Отже, альбумінурія як відображення ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ має безпосередньо асоціюватись із змінами гемокоагуляції, що відбуваються в цієї категорії хворих.

Отже, дослідження зв'язку альбумінурії та стану гемостазу може становити цікавий об'єкт наукового дослідження, що дозволить у подальшому проводити адекватну медикаментозну корекцію.

Мета: встановити особливості змін прокоагулянтної, антикоагулянтної та фібрино-

літичної ланок системи гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності альбумінурії.

Матеріали і методи

Дослідження виконувалось на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, що розташована на базі Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 ПАТ «Укрзалізниця». У ході дослідження нами було обстежено 113 осіб: 14 практично здорових (1-ша група, контроль), 41 хворий на ГХ II стадії із супутньою МАУ (2-га група), 58 хворих на ГХ II стадії без супутньої МАУ (3-тя група). Пацієнти всіх груп були порівнянні за віком та статтю. Первинне обстеження проводили в першу добу після госпіталізації хворого. Для верифікації гіпертонічної хвороби та визначення її стадії застосовували загальноклінічні методи обстеження: аналіз скарг, анамнестичне та фізикальне обстеження, електрокардіографію, електрокардіографію, ехокардіографію.

Забір крові здійснювали з ліктьової вени з дотриманням усіх вимог, що висувають до коагулологічних досліджень, тобто після 12-годинного голодування, полістироловим шприцом у полістироловій центрифужній градуйованій пробірці з пробкою, що містили 1 об'єм стабілізатора (3,8% розчину натрію цитрату) і 9 об'ємів крові. Дослідження, згідно із загальноприйнятими методиками, проводили в бідній на тромбоцити плазмі. Для отримання безтромбоцитної плазми цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 обертів/хвилину (1500 g) протягом 20 хвилин.

Вивчення активності різних ланок згортання крові здійснювали шляхом проведення спеціальних лабораторних досліджень: активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТИ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген, розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), час XIIa-залежного фібринолізу, антитромбін III (АТ III), протеїн С.

Для вивчення альбуміну й креатиніну у сечі пацієнтів було використано діагностичні стрічки, що дозволяли вимірювати білок у діапазоні від 0,01 до 5 г/л. Для дослідження використовували свіжу, добре перемішану ранкову сечу, зібрану в одноразовий чистий посуд. Для інтерпретації результатів розраховували відношення альбумін/креатинін, що в інтервалі 2,5–25 мг/ммоль у чоловіків та 3,5–25 мг/ммоль у жінок вкладається в поняття «мікроальбумінурія» або «альбумінурія».

Статистична обробка даних виконана з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, реалізованих у програмі Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Вірогідність відмінностей середніх значень показників оці-

нювали за критерієм Манна — Уїтні та Стьюдента. Вірогідними вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від наявності альбумінурії спостерігалась активація окремих ланок згортання крові (табл. 1), зокрема, підвищений вміст РФМК, який у групі хворих на гіпертонічну хворобу без альбумінурії на 135 % ($p = 0,0001$), а в групі хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою альбумінурією — на 247 % ($p < 0,0001$) перевищував контрольні значення, свідчив про значну активацію останньої ланки згортання крові — фібриноутворення. При цьому у хворих з альбумінурією він був набагато вищим навіть за показник групи хворих на ГХ без альбумінурії — на 48 % ($p = 0,001$). Цікаво, що вказані зміни відбувались на фоні практично однакового вмісту фібриногену в усіх досліджуваних групах, тобто не могли залежати безпосередньо від вмісту фібриногену, а визначались, зокрема, процесами активації останньої ланки гемокоагуляції.

Суттєві зміни відбувались у хворих обох досліджуваних груп у фібринолізі. Так, XIIa-залежний фібриноліз як у 2-й, так і в 3-й групі був набагато довшим за норму без суттєвої міжгрупової різниці ($p = 0,2468$).

Виражені зміни відбувались також і з боку системи природних антикоагулянтів. Проте вказані зміни були статистично значущими щодо групи контролю лише у групі хворих з альбумінурією, а у групі хворих без альбумінурії показники суттєво не відрізнялись від групи контролю. З боку антитромбіну III спостерігалось значне пригнічення його активності у групі хворих з альбумінурією — на 29 % щодо групи контролю ($p = 0,0019$) та на 23 % щодо групи хворих без альбумінурії ($p = 0,0042$). Подібні зміни спостерігались і з боку системи протеїну С. Так, активність протеїну С в групі з альбумінурією становила $0,85 \pm 0,05$, що було на 16 % менше за показник групи контролю ($p = 0,0103$) та на 20 % менше, ніж у групі порівняння ($p = 0,0271$). Отже, можна зробити висновок, що наявність альбумінурії справляє найбільш виражений вплив на активність природних антикоагулянтів, що, у свою чергу, відбивається на активності фібриноутворення, відображенням чого є рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів.

Неоднозначні дані були отримані нами щодо показника АЧТЧ. Так, у групі хворих на ГХ з альбумінурією він практично не відрізнявся від показника групи контролю. Натомість у групі хворих на ГХ без альбумінурії він перевищував контрольну групу на 23 %, що свідчило про зсув у бік гіпокоагуляції. Цей факт можна

якоюсь мірою пояснити збереженням компенсаторних механізмів у відповідь на активацію останньої ланки — фібриноутворення та певним збереженням активності природних антикоагулянтів.

З огляду на неоднозначність певних змін, нами було розраховано індекси тромбофілії за кожним із показників з подальшим обчисленням загального індексу тромбофілії за О.Й. Грицюком [4] (рис. 1).

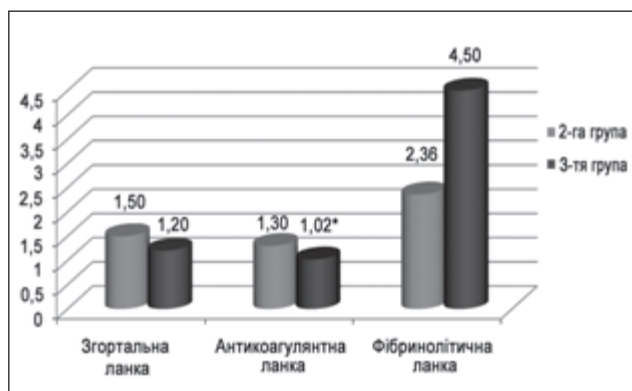


Рисунок 1. Індекс тромбофілії за показниками гемостазу в досліджуваних групах

Примітка: * — вірогідна різниця з показниками контрольної групи, $p < 0,05$.

При розрахунку загального індексу тромбофілії за групами показників, що відображають різні ланки згортання крові, нами було виявлено, що вірогідна відмінність між групами була лише при порівнянні індексу тромбофілії за антикоагулянтами. Можемо зробити висновок, що ця ланка найбільш страждає при приєднанні альбумінурії.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від вираженості альбумінурії спостерігається значне пригнічення фібринолітичної активності крові та активація останніх ланок згортання крові — фібриноутворення.

2. Наявність альбумінурії асоціюється з більш суттєвою активацією фібриноутворення та поєднується із пригніченням власної антикоагулянтної активності крові, про що свідчить зменшення вмісту антитромбіну III та протеїну С.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Рецензенти: Лізогуб В.Г. — зав. кафедри внутрішньої медицини № 4 НМУ імені О.О. Богомольця, д.м.н.; проф., Нетяженко В.З. — головний терапевт МОЗ України, член-кор. НАМН України, д.м.н., проф.

Таблиця 1. Значення показників гемостазу плазми крові в пацієнтів досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показник (референтні значення)	1-ша група, контроль (n = 14)	2-га група (n = 41)	3-тя група (n = 58)	p_{2-3}
<i>Згортальна ланка</i>				
ТЧ, с (9–12 с)	10,70 ± 0,21	11,53 ± 0,49	12,06 ± 1,01	0,8182
АЧТЧ, с (24–34 с)	29,98 ± 0,87	27,83 ± 1,42	36,76 ± 1,72*	0,0003
РФМК, •10 ⁻² г/л (3–4 • 10 ⁻² г/л)	4,14 ± 0,16	14,38 ± 1,19***	9,74 ± 0,90***	0,001
ПТІ, % (90–105 %)	98,57 ± 1,61	92,45 ± 1,74*	94,4 ± 1,9	0,4652
Фібриноген, г/л (2–4 г/л)	2,90 ± 0,17	3,06 ± 0,12	2,99 ± 0,12	0,6949
<i>Антикоагулянтна система</i>				
Протеїн С, НВ (1,0 ± 0,3)	1,01 ± 0,05	0,85 ± 0,05*	1,06 ± 0,06	0,0271
Антитромбін III, % (80–120 %)	94,29 ± 4,65	67,06 ± 4,98**	86,81 ± 3,25	0,0042
<i>Фібринолітична ланка</i>				
Час XIIa-залежного фібринолізу, хв (5–12 хв)	8,64 ± 0,65	20,41 ± 3,58***	38,95 ± 10,40***	0,2468

Примітка: різниця показників вірогідна порівняно з такими в контрольній групі: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Список літератури

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед, 2001. — С. 5-296.
2. Веснина Ж.В. Кардиоренальный синдром: современные взгляды на проблему взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы / Ж.В. Веснина, Ю.А. Арсеньева // Клиническая медицина. — 2012. — № 7. — С. 8-13.
3. Григорян М.А. Микроальбуминурия как специфический прогностический маркер при сердечной недостаточности / М.А. Григорян // Молодой ученый. — 2014. — № 15. — С. 141-144.
4. Грицюк О.Й. Практична гемостазиологія / О.Й. Грицюк, К.М. Амосова, І.О. Грицюк. — К.: Здоров'я, 1994. — С. 122-125.
5. Минасян А.М. Микроальбуминурия как ранний диагностический маркер кардиоренального синдрома / А.М. Минасян, Н.А. Гарегинян // Кровь. — 2014. — № 1(17). — С. 56-59.

6. Преображенский Д.В. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение / Д.В. Преображенский, А.В. Маренич, Н.Е. Романова, В.Г. Киктев, Б.А. Сидоренко // Практична ангиологія. — 2010. — № 8(37). — С. 21-22.

7. Фомина И.Г. Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у молодых больных артериальной гипертензией / И.Г. Фомина, Е.Н. Гаврилова, Н.Е. Гайдакина, Т.А. Дьякова, Д.А. Затеищикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 4(3), ч. II. — С. 4-10.

8. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 315-319.

9. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice // Int. J. Clin. Pract. — 2008. — Vol. 62, № 1. — P. 97-108.

Отримано 15.07.2016

Отримано у виправленому вигляді 22.07.2016

Прийнято до друку 25.07.2016 ■

Пастушина А.И., Пленова О.Н.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1 НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

ВЛИЯНИЕ АЛЬБУМИНУРИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Резюме. В последние десятилетия многочисленные научные работы посвящены исследованию клинической и прогностической значимости альбуминурии, методов ее обнаружения, а также лечебных мероприятий, направленных на борьбу с данным патологическим состоянием. **Целью работы** было установить особенности изменений плазменного гемостаза у больных с гипертонической болезнью в зависимости от наличия альбуминурии. **Материалы и методы.** Нами было обследовано 113 человек: 14 практически здоровых (1-я группа, контроль), 41 больной с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии с сопутствующей альбуминурией (2-я группа), 58 больных с ГБ II стадии без сопутствующей альбуминурии (3-я группа). Проводили лабораторные исследования: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), время XIIa-зависимого фибринолиза, антитромбин III, протеин С. **Результаты.** Было обнаружено повышенное содержание РФМК, которое в 3-й группе больных на 135 %, а во 2-й группе больных — на 247 % превышало контрольные

значения. При этом у больных с альбуминурией оно было намного выше, чем даже в группе больных с ГБ без альбуминурии, — на 48 %. Время XIIa-зависимого фибринолиза как во второй, так и в третьей группе было намного больше нормы. Выраженные изменения происходили со стороны системы естественных антикоагулянтов, которые были статистически значимыми по отношению к группе контроля только в группе больных с альбуминурией, а в группе больных без альбуминурии они существенно не отличались от показателей группы контроля. **Выводы.** У больных с гипертонической болезнью независимо от выраженности альбуминурии наблюдалось значительное угнетение фибринолитической активности крови и активация последних звеньев свертывания крови — фибринообразования. Наличие альбуминурии ассоциировалось с более существенной активацией фибринообразования и сочеталось с подавлением собственной антикоагулянтной активности крови, о чем свидетельствовало уменьшение содержания антитромбина III и протеина С.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, альбуминурия, микроальбуминурия, плазменный гемостаз, тромбофилия.

Pastushyna A.I., Plenova O.M.

Department of Propedeutics of Internal Medicine № 1 of the National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

EFFECT OF ALBUMINURIA ON THE STATE OF PLASMA HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Summary. In recent decades, numerous scientific works are devoted to the study of the clinical and prognostic significance of albuminuria, methods of its detection, as well as treatment measures aimed at controlling this pathological condition. **The objective** of this work was to determine the features of changes of plasma hemostasis in patients with essential hypertension (EH), depending on the presence of albuminuria. **Materials and methods.** We have examined 113 people: 14 apparently healthy ones (group 1, controls), 41 patients with EH stage II with concomitant albuminuria (group 2), 58 patients with EH stage II without concomitant albuminuria (group 3). We have conducted laboratory studies: measured activated partial thromboplastin time, prothrombin index, thrombin time, fibrinogen, soluble fibrin monomer complex (SFMC), time of XIIa-dependent fibrinolysis, antithrombin III, protein C. **Results.** There was found an increased content of SFMC, which in patients from group 3 was 135 % higher, and in patients of group 2 — 247 % higher than reference values. At that, in patients with

albuminuria, this index was much higher even than in individuals with EH without albuminuria — exceeded by 48 %. Time of XIIa-dependent fibrinolysis in both group 2 and 3 was much longer than normal one. Expressed changes occurred in the system of natural anticoagulants, which were statistically significant in relation to the control group only in patients with albuminuria, and in the group of patients without albuminuria they were not significantly different from the control group. **Conclusions.** Patients with essential hypertension, regardless of the severity of albuminuria, showed a significant inhibition of fibrinolytic activity of the blood and activation of the last units of blood clotting — fibrin formation. Albuminuria was associated with a more significant activation of fibrin formation and was combined with inhibition of own anticoagulant activity of the blood, as evidenced by the decrease in the content of antithrombin III and protein C.

Key words: hypertension, albuminuria, microalbuminuria, plasma hemostasis, thrombophilia.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ТОЛВАПТАНУ ПРИ АУТОСОМНО-ДОМІНАНТНОМУ ПОЛІКІСТОЗІ НИРОК: ЗАТВЕРДЖЕННЯ ПОЗИЦІЙ ВІД ІМЕНІ РОБОЧОЇ ГРУПИ ЗІ СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК ERA-EDTA І EUROPEAN RENAL BEST PRACTICE

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF TOLVAPTAN IN AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: A POSITION STATEMENT ON BEHALF OF THE ERA-EDTA WORKING GROUPS ON INHERITED KIDNEY DISORDERS AND EUROPEAN RENAL BEST PRACTICE

Резюме рекомендацій

Ron T. Gansevoort, Mustafa Arici, Thomas Benzing, Henrik Birn, Giovambattista Capasso, Adrian Covic, Olivier Devuyst, Christiane Drechsler, Kai-Uwe Eckardt, Francesco Emma, Bertrand Knebelmann, Yannick Le Meur, Ziad A. Massy, Albert C.M. Ong, Alberto Ortiz, Franz Schaefer, Roser Torra, Raymond Vanholder, Andrzej Więcek, Carmine Zoccali and Wim Van Biesen

Nephrol. Dial. Transplant. 2016. 31 (3): 337-348. doi: 10.1093/ndt/gfv456 First published online: January 29, 2016

Витяг. Нещодавно Європейське агентство лікарських засобів схвалило використання толваптану — антагоніста рецепторів вазопресину V2 для сповільнення прогресування розвитку кіст і ниркової недостатності при аутосомно-домінантному полікістозі нирок (АДПН) у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок 1–3-ї стадії на початку терапії за наявності доказів швидкого прогресування захворювання. У цьому документі від імені Робочої групи зі спадкових захворювань нирок ERA-EDTA і European Renal Best Practice ми прагнемо забезпечити керівництво для прийняття рішення про те, яких пацієнтів з АДПН слід лікувати толваптаном.

Наявні затверджені позиції включають ряд рекомендацій, у результаті чого з'являється ієрархічний алгоритм рішення, що включає послідовність оцінки факторів ризику в порядку зниження за ознакою надійності. Переглянувши в першу чергу найбільш вірогідні маркери, ми прагнемо виявити пацієнтів з АДПН, у яких документально підтвер-

Resume of Recommendations

Ron T. Gansevoort, Mustafa Arici, Thomas Benzing, Henrik Birn, Giovambattista Capasso, Adrian Covic, Olivier Devuyst, Christiane Drechsler, Kai-Uwe Eckardt, Francesco Emma, Bertrand Knebelmann, Yannick Le Meur, Ziad A. Massy, Albert C.M. Ong, Alberto Ortiz, Franz Schaefer, Roser Torra, Raymond Vanholder, Andrzej Więcek, Carmine Zoccali and Wim Van Biesen

Nephrol. Dial. Transplant. 2016. 31 (3): 337-348. doi: 10.1093/ndt/gfv456 First published online: January 29, 2016

Abstract. Recently, the European Medicines Agency approved the use of the vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan to slow the progression of cyst development and renal insufficiency of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adult patients with chronic kidney disease stages 1–3 at initiation of treatment with evidence of rapidly progressing disease. In this paper, on behalf of the ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice, we aim to provide guidance for making the decision as to which ADPKD patients to treat with tolvaptan.

The present position statement includes a series of recommendations resulting in a hierarchical decision algorithm that encompasses a sequence of risk-factor assessments in a descending order of reliability. By examining the best-validated markers first, we aim to identify ADPKD patients who have documented rapid disease progression or are likely

джено швидке прогресування захворювання, або тих, що мають такий ризик. Ми вважаємо, що ця процедура пропонує кращі можливості для відбору пацієнтів, які перш за все матимуть перевагу від використання толваптану, таким чином покращуючи співвідношення користі до ризику і економічної ефективності цього лікування. Важливо підкреслити, що рішення щодо початку лікування вимагає розгляду багатьох факторів, окрім прийнятності, таких як: протипоказання, можливі ускладнення, а також мотивація пацієнта й фактори способу життя. Тому необхідне спільне прийняття рішення разом з пацієнтом.

Ключові слова: АДПН, толваптан, антагоніст рецепторів вазопресину V2.

Вступ

Аутосомно-домінантний полікістоз нирок (АДПН) є найбільш поширеним спадковим захворюванням нирок [1, 2] і відзначається у ~10 % європейських пацієнтів на діалізі або з нирковим трансплантатом [3]. Приблизно 70 % хворих з АДПН прогресують до термінальної стадії хвороби нирок (ТХН) у середньому віці 58 років [4].

АДПН — генетично неоднорідне захворювання, пов'язане з високим ступенем варіабельності перебігу між сім'ями. 85 % хворих з мутаціями PKD1 зазвичай мають більш тяжкий перебіг хвороби, особливо якщо наявні скорочені мутації, з розвитком ТХН на 20 років раніше, ніж у 15 % хворих з мутацією PKD2 [5].

АДПН характеризується прогресивним розвитком і ростом численних двосторонніх ниркових кіст, призводячи до дефектів концентрації сечі, гіпертензії, гострого та хронічного болю, каменів у нирках, гематурії, кіст та інфекцій сечовивідних шляхів і, найголовніше, до втрати функції нирок [6, 7]. Розвиток і ріст кіст зазвичай починається внутрішньоутробно, цей ріст безперервний, але функція нирок, як правило, зберігається до 30–40 років. Компенсаторна гіперфільтрація в клубочках завдяки наявності кістозно нерозширених каналців підтримує рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих в межах нормального діапазону протягом тривалого часу [7, 8].

До недавнього часу жодні втручання не сприяли сповільненню прогресування захворювання при АДПН [9]. Отже, лікування АДПН було симптоматичним з метою зменшення захворюваності і смертності, пов'язаних з проявами хвороби [9]. Ця думка змінилась після публікації дослідження TEMPO 3:4, що перевірило ефективність антагоніста V2 рецептора вазопресину — толваптану [10].

У цьому дослідженні було рандомізовано 1445 пацієнтів з АДПН, які отримували плацебо або толваптан у режимі спліт-дози 45 мг вранці і 15 мг у другій половині дня, з максимальною титрацією до 90/30 мг, за умови переносимості. Дослідження тривало 3 роки, що прийнято для досліджень, які оцінюють ренопротекторні ефекти медичних втручань [11–14]. За протоколом усім пацієнтам було рекомендовано збільшити споживання рідини. Критеріями включення були: вік 18–50 років, очікуваний кліренс креатиніну (ОКК) (за

to have rapid disease progression. We believe that this procedure offers the best opportunity to select patients who are most likely to benefit from tolvaptan, thus improving the benefit-to-risk ratio and cost-effectiveness of this treatment. It is important to emphasize that the decision to initiate treatment requires the consideration of many factors besides eligibility, such as contraindications, potential adverse events, as well as patient motivation and lifestyle factors, and requires shared decision-making with the patient.

Key words: ADPKD, tolvaptan, vasopressin V2 receptor antagonist.

Introduction

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disorder [1, 2], accounting for ~10 % of European patients on dialysis or living with a renal transplant [3]. Approximately 70 % of patients with ADPKD progress to end-stage renal disease (ESRD) at a median age of 58 years [4].

ADPKD is genetically heterogeneous and is associated with a high degree of inter- and intra-familial variability in disease course. The 85 % of patients with PKD1 mutations typically display a more severe disease course, especially when they have truncating mutations, with ESRD occurring 20 years earlier than in the 15 % of patients with PKD2 mutations [5].

ADPKD is characterized by the progressive development and growth of numerous bilateral renal cysts, resulting in urine concentration defects, hypertension, acute and chronic pain, kidney stones, haematuria, cyst and urinary tract infections, and, most importantly, renal function loss [6, 7]. Cyst development and growth usually start in utero and are continuous, but kidney function is typically conserved until the age of 30–40 years. Compensatory hyperfiltration by glomeruli serving non-cystic tubules maintains the glomerular filtration rate (GFR) of affected patients within a normal range for prolonged periods of time [7, 8].

Until recently, no interventions were shown to slow the rate of disease progression in ADPKD [9]. The treatment of ADPKD has therefore been symptomatic, with the aim of reducing morbidity and mortality associated with disease manifestations [9]. This changed with the publication of the TEMPO 3:4 trial, which tested the efficacy of the vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan [10].

In this trial, 1445 patients with ADPKD were randomized to receive either placebo or tolvaptan in a split-dose regimen of 45 mg in the morning and 15 mg in the afternoon, uptitrated to 90/30 mg when tolerated. The trial duration was 3 years, which is typical for trials investigating renoprotective effects of medical interventions [11–14]. Per protocol, all patients were advised to increase fluid intake. Inclusion criteria were age 18–50 years, an estimated creatinine clearance (eCrCl) (Cockcroft — Gault) ≥ 60 mL/min and a

Cockcroft — Gault) ≥ 60 мл/хв і загальний об'єм нирки (ЗОН) ≥ 750 мл. Лікування було припинено у 23 % хворих, які приймали толваптан, і в 14 % із групи плацебо. Аналіз впливу лікування в цьому дослідженні показав, що толваптан продемонстрував уповільнення темпів зростання ЗОН (первинної кінцевої точки) на 49 % «від 5,5 до 2,8 %» на рік, а передбачувана втрата ШКФ (рШКФ) при лікуванні (вторинна кінцева точка) — на 26 % «від 3,70 до 2,72 мл/хв/1,73 м²» на рік за середній 3-річний період спостереження [10]. За умови досягнення цього ефекту схема лікування може застосовуватися кожні 4 роки із затримкою виникнення ТХН на приблизно один додатковий рік. Ренопротекторний ефект толваптану при АДПН добре співвідноситься з 15% зменшенням зниження рШКФ (5,2 проти 4,4 мл/хв/1,73 м² на рік) і 15% зниженням кліренсу креатиніну (6,5 проти 5,5 мл/хв/1,73 м² на рік) у дослідженнях RENAAL і IDNT відповідно, які перевіряли антагоністи рецепторів ангіотензину-2 у пацієнтів з діабетом 2-го типу та хворобою нирок [13, 14], і з 35% зменшенням втрати кліренсу креатиніну в дослідженні лікування ІАПФ у пацієнтів з діабетом 1-го типу та хворобою нирок [11].

Відмова від активного лікування у цих дослідженнях становила 47, 24 і 19 % відповідно [11, 13, 14].

Традиційно первинною кінцевою точкою в дослідженнях, що вивчають ренопротекторні ефекти, була захворюваність на ТХН або подвоєння рівня креатиніну, що корелює з 57% зниженням рШКФ. Зверніть увагу, що АДПН є захворюванням з відносно повільним прогресуванням. У такому контингенті, як у дослідженні TEMPO 3:4, який був обраний на ранніх етапах АДПН (ПКК > 60 мл/хв), не можна очікувати, що ця кінцева точка виникне під час дослідження типової тривалості. Прийняття цієї кінцевої точки, таким чином, включало б лише випадки гострого ураження нирок і не мало б значення для вивчення впливу втручань на прогресування захворювання. Для стимуляції прогресу в розробці ренопротекторних агентів, особливо для вивчення ранніх етапів хронічної хвороби нирок (ХХН) і відносно повільних у прогресуванні захворювань, нефрологічна спільнота просила про використання альтернативних кінцевих точок у дослідженнях нирок, а саме меншого зниження рШКФ [15, 16]. Регуляторні органи прийняли цю пропозицію [17]. Тому при вивченні захворюваності зі зниженням рШКФ на 25 % [априорі визначене у дослідженні TEMPO 3:4 приймається Європейською агенцією лікарських засобів (ЄАЛЗ)] спостерігалось значне зниження відносного ризику при прийомі толваптану — на 61 % (необхідне число пролікованих для запобігання одній події було ~ 11) [10].

За підсумками дослідження TEMPO 3:4, у травні 2015 ЄАЛЗ затвердила використання толваптану (JINARC®) для лікування АДПН [18]. Регуляторні органи в Японії, Канаді, Кореї та Швейцарії нещодавно також надали дозвіл на продаж, тоді як в США FDA (комітет з продуктів харчування і призначення медикаментів) у 2014 році подав запит на додаткове підтвердження ефективності й безпеки даних [19].

total kidney volume (TKV) ≥ 750 mL. Study medication was discontinued in 23 % of tolvaptan- and 14 % of placebo-treated patients. The intention-to-treat analysis of this study showed that tolvaptan slowed the rate of TKV growth (primary endpoint) by 49 % from 5.5 to 2.8 % per year, and the rate of estimated GFR (eGFR) loss on treatment (secondary endpoint) by 26 % from 3.70 to 2.72 mL/min/1.73 m² per year during the median observation period of 3 years [10]. Provided that this effect was maintained, it would translate into every 4 years of treatment delaying the incidence of ESRD by approximately one additional year. The renoprotective efficacy of tolvaptan in ADPKD compares well with the 15% reduction in eGFR decline (5.2 versus 4.4 mL/min/1.73 m² per year) and 15% reduction in creatinine clearance decline (6.5 versus 5.5 mL/min/1.73 m² per year) in the RENAAL and IDNT trials, respectively, which tested angiotensin-2 receptor antagonists in patients with type 2 diabetes and kidney disease [13, 14], and with the 35% reduction in decline in creatinine clearance in the study that tested angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with type 1 diabetes and kidney disease [11].

Withdrawal from active treatment in these trials was 47, 24 and 19 %, respectively [11, 13, 14].

Traditionally, the primary endpoint in trials testing renoprotective effects of interventions has been the incidence of ESRD or doubling of serum creatinine, which correlates to a 57% reduction in eGFR. Of note, ADPKD is a relatively slowly progressive disease. In a population such as that of the TEMPO 3:4 trial, which was selected to have early-stage ADPKD (eCrCl > 60 mL/min), it cannot be expected that this endpoint will occur within the typical duration of a renal trial. Adopting this endpoint would therefore only pick up cases of acute kidney injury and not be of help for studying the effect of interventions on progression of the disease itself. To stimulate progress in developing renoprotective agents, especially for studies in early-stage chronic kidney disease (CKD) and diseases that are relatively slow in progression, the nephrological community has pleaded for the use of alternative endpoints for renal trials, namely lesser declines in eGFR [15, 16]. Regulatory authorities have accepted this proposal [17]. When studying the incidence of a 25% reduction in eGFR [a priori defined in the TEMPO 3:4 trial and accepted by the European Medicines Agency (EMA)], there was a significant 61% relative risk reduction with tolvaptan (number needed to treat to prevent one event was ~ 11) [10].

Based on the results of the TEMPO 3:4 trial, the EMA approved in May 2015 the use of tolvaptan (JINARC®) for ADPKD [18]. The regulatory authorities in Japan, Canada, Korea and Switzerland recently also granted marketing authorization, whereas in the USA the Food and Drug Administration asked in 2014 for additional efficacy and safety data [19].

Рекомендація 1.1. Ми пропонуємо призначення толваптану дорослим пацієнтам віком < 50 років з ХХН у стадії 1–3а (рШКФ > 45 мл/хв/1,73 м²) які мають або які, ймовірно, матимуть швидке прогресування захворювання, але при інтерпретуванні стадії ХХН з урахуванням віку.

Рекомендація 1.2. Ми рекомендуємо не призначати толваптан пацієнтам віком 30–40 років з 1-ю стадією ХХН (рШКФ > 90 мл/хв/1,73 м²).

Рекомендація 1.3. Ми рекомендуємо не призначати толваптан пацієнтам віком 40–50 років з 1–2-ю стадією ХХН (рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²).

Рекомендація 2. Підтверджене щорічне зниження рШКФ ≥ 5 мл/хв/1,73 м² за 1 рік та/або $\geq 2,5$ мл/хв/1,73 м² на рік протягом 5 років визначає швидке прогресування.

Рекомендація 3. Підвищення ЗОН (загальний об'єм нирки) > 5% на рік, визначене шляхом повторних вимірювань (бажано три або більше, щонайменше кожні 6 місяців і за допомогою МРТ), визначає швидке прогресування.

Рекомендація 4.1. Ми рекомендуємо використовувати класифікацію Mayo для АДПН, що декларує різницю між «типовою» і «нетиповою» морфологією і визначає рівні ЗОН у пацієнтів з «типовою» морфологією для різного віку і збільшенням у п'яти класах пацієнтів відповідно до прогнозу (1A–1E).

Рекомендація 4.2. Ми вважаємо, що в пацієнтів з АДПН класів 1C–1E за Mayo (відповідно до очікуваного зниження ШКФ $\geq 2,5$ мл/хв/1,73 м² на рік) ймовірним є швидке прогресування захворювання.

Рекомендація 4.3. Ми вважаємо, що в пацієнтів з нетиповою морфологією АДПН за Mayo швидке прогресування захворювання малоімовірне.

Рекомендація 4.4. Ми вважаємо, що в пацієнтів віком < 45 років і довжиною нирки > 16,5 см, визначеною ультразвуком, ймовірним є швидке прогресування захворювання.

Рекомендація 5. Ми вважаємо, що в пацієнтів зі скороченою мутацією PKD1 у поєднанні з раннім початком клінічних симптомів відповідно до шкали PRO-PKD > 6 ймовірним є швидке прогресування захворювання.

Рекомендація 6. Ми вважаємо, що пацієнтам із сімейної історією ТХН у віці до 58 років слід проходити перевірку з приводу швидкого прогресування захворювання кожні 3–5 років.

Рекомендація 7. Ми пропонуємо використання алгоритму ієрархічних рішень з метою оцінки ризику швидкого прогресування або ймовірного швидкого прогресування хвороби у пацієнтів з АДПН з відповідними рекомендаціями лікування.

Рекомендація 8.1. Ми рекомендуємо обговорення побічних ефектів і впливу на спосіб життя з пацієнтами при розгляді початку терапії толваптаном.

Рекомендація 8.2. Ми рекомендуємо враховувати протипоказання й побічні ефекти, такі як гепатотоксичність, та інші запобіжні заходи, які зазначено в табл. 2, при розгляді початку терапії толваптаном.

Recommendation 1.1: We suggest that tolvaptan can be prescribed to adult ADPKD patients aged < 50 years with CKD stages 1–3a (eGFR > 45 mL/min/1.73 m²) who have demonstrated or who are likely to have rapidly progressing disease, but that CKD stage must be interpreted in conjunction with age.

Recommendation 1.2: We recommend not starting tolvaptan in patients aged 30–40 years with CKD stage 1 (eGFR > 90 mL/min/1.73 m²).

Recommendation 1.3: We recommend not starting tolvaptan in patients aged 40–50 years with CKD stages 1 or 2 (eGFR > 60 mL/min/1.73 m²).

Recommendation 2: A confirmed annual eGFR decline ≥ 5 mL/min/1.73 m² in 1 year, and/or ≥ 2.5 mL/min/1.73 m² per year over a period of 5 years, defines rapid progression.

Recommendation 3: A TKV (total kidney volume) increase of > 5% per year by repeated measurements (preferably three or more, each at least 6 months apart and by MRI), defines rapid progression.

Recommendation 4.1: We recommend the use of the Mayo classification of ADPKD that makes a distinction between «typical» and «atypical» morphology and adjusts TKV in patients with «typical» morphology for age and height to define five classes of patients according to prognosis (1A–1E).

Recommendation 4.2: We suggest that in ADPKD patients with Mayo classes 1C–1E disease (corresponding to a predicted eGFR decrease ≥ 2.5 mL/min/1.73 m² per year), rapid disease progression is likely.

Recommendation 4.3: We suggest that in patients with atypical morphology of ADPKD, as described in the Mayo classification, rapid disease progression is unlikely.

Recommendation 4.4: We suggest that in a patient with age < 45 years and a kidney length of > 16.5 cm as assessed by ultrasound, rapid disease progression is likely.

Recommendation 5: We suggest that in patients with a truncating PKD1 mutation in conjunction with early onset of clinical symptoms, consistent with a PRO-PKD score of > 6, rapid disease progression is likely.

Recommendation 6: We suggest patients with a family history of ESRD before age 58 years be reassessed for rapid disease progression on a 3–5 yearly basis.

Recommendation 7: We suggest using a hierarchical decision algorithm to assess whether ADPKD patients are rapid progressors or likely to be rapid progressors, and accordingly may qualify for treatment.

Recommendation 8.1: We recommend discussing adverse effects and impact on lifestyle with patients when considering starting tolvaptan.

Recommendation 8.2: We recommend taking into account contraindications and adverse effects such as hepatic toxicity and other precautions as listed in Table 2 when considering starting tolvaptan.

Рекомендація 8.3. Ми рекомендуємо, щоб призначення й оцінка безпеки прийому толваптану здійснювалась під наглядом лікарів, що мають досвід у веденні АДПН.

Рекомендація 9.1. Ми пропонуємо початок лікування толваптаном із дози 45 мг вранці і 15 мг ввечері.

Рекомендація 9.2. Ми пропонуємо максимальне титрування дози толваптану до 60/30 і 90/30 мг за умови доброї переносимості.

Рекомендація 9.3. Ми пропонуємо припинення лікування толваптаном, коли пацієнти наближаються до ТХН. ■

Recommendation 8.3: We recommend that prescription and documentation of safety monitoring of tolvaptan is performed under supervision of physicians with expertise in managing ADPKD.

Recommendation 9.1: We suggest tolvaptan treatment to be started with a dose of 45 mg in the morning and 15 mg in the evening.

Recommendation 9.2: We suggest uptitrating the dose of tolvaptan to 60/30 and 90/30 mg when tolerated.

Recommendation 9.3: We suggest tolvaptan treatment to be discontinued when patients approach ESRD. ■

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова
Редактор: академік НАМН України,
член-кор. НАН України, проф. Л.А. Пиріг

УДК 616.61-036.12-07-084-008(006.2)

DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76539

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 II

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 — гемодиализная фильтрация

ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ГМК — гладкомышечные клетки

ГН — гломерулонефрит

ГРС — гепаторенальный синдром

- ГУС — гемолитико-уремический синдром
 ГЭК — гидроксипроцеллюлоза
 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 — контрастиндукцированное острое повреждение почек
 КИУП — контрастинтенсифицированная 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 — мембранопротрофирующий 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 гемпигментный 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 «трансплантат 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 «трансплантат против опухоли»
 РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»
 СВ — сердечный выброс
 СД — сахарный диабет
 СЗП — свежезамороженная 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
 ФЭNa — 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
 Scr — 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

Раздел 4. Мониторинг, профилактика и основные подходы к лечению ОПП

Рекомендация 4.1

Первичная профилактика ОПП должна быть основана на своевременном выявлении, минимизации или устранении факторов риска и ассоциированных со-

стояний (табл. 4.1) (1А); больные с высоким риском развития ОПП (табл. 4.2) должны быть консультированы нефрологом (2В).

Комментарий

Основные факторы риска и ассоциированные состояния при ОПП приведены в табл. 4.1.

Таблица 4.1. Основные факторы риска и ассоциированные состояния при ОПП

Факторы риска	
Неизменяемые	Изменяемые
<ul style="list-style-type: none"> — Возраст > 65 лет — Мужской пол* — Черная раса 	<ul style="list-style-type: none"> — Ятрогенная гипоперфузия почек — Неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия) — Прием мочегонных на фоне низконатриевой диеты — Артериальная гипотензия — Прием ингибиторов АПФ — Прием антагонистов АТ1-рецепторов — Прием НПВП
Ассоциированные состояния	
<ul style="list-style-type: none"> — Хроническая болезнь почек — Анемия — Сахарный диабет (диабетическая нефропатия) — Артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз) — Застойная сердечная недостаточность — Билатеральный стеноз почечных артерий 	

Примечание: * — при кардиохирургических вмешательствах и рентгеноконтрастных процедурах — женский пол.

Примерный риск развития ОПП можно определить, исходя из комбинации факторов риска и ассоциированных состояний (табл 4.2).

Таблица 4.2. Ориентировочная стратификация риска развития ОПП

Факторы риска и ассоциированные состояния	Нет ХБП	ХБП 1–2-й стадии	ХБП 3–5-й стадии
Нет факторов риска и ассоциированных состояний	Низкий риск	Средний риск	Средний-высокий риск
1–2 фактора риска или ассоциированных состояний	Средний риск	Средний-высокий риск	Высокий риск
3 и более факторов риска или ассоциированных состояний	Средний-высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск

Рекомендация 4.2

Основными направлениями лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ОПП следует считать: 1) максимально быстрое устранение или минимизацию действия основных факторов, провоцирующих ОПП (преренальные, постренальные, ренальные); 2) контроль и коррекцию жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек (гипергидратация, нарушения электролитного баланса и кислотно-основного состояния, уремическая интоксикация) (NG).

Комментарий

Максимально быстрое устранение или минимизацию действия основных провоцирующих ОПП факторов (преренальные, постренальные, ренальные) прежде всего требует правильной диагностики основного этиопатогенетического варианта ОПП (см. раздел III). Выявление ве-

душего патогенетического механизма развития ОПП зачастую ориентирует врача на необходимость дополнительных консультаций смежных специалистов. Так, при подозрении на постренальное ОПП необходима экстренная консультация уролога. При кардиоренальном синдроме I типа тактику ведения пациента целесообразно согласовать с кардиологом. Привлечение врачей смежных специальностей во многих случаях обеспечивает своевременное устранение или минимизацию факторов, провоцирующих ОПП (синдром интраабдоминальной гипертензии, гепаторенальный синдром 1-го типа и др.).

Стадии 1 и 2 ОПП, как правило, позволяют проводить консервативную терапию. Признаки ОПП 3-й стадии и экстраренальных системных осложнений требуют решения вопроса о начале ЗПТ (табл. 4.3, 4.4).

Таблица 4.3. Ренальные осложнения ОПП

Осложнения периода олиго-/анурии	Обусловленные нарушениями водно-электролитного баланса: 1. Гиперволемиа: — отек головного мозга; — отек легких; — интерстициальный отек внутренних органов (печень, почки, сердце, ЖКТ) — СИАГ 2. Дизэлектролитемия
	Обусловленные нарушениями кислотно-основного состояния: — метаболический ацидоз
	Обусловленные метаболическими нарушениями: — белково-энергетическая недостаточность
	Обусловленные азотемией: — синдром уремии
Осложнения периода полиурии	— Гиповолемиа — Дегидратация — Дизэлектролитемия

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

Таблица 4.4. Экстраренальные осложнения ОПП

Осложнения основного заболевания, приведшего к развитию ОПП	Системные осложнения ОПП	Осложнения, связанные с лечением ОПП
	<ul style="list-style-type: none"> — Синдром системной воспалительной реакции — инфекции (сепсис) — анемия — кровотечения — острый респираторный дистресс-синдром — энцефалопатия/отек головного мозга — печеночная недостаточность (гепатоцеллюлярная) — сердечная недостаточность 	<p>Консервативная терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — гиперволемия — дизэлектролитемия — белково-энергетическая недостаточность — недостаточный контроль инфекций <p>Заместительная почечная терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — дизэлектролитемия — гипокалиемия — гипофосфатемия — дизэквилибриум-синдром

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

Рекомендация 4.2.1

При наличии гиповолемии и вне зависимости от наличия или отсутствия критериев ОПП необходимо принять срочные меры к восстановлению ОЦК, не дожидаясь завершения диагностики ОПП (NG).

Рекомендация 4.2.2

Улиц с факторами риска острого повреждения почек и уже при развившемся ОПП следует оптимизировать фармакотерапию за счет исключения/минимизации потенциально нефротоксичных препаратов (NG).

Комментарий

Лекарственные механизмы развития ОПП разнообразны и могут быть связаны с преимущественным вовлечением разных компартментов органа: сосудов, клубочков, канальцев, интерстиция (табл. 4.5). Одной из важнейших причин лекарственного ОПП является развитие токсического тубулярного некроза (ТТН), который возникает в результате прямого повреждения тубулярного эпителия при воздействии экзотоксинов и ксенобиотиков. Другие аспекты побочных эффектов фармакопрепаратов, касающиеся нарушений внутрипочечной гемодинамики, иммуноопосредованного воспаления ин-

Таблица 4.5. Основные механизмы развития ОПП лекарственной этиологии

Основной механизм	Примеры препаратов
Прямое повреждение тубулярного эпителия	Аминогликозиды, цисплатина, амфотерицин В, рентгеноконтрастные препараты, тяжелые металлы, фоскарнет, ингибиторы кальцинейрина
Повреждение эпителия микрососудов, развитие ТМА	Ингибиторы кальцинейрина, кокаин, митомицин С, хинин, тиклопидин, клопидогрель, конъюгированные эстрогены, блокаторы VEGF
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции a.efferens	Нестероидные противовоспалительные препараты, рентгеноконтрастные препараты, амфотерицин В, ингибиторы кальцинейрина
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазодилатации a.efferens	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензина II
Кристаллурия и мочевая обструкция	Этиленгликоль, сульфонамиды, триамтерен, ацикловир, метатрексат, ингибиторы протеаз
Воспаление интерстиция	Многие (потенциально — любые)
Прямое повреждение клубочков	Золото, пеницилламин, НПВП, блокаторы VEGF
Рабдомиолиз	Статины, галоперидол, кокаин, героин, кетамин, бензодиазепины, дифенингидамин, трициклические антидепрессанты

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

терстиция и клубочков, развития тромботической микроангиопатии, тубулярной обструкции, рабдомиолиза, тоже могут стать причиной ОПП лекарственной этиологии (табл. 4.5).

Рекомендация 4.2.3

При высоком риске развития или уже развившемся ОПП следует временно отменить средства, блокирующие компоненты РАС (иАПФ, БРА), и перейти на лечение с использованием других групп антигипертензивных препаратов (2С).

Рекомендация 4.2.4

Терапия ОПП должна включать нутриционную поддержку с обеспечением суточного потребления белка в пределах 0,8–1,2 г/кг массы тела (2С) и энергии не ниже 20–30 ккал/кг массы тела (2С).

Рекомендация 4.2.5

У пациентов с ОПП рекомендуется осуществлять преимущественно энтеральное питание и прибегать к парентеральному лишь по мере необходимости (2С).

Рекомендация 4.2.6

Применение петлевых диуретиков при ОПП с олигурией/анурией с целью восстановления диуреза следует считать оправданным только при наличии признаков гиповолемии; в остальных случаях от применения диуретиков следует воздержаться (2В).

Рекомендация 4.2.7

Предпочтительно парентеральное (внутривенное) введение фуросемида; при резистентности к первоначальной терапии фуросемидом можно рассмотреть тактику эскалации дозы препарата, однако его применение в дозах более 400 мг/сут не оправданно (2С).

Комментарий

Применение петлевых диуретиков в ряде случаев может вызывать неблагоприятные эффекты. Так, их использование при пострэнальном ОПП до восстановления оттока мочи будет способствовать развитию гидронефроза и усугубит течение ОПП. С учетом механизма действия фуросемида его введение в условиях гиповолемии усугубит гипоперфузию почек за счет снижения ударного объема левого желудочка, а также значительно увеличит риск тромбоемболических осложнений. Независимо от патогенетического механизма развития ОПП низкий диуретический эффект фуросемида может быть вызван сочетанием различных механизмов, включающих в себя гипопротеинемию, низкую канальцевую секрецию и слабое действие на Na-K-2Cl-котранспортер в петле Генле. При ОПП фуросемид не уменьшает необходимость в ЗПТ (относительный риск 1,02, 95% СІ 0,9–1,16, $p = 0,73$), а также внутригоспитальную смертность (относительный риск 1,12, 95% СІ 0,93–1,34, $p = 0,23$) при его назначении с профилактической или лечебной целью пациентам с риском или уже возникшим

ОПП соответственно [Но К.М. и соавт., 2010]. Поэтому в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 фуросемид следует использовать только при наличии гиповолемии [KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute, 2012]. Рекомендуется внутривенное введение фуросемида в начальной дозе 5 мг/кг/ч с постепенным увеличением максимально до 20 мг/кг/ч. Применение маннитола в раннем периоде ОПП ограничено исключительно случаями рабдомиолиза.

Рекомендация 4.2.8

Для лечения и профилактики преренального и контрастиндуцированного ОПП, ОПП при рабдомиолизе и ОПП в периоперационном периоде рекомендуется проводить коррекцию (увеличение) внутрисосудистого объема жидкости с использованием 0,9% раствора хлорида натрия (2В).

Комментарий

Кристаллоидные растворы используются для коррекции умеренной гиповолемии (до 20 % ОЦК) при профилактике и лечении преренального ОПП. Инфузия кристаллоидов при визуализирующих процедурах — мера, направленная на увеличение объема распределения контрастного препарата. Это препятствует прямому тубулотоксическому эффекту последнего, а также способствует улучшению внутривисочечной гемодинамики за счет снижения продукции вазопрессина и ингибиции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Одновременно происходит увеличение продукции сосудорасширяющих простагландинов [Nguyen S.A. et al., 2008; Weisbord S.D., Palevsky P.M., 2008]. Введение 0,9% раствора NaCl также способствует увеличению скорости тока мочи в канальцах, что уменьшает время экспозиции в них контрастного вещества [McCullough P.A., 2008].

При рабдомиолизе увеличение скорости образования и тока мочи препятствует формированию пигментных цилиндров, способствуя устранению внутриканальцевой обструкции.

Рекомендация 4.2.8.1

При необходимости выполнения рентгеноконтрастных исследований у пациентов с наличием факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний следует проводить профилактику ОПП путем использования низко- и изоосмолярных контрастов, минимизации объема вводимого йодсодержащего рентгеноконтрастного агента, инфузий изотонических растворов хлорида или бикарбоната натрия (1А), назначения умеренных доз N-ацетилцистеина (2С) и предупреждать развитие анафилактических реакций (2В).

Комментарий

В настоящее время нет сомнений в том, что профилактика КИ-ОПП в группах пациентов с наличием факторов риска может существенно снизить частоту его развития. Оптимальным считается применение инфузий изотонических растворов кри-

сталлоидов (хлорида или бикарбоната натрия) до и после рентгеноконтрастной процедуры. Убедительных доказательств преимуществ одной соли перед другой не имеется [KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute, 2012]. В частности, может быть рекомендована следующая схема инфузионной профилактики: 3 мл/кг массы тела изотонического раствора хлорида натрия за час до процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 ч после процедуры. Для профилактики КИ-ОПП KDIGO считает возможным также применение умеренных доз N-ацетилцистеина, хотя в доступной литературе данные по этому вопросу более чем противоречивы (для справки см. Каюков И.Г., Румянцев А.Ш., 2015). Наиболее распространенным режимом в настоящее время считается применение *per os* 600 мг × 2 р. в сутки до выполнения и первые сутки после введения РКС. В/в назначение АЦЦ в умеренных дозах (600 мг) перед исследованием целесообразно при необходимости проведения рентгеноконтрастной процедуры по ургентным показаниям [Каюков И.Г., Смирнов А.В., 2009].

Для уменьшения риска развития анафилактических реакций следует применять премедикацию (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, адrenomиметики и др.).

В частности, существует следующая схема:

— за 12 часов до проведения рентгеноконтрастной процедуры назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона *per os*;

— за 2 ч до процедуры вновь назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона и 300 мг циметидина или 150 мг ранитидина *per os*;

— непосредственно перед процедурой ввести внутривенно 50 мг дифенгидрамина (димедрол, беннадрил). В качестве альтернативы может использоваться пероральное назначение дифенгидрамина в той же дозе за 2 ч до исследования.

Другой подход заключается в том, что непосредственно перед введением йодсодержащего рентгеновского контраста пациенту в/в болюсом вводятся [Каюков И.Г., Смирнов А.В., 2009]:

— преднизолон 30–60 мг (или эквивалентная доза любого другого препарата глюкокортикоидных гормонов);

— 20–40 мг хлоропирамина (супрастин) — 1,0–2,0 мл

или

— 2 мг клемастина (тавегил) — 2,0 мл;

— 10 мл 10% р-ра глюконата кальция.

Важное место в профилактике КИ-ОПП занимают использование современных низко- или изоосмолярных контрастов (убедительных доказательств преимуществ одних перед другими не существует) и минимизация дозы рентгеноконтрастного агента.

Следует также иметь в виду, что:

— только пероральная гидратация недостаточна для адекватной профилактики КИ-ОПП (необхо-

димо прибегать к в/в инфузиям кристаллоидов, как указано выше);

— эффективность метилксантинов (теофиллина), фенолдопама, аскорбиновой кислоты как средств предотвращения КИ-ОПП не доказана, поэтому от применения этих препаратов в целях профилактики данного состояния следует воздержаться;

— диуретики, особенно петлевые, не только не снижают, а, скорее, даже увеличивают риск развития КИ-ОПП, поэтому не могут рассматриваться в качестве профилактических средств;

— эффективность применения эфферентных методов (гемодиализ, гемофильтрация) до или после введения рентгеновского контраста, например для элиминации препарата, не доказана, поэтому прибегать к ним не следует (это не означает, что не следует проводить диализ пациентам с наличием показаний при ОПП вследствие введения РКС) [KDIGO Clinical Practice Guideline, 2012].

Рекомендация 4.2.9

Больным с постренальным ОПП показана срочная консультация уролога с решением вопроса о способе устранения мочевой обструкции; вмешательство, направленное на восстановление пассажа мочи, должно быть выполнено как можно раньше, но не позднее 12 часов от момента установления диагноза (NG).

Комментарий

Особенностью реакции почки на острую обструкцию мочевыводящих путей является быстрое развитие воспаления и фибропластических процессов. В течение нескольких часов после экспериментальной окклюзии мочеточника в пораженной почке происходят изменения гидростатических сил и развитие окислительного стресса. Увеличение давления мочи в канальцах многократно увеличивает экспрессию TGF- β 1, развиваются апоптоз и воспалительные реакции, опосредованные NF- κ B. Быстро развивается накопление внеклеточного матрикса, причем последнее обусловлено увеличением синтеза коллагена и фибронектина (преимущественно активированными фибробластами или миофибробластами) в сочетании с пониженной деградацией матрикса. В течение нескольких последующих дней просвет канальцев расширяется с развитием тубулярной атрофии, прогрессирующего интерстициального фиброза, гибелью нефронов с необратимыми нарушениями функции почки [Al-Ani A., 2015]. Для клинической практики небезынтересны экспериментальные данные об обратимости описанных изменений. Показано, что даже кратковременная, 72-часовая, мочевая обструкция приводит к резидуальному функциональному дефекту почки за счет частичной потери нефронов [Rosenzweig B. et al., 2015].

Основная задача лечения постренального ОПП — как можно быстрее устранить нарушение

оттока мочи для того, чтобы избежать необратимой потери паренхимы почек. Поэтому выжидательную тактику при мочево́й обструкции нельзя считать приемлемой. Кроме того, своевременное устранение обструкции является органопротективной стратегией, а кроме того, позволяет предотвратить развитие системных осложнений дисфункции почек.

Рекомендация 4.2.10

Лечение ренального ОПП, возникшего в результате поражения клубочков, микрососудов почки и воспаления интерстиция, следует проводить в условиях нефрологического отделения на основе принципов доказательной медицины и в соответствии с существующими принципами и клиническими рекомендациями (NG).

Рекомендация 4.2.10.1

При подозрении или выявлении ОПП, связанного с действием токсического экзогенного продукта или ксенобиотика, следует осуществить консультацию специалиста в области токсикологии для определения способа детоксикации, включая экстракорпоральные методы (NG).

Рекомендация 4.2.10.2

Агонисты допаминергических рецепторов (дозы допамина менее 3 мкг/кг/мин (1A), фенолдопам (2C), предсердный натрийуретический пептид (2C), рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста 1 (1B) не обладают нефропротективными свойствами, поэтому их применение в группах высокого риска с целью профилактики ОПП не оправданно.

Рекомендация 4.2.10.3

Возникновение жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек — гиперволемии/гипергидратации, нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния является показанием для срочного начала лечебно-профилактических мероприятий, которые включают консервативную терапию, в соответствии с существующими подходами и принципами доказательной медицины и ЗПТ (1A).

Рекомендация 4.2.10.4

ЗПТ у пациентов с ОПП следует начинать ургентно при наличии следующих абсолютных показаний:

- жизнеугрожающей и рефрактерной к медикаментозной терапии гипергидратации;
- гиперкалиемии ($> 6,5$ ммоль/л);
- клинических проявлений уремической интоксикации;
- тяжелом метаболическом ацидозе ($pH < 7,1$) (1A).

Рекомендация 4.2.10.5

Ургентное проведение ЗПТ вне абсолютных показаний (см. Рекомендацию 4.2.10.4) оправдано только целью быстрого удаления из циркуляции

диализуемого токсического экзогенного продукта или ксенобиотика, которые могли стать причиной ОПП (NG).

Рекомендация 4.2.10.6

У пациентов с признаками прогрессирующего ОПП при динамическом наблюдении целесообразно начинать ЗПТ до появления угрожающих жизни осложнений (гиперкалиемия, выраженный ацидоз, перегрузка жидкостью или уремия) с целью их вторичной профилактики (2B).

Комментарий

При проведении ЗПТ необходимо учитывать риски, связанные с наличием временного сосудистого доступа, инфекции и антикоагулянтной терапии. Как правило, необходимость применения ЗПТ возникает при ОПП 3-й стадии (но не ограничивается этим). Показания для начала ЗПТ можно (с некоторой долей условности и вследствие ограниченности данных исследований) разделить на абсолютные и относительные (табл. 4.6). Начало ЗПТ по относительным показаниям целесообразно обсудить с нефрологом.

Очевидно, что основными клиническими ситуациями, требующими решения вопроса о проведении ЗПТ, являются следующие:

- 1) выявление ОПП в стадии уже развившихся жизнеугрожающих осложнений, которые являются абсолютными показаниями к срочному началу ЗПТ;
- 2) прогрессирующее снижение функции почек у пациента с ранее выявленным ОПП и находящегося под динамическим наблюдением.

В последнем случае оптимальное время начала ЗПТ не определено, однако очевидно, что в таких случаях ЗПТ нужно начинать заранее, до развития критических осложнений ОПП (абсолютных показаний), представляющих угрозу жизни [Thakar C.V. и соавт., 2013]. В литературе имеются ограниченные сведения о том, что начало ЗПТ при уровне мочевины 21–27 ммоль/л связано со снижением смертности в сравнении с более высокими уровнями (> 37 ммоль/л).

Гемодиализ помогает справиться со многими осложнениями, возникающими в ходе течения ОПП, поэтому его своевременное начало, под которым следует понимать прежде всего патогенетически обоснованное применение этого метода лечения, безусловно, улучшает прогноз ОПП в целом. Однако дискуссия о необходимости раннего начала гемодиализа при ОПП, иногда инициируемая некоторыми специалистами, беспочвенна по причине неправильной постановки вопроса. Гемодиализ в лучшем случае не влияет на процессы репарации в почечной паренхиме, а в некоторых ситуациях может оказать даже отрицательное воздействие на скорость восстановления функции почек.

Интермиттирующий гемодиализ может быть использован при острых отравлениях барбитуратами,

Таблица 4.6. Абсолютные и относительные показания для начала ЗПТ при ОПП

Показатель	Характеристика	Абсолютное/относительное
Метаболические нарушения	Мочевина > 27 ммоль/л	Относительное
	Мочевина > 35,7 ммоль/л	Абсолютное
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л	Относительное
	Гиперкалиемия > 6,5 ммоль/л или > 6 ммоль/л и ЭКГ-изменения	Абсолютное
	Диснатриемия	Относительное
	Гипермагниемия > 4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов	Абсолютное
Ацидоз	pH > 7,1	Относительное
	pH < 7,1	Абсолютное
	Лактатацидоз на фоне приема метформина	Абсолютное
Гиперволемия	Чувствительная к диуретикам	Относительное
	Нечувствительная к диуретикам	Абсолютное

соединениями тяжелых металлов и мышьяка, дихлорэтаном, метиловым спиртом, этиленгликолем, хинином и рядом других токсических веществ.

Вещества, удаляемые во время гемодиализа при острых отравлениях: азатиоприн, аллопуринол, амикацин, аминофиллин, ампициллин, анальгетики, атенолол, ацетаминофен, ацетон, бацитрацин, бромиды, ванкомицин, гентамицин, дигоксин, изопропранол, ингибиторы АПФ, ингибиторы MAO, йодиды, калий, камфора, канамицин, карбенициллин, колхицин, литий, маннитол, метанол, метилдопа, метилпреднизолон, мышьяк, неомицин, паральдегид, паракват, пенициллин, пропранолол, салицилаты, свинец, спирты, стрептомицин, стрихнин, сульфонамиды, теофиллин, тетрациклин, тобрамицин, хлоралгидрат, химиотерапевтические средства, хинин, хлориды, хлороквин, фенobarбитал, флуорид, фолиевая кислота, фосфаты, 5-фторурацил, цефамандол, циклосерин, эрготамин, этиленгликоль.

Рекомендация 4.2.11

Для лечения и профилактики развития угрожающих жизни осложнений ОПП может быть использован любой доступный в данном лечебном учреждении метод ЗПТ (NG).

Рекомендация 4.2.11.1

Предпочтительными методами ЗПТ следует считать интермиттирующий гемодиализ и вено-венозную гемодиализацию, применение которых одинаково эффективно у больных с ОПП (NG).

Рекомендация 4.2.11.2

Интермиттирующий гемодиализ является процедурой выбора по медико-экономическим причинам (NG).

Рекомендация 4.2.11.3

Продленные процедуры или увеличение времени проведения интермиттирующей процедуры следу-

ет рассматривать как предпочтительные в случаях острого церебрального повреждения, фульминантной печеночной недостаточности и нестабильной гемодинамики (NG).

Рекомендация 4.2.11.4

Диализаторы должны быть с биосовместимой синтетической мембраной, адекватной площади и с удовлетворительными клиренсовыми характеристиками. Не допускается повторное использование диализаторов (NG).

Рекомендация 4.2.11.5

Диализирующий раствор должен готовиться из набора сухих солей или жидкого концентрата фабричного изготовления и контролироваться на содержание пирогенов (NG).

Комментарий

Очевидно, что в условиях ограниченных возможностей с целью предотвращения гибели пациента от осложнений ОПП следует применять любой имеющийся в распоряжении метод ЗПТ.

Наиболее распространенными и зарекомендовавшими себя в клинической практике методами являются стандартный гемодиализ и продленные процедуры ЗПТ (ПЗПТ). Существующие данные не позволяют считать, что какая-либо из этих процедур имеет преимущество в терминах снижения летальности и скорости восстановления функции почек, а целесообразность применения интермиттирующего гемодиализа определяется экономикой.

Также нет убедительных данных о том, что интенсификация гемодиализа (увеличение КТ/V однократной процедуры или увеличение частоты процедур) или интенсификация продленной процедуры (> 20–25 мл/кг/ч) приводит к улучшению клинических исходов ОПП, включая выживаемость.

В большинстве случаев при острой дисфункции почек требуется экстренно удалить избыток жидко-

сти и некоторых ионов. Для этой цели достаточно проведения стандартного интермиттирующего ежедневного гемодиализа. В качестве временного доступа рекомендуется катетеризация одной из югулярных вен под контролем УЗИ.

Первую пробную процедуру рекомендуется проводить не более 1,0–1,5 часа, если состояние больного не требует иного. В дальнейшем длительность ежедневных процедур интермиттирующего гемодиализа постепенно (под контролем состояния пациента и концентрации азотистых метаболитов и электролитов) увеличивают до 3–4 часов, а величину КТ/V доводят до $> 1,2$. Достижение хотя бы одного из указанных показателей является поводом для перевода больного на три процедуры интермиттирующего гемодиализа в неделю.

Скорость потока диализата рекомендуется не ниже 500 мл/мин, температура диализирующего раствора 36–37 °С. Скорость кровотока при доступе через центральный венозный катетер в среднем составляет 250–300 мл/мин и подбирается индивидуально в соответствии с состоянием гемодинамики больного. При концентрации мочевины в сыворотке крови более 40 ммоль/л рекомендуется во избежание дисэквилибриум-синдрома длительность процедуры и скорость кровотока уменьшить таким образом, чтобы получить URR около 40 %. Обычно для этого выставляют скорость кровотока, равную трехкратной массе тела больного в килограммах для взрослых пациентов.

Недостаточная эффективность диализа может быть связана с рециркуляцией крови в катетере (чаще всего при бедренном доступе). Нередко процедуру приходится прерывать из-за развития гипотензии. Сопутствующая инфузионная терапия снижает уровень мочевины за счет разведения крови и также может уменьшать эффективность диализа. При недостаточной эффективности диализа вследствие любых причин рекомендуется проводить два коротких сеанса интермиттирующего диализа в течение суток либо переходить на продленные или гибридные процедуры. Техническое обеспечение гемодиализной процедуры требует строгого соблюдения имеющихся нормативов, включая ГОСТ РФ на воду для гемодиализа. Следует помнить, что качество солей, используемых для приготовления концентрированных диализирующих растворов, выше существующих в РФ требований фармакопей, в связи с чем необходимо применять продукты фабричного изготовления. Наиболее приемлемым и оптимальным способом является использование бикарбонатного картриджа для приготовления раствора В в режиме он-лайн в сочетании с жидким концентратом А фабричного изготовления. Замещающие растворы при гемодиализации должны быть апиrogenны. Могут использоваться как готовые растворы в фабричной упаковке, так и растворы, приготовленные в режиме он-лайн. В последнем случае особо высокие требования предъявляются к качеству воды, солей и диализному оборудованию в

соответствии с технической документацией производителя.

Продленные процедуры позволяют удалять вещества молекулярной массой более 10 кДа, более физиологичны в плане восстановления гомеостаза и волемиического статуса, наиболее эффективны при нестабильной гемодинамике. Однако они сокращают пропускную способность диализной аппаратуры, требуют больших доз антикоагулянтов, постоянного контроля со стороны медперсонала, имеют существенно более высокую стоимость. Рекомендуемая скорость замещения — 20–25 мл/кг/ч, однако следует учитывать, что на практике реальная скорость оказывается меньше назначенной (на 20–25 %). Есть данные о небольших группах сравнения о том, что при одинаковой эффективности артерио-венозной и вено-венозной гемодиализации последняя при одинаковой эффективности имела меньшее число осложнений сосудистого доступа.

Перитонеальный диализ также может использоваться при ОПП, однако РКИ по его применению отсутствуют. К преимуществам этого вида ЗПТ можно отнести простоту, доступность, отсутствие необходимости применения антикоагулянтов. Однако ПД не лишен недостатков. К ним в первую очередь относят относительно невысокие клиренсы уремических токсинов, трудно регулируемую ультрафильтрацию, зависимость от объема брюшины, риск перитонита.

Количество обмениваемой жидкости выбирают индивидуально с учетом состояния внешнего дыхания, объема брюшной полости, а также типа перитонеального катетера. Начинают с введения 1,0–1,5 л раствора, при хорошей переносимости увеличивают объем вливаемого раствора до 2,0 л. Пациентам с большим объемом брюшной полости обменивают за цикл по 2,5–3 л раствор. Обмены производят каждый час. В процессе ПД в брюшную полость вводят гепарин (500 ЕД на 1 л раствора), чтобы предупредить закупорку катетера сгустками фибрина. Введенный в брюшную полость гепарин не реабсорбируется и практически не увеличивает опасность кровотечения. Пациенты, находящиеся на ПД и парентеральном питании, нуждаются в дополнительном введении аминокислот и белка.

Рекомендация 4.2.12

У больных с ОПП, требующих проведения ЗПТ, необходим дифференцированный подход к проведению антикоагулянтной терапии (NG).

Рекомендация 4.2.12.1

У больных с ОПП, требующих проведения ЗПТ, при решении вопроса о характере антикоагулянтной терапии не рекомендуется использовать шкалы оценки риска кровотечений HAS-BLED, CRUSADE, ATRIA (NG).

Рекомендация 4.2.12.2

У пациентов с низким или средним риском кровотечения, нарушениями коагуляции, не получающих системные

антикоагулянты при проведении интермиттирующей ЗПТ, рекомендуется использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (1С).

Комментарий

Антикоагулянтная терапия необходима при ЗПТ для профилактики тромбирования диализатора (потеря крови в тромбированном диализаторе) и/или снижения проницаемости мембраны. Однако эти положительные эффекты необходимо сопоставлять с риском кровотечений. При использовании нефракционированного гепарина дозу титруют до достижения целевого АЧТВ 60 с. В качестве низкомолекулярного гепарина предпочтительно использовать эноксипарин в дозе 1 мг/кг массы тела. При высоком риске развития кровотечения доза снижается до 0,5 мг/кг массы тела с последующей инфузией препарата 0,05 мг/кг/ч.

У пациентов с тромбоцитопенией, увеличением протромбинового времени или АЧТВ, обусловленными основным заболеванием (например, печеночной недостаточностью) или дилуционной коагулопатией, дополнительная антикоагулянтная терапия при ЗПТ не имеет преимуществ [Bellomo R. и соавт., 2009; Palevsky P.M. и соавт., 2008].

Низкомолекулярный и нефракционированный гепарин одинаково безопасны в отношении риска кровотечения и эффективны в отношении тромбоза экстракорпорального контура [Lim W. и соавт., 2004]. Однако применение низкомолекулярного гепарина более удобно (одна болюсная инъекция в начале интермиттирующего ГД) и из-за низкого риска развития гепарининдуцированной тромбоцитопении, а также отдаленных побочных эффектов (дислипидемия, остеопороз, гиперальдостеронизм) [European Best Practice Guidelines for Haemodialysis, 2002].

Однако необходимо помнить о том, что элиминация низкомолекулярных гепаринов осуществляется преимущественно почками. В связи с этим при ОПП возможна кумуляция препарата, что увеличивает риск кровотечения.

Поэтому дозы препаратов при интермиттирующем ГД следует подбирать индивидуально в зависимости от наличия/отсутствия нарушений коагуляции и/или риска кровотечений.

Рекомендация 4.2.12.3

При продленных процедурах ЗПТ рекомендуется использовать регионарную антикоагуляцию цитратом (при отсутствии противопоказаний для введения цитрата) (2В).

Рекомендация 4.2.12.4

При наличии противопоказаний для введения цитрата рекомендуется использовать низкомолекулярный гепарин (2С).

Рекомендация 4.2.12.5

У пациентов с высоким риском кровотечения, не получающих системную антикоагулянтную терапию, рекомендуется использовать регионарную ци-

тратную антикоагуляцию (при отсутствии противопоказаний для введения цитрата) (2С).

Комментарий

Антикоагулянтное действие цитрата натрия заключается в образовании комплекса с ионизированным кальцием и, таким образом, прерывании коагуляционного каскада. Часть цитрата потребляется в экстракорпоральном контуре. Цитрат, попадающий в системную циркуляцию, быстро метаболизируется в печени, мышцах и почках с высвобождением кальция и образованием бикарбоната. Экстракорпоральные потери кальция необходимо компенсировать дополнительно инфузиями растворов кальция.

При проведении процедуры ЗПТ дозу цитрата титруют до достижения уровня ионизированного кальция после диализатора менее 1,2 мг/дл (0,3 ммоль/л).

Рекомендация 4.2.12.6

Рекомендуется избегать применения регионарной гепаринизации при проведении продленных процедур ЗПТ у пациентов с высоким риском кровотечения (2С).

Рекомендация 4.2.13

Режимы и техника выполнения отдельной процедуры или серии процедур ЗПТ должны быть индивидуализированы и направлены на обеспечение необходимого контроля и ликвидацию ведущих осложнений ОПП (NG).

Рекомендация 4.2.14

При проведении интермиттирующего ГД следует стремиться к достижению КТ/V за одну процедуру $\geq 1,2$ или $> 3,9$ за неделю (1В); если по тем или иным причинам достижение такой дозы диализа невозможно, то следует увеличить частоту или время выполнения процедур (NG).

Рекомендация 4.2.15

ЗПТ следует продолжать до тех пор, пока не произойдет восстановление функций органа до уровня, обеспечивающего достаточное водовыделение, азотистый и электролитный баланс, поддержание КОС (NG).

Комментарий

В качестве ориентировочных критериев для принятия решения о прекращении процедур ЗПТ можно использовать следующие показатели:

- диурез более 0,5 мл/кг/ч при суточной потребности в петлевых диуретиках не более 200 мг/сут и ЦВД не выше 15 мм вод.ст.;
- концентрацию калия в сыворотке крови не выше 5,6 ммоль/л;
- отсутствие тяжелого метаболического ацидоза (SB более 15 ммоль/л без инфузий бикарбоната натрия);
- концентрацию мочевины в сыворотке крови перед началом очередного сеанса гемодиализа менее 20 ммоль/л.

Список литературы

1. Добронравов В.А. Обзор патофизиологии острого повреждения почек // *Острое повреждение почек* / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков. — М.: МИА, 2015. — 30-79.
2. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине // *Нефрология*. — 2012. — 16(1). — 22-39.
3. Каюков И.Г., Смирнов А.В. Рентгеноконтрастная нефропатия // *Нефрология: Национальное руководство* / Под ред. Мухина Н.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 688-704.
4. Смирнов А.В. Клиника и диагностика острого повреждения почек // *Острое повреждение почек* / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков. — М.: МИА, 2015. — 80-206.
5. Смирнов А.В. Клинические синдромы острого повреждения почек // *Острое повреждение почек* / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков. — М.: МИА, 2015. — 207-304.
6. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // *Нефрология*. — 2005. — 9(3). — 7-15.
7. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек // *Нефрология*. — 2009. — 13(3). — 9-18.
8. Al-Ani A.I., Al-Jalham K., Ibrahim T. et al. Factors determining renal impairment in unilateral ureteral colic secondary to calcular disease: a prospective study // *Int. Urol. Nephrol.* — 2015. — 47(7). — 1085-1090.
9. Bagshaw S.M., Hoste E.A., Braam B., Briguori C., Kellum J.A., McCullough P.A., Ronco C. Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations // *Contrib. Nephrol.* — 2013. — 182. — 137-157.
10. Baine K.R., Rahim S., Etherington K. et al. Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial // *Am. Heart J.* — 2015. — 170(1). — 110-116.
11. Basi S., Pupim L.B., Simmons E.M. et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2005. — 289. — 259-264.
12. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* — 2004. — 8. — 204-212.
13. Bellomo R., Cass A., Cole L. et al. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 361. — 1627-1638.
14. Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schmolzer R. et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity // *Nat. Biotechnol.* — 2010. — 28(5). — 436-440.
15. Bouman C., Kellum J.A., Levin N. Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conference, 2002; National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — 39[Suppl. 1]. — 1-266.
16. Bucaloiu I.D., Kirchner H.L., Norfolk E.R. et al. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury // *Kidney Int.* — 2012. — 81(5). — 477-485.
17. Case J., Khan S., Khalid R., Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit // *Crit. Care Res. Pract.* — 2013. — 479730. — doi: 10.1155/2013/479730. Epub 2013 Mar 21.
18. Casaer M.P., Mesotten D., Schetz M.R. Bench-to-bedside review: metabolism and nutrition // *Crit. Care.* — 2008. — 12(4). — 222.
19. Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers // *Annals of Surgery.* — 2012. — 256(1). — 18-24.
20. Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Kidney Int.* — 2012. — 81(5). — 442-448.
21. Cogliati A.A., Vellutini R., Nardini A. et al. Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: a randomized clinical study // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2007. — 21. — 847-85.
22. Conti M., Moutereau S., Zater M. et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2006. — 44(3). — 288-291.
23. Chertow G.M., Burdick E., Honour M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — 16. — 3365-3370.
24. Edelstein C.L. Biomarkers in Kidney Disease. — Elsevier Inc., 2011.
25. Ertmer C., Rehberg S., Van Aken H. et al. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* — 2009. — 23. — 193-212.
26. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — 17(Suppl. 7). — 63-71.
27. Fiaccadori E., Regolisti G., Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities // *NDT Plus.* — 2010. — 3(1). — 1-7.
28. Fiaccadori E., Regolisti G., Maggiore U. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2013. — 16(2). — 217-224.
29. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease // *Kidney Int.* — 2008. — 73(4). — 391-398.
30. Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S., Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — 142. — 510-524.
31. Fuiano G., Mazza G., Comi N. et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — 35(3). — 448-457.
32. Geus H., Betjes M., Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges // *Clin. Kidney J.* — 2012. — 5(2). — 102-108.
33. Giampietri C., Starace D., Petrangaro S., Filippini A., Zuparo E. Necroptosis: Molecular signalling and translational Implications // *Int. J. Cell. Biol.* — 2014. — 490275.
34. Gibney N.I., Hoste E., Burdmann E.A. et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — 3(3). — 876-880.
35. Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A. Serum cystatin C may diagnose rather than predict acute kidney injury // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — 59(4). — 582.
36. Haase N., Perner A., Hennings L.I. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // *BMJ.* — 2013. — 346. — f839.
37. Hirschberg R.I., Kopple J., Lipsett P. et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure // *Kidney Int.* — 1999. — 55(6). — 2423-2432.
38. Ho K.M., Power B.M. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury // *Anaesthesia.* — 2010. — 65(3). — 283-293.
39. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D.C., De Bacquer D., Kellum J.A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis // *Crit. Care.* — 2006. — 10(3). — R73.
40. Jones J., Holmen J., De Grauw J. et al. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — 60(3). — 402-408.

41. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Fan D. et al. Community-based incidence of acute renal failure // *Kidney Int.* — 2007. — 72. — 208-212.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int.* — 2012. — Issue 1 Suppl. — 1-126.
43. Korkeila M., Ruokonen E., Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care // *Intensive Care Med.* — 2000. — 26. — 1824-1831.
44. Lewington A.J.P., Cerdá J., Mehta R.L. Raising awareness of Acute Kidney Injury: A global perspective of a silent killer // *Kidney Int.* — 2013. — 84(3). — 457-467.
45. Liano F., Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group // *Kidney Int.* — 1996. — 50. — 811-818.
46. Lim W., Cook D.J., Crowther M.A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — 15. — 3192-3206.
47. Lobo D.N., Stanga Z., Aloysius M.M. et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers // *Critical Care Medicine.* — 2010. — 38(2). — 464-470.
48. Lopez-Gomez J.M., Rivera F. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — 3(3). — 674-681.
49. Macedo E., Bouchard J., Soroko S.H. et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients // *Crit. Care.* — 2010. — 14(3). — R82.
50. Mammen C., Al Abbas A., Skippen P. et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — 59(4). — 523-530.
51. Mårtensson J., Martling C.R., Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability // *Br. J. Anaesth.* — 2012. — 109(6). — 843-850.
52. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., Molitoris B.A., Ronco C., Warnock D.G., Levin A. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.* — 2007. — 11(2). — R31.
53. Murugan R., Kellum J.A. // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2011. — 7. — 209-217.
54. Noto A., Cibecchini F., Fanos V. et al. NGAL and metabolomics: the single biomarker to reveal the metabolome alterations in kidney injury // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — id 612032.
55. Palevsky P.M., Zhang J.H., O'Connor T.Z. et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359. — 7-20.
56. Patel K., King C.A., Jovin I.S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention // *Cardiovasc. Revasc. Med.* — 2011. — 12. — 90-93.
57. Palevsky P.M., Liu K.D., Brophy P.D., Chawla L.S., Parikh C.R., Thakar C.V., Tolwani A.J., Waikar S.S., Weisbord S.D. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Am. J. Kidney Dis.* — 2013. — 61(5). — 649-672.
58. Peng F., Su J., Lin J., Niu W. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system-blocking agents on the risk of contrast-induced acute kidney injury: a prospective study and meta-analysis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2015. — 65(3). — 262-268.
59. Piccini P., Cruz D.N., Gramaticopolo S., Garzotto F., Dal Santo M., Aneloni G. et al. NE FROINT investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT) // *Minerva Anestesiol.* — 2011. — 77. — 1072-1083.
60. Rivera F., Lopez-Gomez J.M., Perez-Garcia R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain // *Kidney Int.* — 2004. — 66(3). — 898-904.
61. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R.J. Cardiorenal syndrome // *Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — 52(19). — 1527-1539.
62. Rosenzweig B., Pinthus J.H., Kleinmann N. et al. The relative contribution of urine extravasation to elevate plasma creatinine levels in acute unilateral ureteral obstruction // *Can. Urol. Assoc. J.* — 2015. — 9(7-8). — 428-433.
63. Salvadori M., Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations // *World J. Nephrol.* — 2013. — 2(3). — 56-76.
64. Scheinkestel C.D., Kar L., Marshall K. et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy // *Nutrition.* — 2003. — 19(11-12). — 909-916.
65. Shamir M.Y., Kaplan L., Marans R.S. et al. Urine flow is a novel hemodynamic monitoring tool for the detection of hypovolemia // *Anesth. Analg.* — 2011. — 112(3). — 593-596.
66. Slocum J.L., Heung M., Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? // *Transpl. Res.* — 2012. — 159(4). — 277-289.
67. Sward K., Valsson F., Odencrants P. et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial // *Crit. Care Med.* — 2004. — 32. — 1310-1315.
68. Tagawa M., Ogata A., Hamano T. Pre- and/or Intra-Operative Prescription of Diuretics, but Not Renin-Angiotensin-System Inhibitors, Is Significantly Associated with Acute Kidney Injury after Non-Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. — *PLoS One*, 2015, Jul 6. — 10(7). — e0132507. — doi: 10.1371.
69. Tesch G.H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective // *Nephrology (Carlton).* — 2010. — 15(6). — 609-616.
70. Thakar C.V., Christianson A., Almenoff P. et al. Degree of acute kidney injury before dialysis initiation and hospital mortality in critically ill patients // *Int. J. Nephrol.* — 2013. — 827459.
71. Umrudhin Z., Moe K., Superdock K. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy // *J. Nephrol.* — 2012. — 25(5). — doi: 10.5301/jn.5000059.
72. Wiedermann C.J. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis // *BMC Emerg. Med.* — 2008. — 8. — 1-8.
73. Wu V.C., Wu C.H., Huang T.M. et al. Long-Term risk of coronary events after AKI // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 6 February 2014. — doi: 10.1681/ASN.2013060610.
74. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — 3(3). — 844-861.
75. Waikar S.S., Bonventre J.V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — 20(3). — 672-679.
76. Wu P.C., Wu C.J., Lin C.J. et al. Long-term risk of upper gastrointestinal hemorrhage after advanced AKI // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2015. — 10(3). — 353-362.
77. Yang R.L., Wang X.T., Liu D.W., Liu S.B. Energy and oxygen metabolism disorder during septic acute kidney injury // *Kidney Blood Press Res.* — 2014. — 39(4). — 240-251.
78. Zeng X., McMahon G.M., Bates D.W., Waikar S.S. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2014. — 9(1). — 12-20.
79. Zhang Z., Lu B., Sheng X. et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* — 2011. — 58(3). — 356-365.

Часть иллюстративных материалов заимствована из: Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. — М.: МИА, 2015, с разрешения издательства «Медицинское информационное агентство», г. Москва (Россия)

Материал публикуется с разрешения авторов и редакции журнала «Нефрология». Впервые опубликовано в журнале «Нефрология». — 2016. — 20(2). — 86-100 ■

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

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

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.

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

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

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.

DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76540

Резюме рекомендаций
**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
KDOQI ДЛЯ ОЦЕНКИ АДЕКВАТНОСТИ ГЕМОДИАЛИЗА:
ДОПОЛНЕНИЕ 2015 ГОДА**

Guideline Summary
**KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR HEMODIALYSIS
ADEQUACY: 2015 UPDATE**

Библиографические источники:

National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update // Am. J. Kidney Dis. 2015 Nov; 66(5): 884-930. [225 references] PubMed External Web Site Policy

<http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=50006&osrc=12>

Рекомендации**Основные рекомендации**

Определения качества доказательств (A-D) и силы рекомендаций (1, 2), а также дополнительные рассуждения приведены в конце раздела «Основные рекомендации».

Рекомендация 1. Сроки начала гемодиализа

Пациенты с 4-й стадией хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²), включая тех, кто неизбежно нуждается в диализной помощи при первичном обследовании, должны быть проинформированы о почечной недостаточности и вариантах ее лечения, в том числе о трансплантации почки, перитонеальном диализе, гемодиализе в домашних условиях или в диализном центре и о консервативном лечении. Члены семьи и ухаживающий персонал также должны быть осведомлены о возможных вариантах лечения почечной недостаточности. (Не оценивается)

Решение о начале диализа у пациентов, сделавших такой выбор, должно быть основано в первую очередь на оценке признаков и/или симптомов, связанных с уремией, данных о белково-энергетических потерях, а также возможности безопасно скорректировать метаболические нарушения и/или перегрузку объемом с помощью медикаментозной терапии, а не на определении функции почек при отсутствии таких признаков и симптомов. (Не оценивается)

Bibliographic Source(s)

National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis. 2015 Nov; 66(5): 884-930. [225 references] PubMed External Web Site Policy

<http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=50006&osrc=12>

Recommendations**Major Recommendations**

Definitions for the quality of evidence (A-D) and the strength of recommendations (1, 2) as well as additional considerations, are provided at the end of the «Major Recommendations» field.

Guideline 1. Timing of Hemodialysis Initiation

Patients who reach chronic kidney disease stage 4 (glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m²), including those who have imminent need for maintenance dialysis at the time of initial assessment, should receive education about kidney failure and options for its treatment, including kidney transplantation, peritoneal dialysis, hemodialysis in the home or in-center, and conservative treatment. Patients' family members and caregivers also should be educated about treatment choices for kidney failure. (Not Graded)

The decision to initiate maintenance dialysis in patients who choose to do so should be based primarily upon an assessment of signs and/or symptoms associated with uremia, evidence of protein-energy wasting, and the ability to safely manage metabolic abnormalities and/or volume overload with medical therapy rather than on a specific level of kidney function in the absence of such signs and symptoms. (Not Graded)

Рекомендация 2. Частый и долговременный гемодиализ

Частый гемодиализ в центре

Рабочая группа предполагает, что пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек предложат частые короткие сеансы гемодиализа в центре как альтернативу обычному, три раза в неделю, гемодиализу в центре после определения индивидуальных предпочтений пациента, ожидаемого качества жизни и физиологических преимуществ, а также рисков такого лечения. (2C)

Рабочая группа рекомендует информировать пациентов, рассматривающих частые короткие сессии гемодиализа в центре, о рисках этой терапии, включая возможный рост количества процедур по созданию сосудистых доступов (1B) и склонность к гипотонии во время диализа. (1C)

Длительный домашний гемодиализ

Рассматривайте как опцию домашний длительный гемодиализ (6–8 часов, от 3 до 6 ночей в неделю) у пациентов с терминальной стадией болезни почек, предпочитающих такую терапию с точки зрения образа жизни (не оценивается).

Рабочая группа рекомендует информировать пациентов, рассматривающих длительный домашний гемодиализ, о рисках такой терапии, в том числе о возможном росте осложнений сосудистого доступа, потенциальном увеличении бремени для ухаживающих за больным и ускоренном снижении остаточной функции почек. (1C)

Беременность

Во время беременности женщины с терминальной стадией заболевания почек должны получать длительный частый гемодиализ либо в центре, либо дома, в зависимости от удобства. (Не оценивается)

Рекомендация 3. Оценка эффективности диализа: кинетика мочевины

Рабочая группа рекомендует целевой Kt/V (spKt/V) выше 1,4 на один сеанс гемодиализа у пациентов, получающих лечение трижды в неделю, с минимальным полученным spKt/V от 1,2. (1B)

У пациентов с существенной остаточной нативной функцией почек (ОФП) доза гемодиализа может быть уменьшена при условии периодических измерений ОФП во избежание неадекватного диализа. (Не оценивается)

При графиках гемодиализа, отличных от «трижды в неделю», рабочая группа предлагает целевой стандарт Kt/V от 2,3 объема в неделю с минимальной полученной дозой от 2,1 на основе расчета, который включает оценку ультрафильтрации и остаточной функции почек. (Не оценивается)

Рекомендация 4. Контроль объема и артериального давления: время диализа и скорость ультрафильтрации

Рабочая группа рекомендует пациентам с низкой остаточной функцией почек (< 2 мл/мин), получающим гемодиализ трижды в неделю, назначать минимальную длительность каждого сеанса 3 часа. (1D) Рассматривайте

Guideline 2. Frequent and Long Duration Hemodialysis

In-center Frequent Hemodialysis

The Work Group suggests that patients with end-stage kidney disease be offered in-center short frequent hemodialysis as an alternative to conventional in-center thrice weekly hemodialysis after considering individual patient preferences, the potential quality of life and physiological benefits, and the risks of these therapies. (2C)

The Work Group recommends that patients considering in-center short frequent hemodialysis be informed about the risks of this therapy, including a possible increase in vascular access procedures (1B) and the potential for hypotension during dialysis. (1C)

Home Long Hemodialysis

Consider home long hemodialysis (6–8 hours, 3 to 6 nights per week) for patients with end-stage kidney disease who prefer this therapy for lifestyle considerations. (Not Graded)

The Work Group recommends that patients considering home long frequent hemodialysis be informed about the risks of this therapy, including possible increase in vascular access complications, potential for increased caregiver burden, and accelerated decline in residual kidney function. (1C)

Pregnancy

During pregnancy, women with end-stage kidney disease should receive long frequent hemodialysis either in-center or at home, depending on convenience. (Not Graded)

Guideline 3. Measurement of Dialysis: Urea Kinetics

The Work Group recommends a target single pool Kt/V (spKt/V) of 1.4 per hemodialysis session for patients treated thrice weekly, with a minimum delivered spKt/V of 1.2. (1B)

In patients with significant residual native kidney function (Kru), the dose of hemodialysis may be reduced provided Kru is measured periodically to avoid inadequate dialysis. (Not Graded)

For hemodialysis schedules other than thrice weekly, the Work Group suggests a target standard Kt/V of 2.3 volumes per week with a minimum delivered dose of 2.1 using a method of calculation that includes the contributions of ultrafiltration and residual kidney function. (Not Graded)

Guideline 4. Volume and Blood Pressure Control: Treatment Time and Ultrafiltration Rate

The Work Group recommends that patients with low residual kidney function (< 2 mL/min) undergoing thrice weekly hemodialysis be prescribed a bare minimum of 3 hours per session. (1D) Consider

возможность дополнительных сеансов гемодиализа или более длительное время процедуры у пациентов с большим набором веса, высокими уровнями ультрафильтрации, плохо контролируемым артериальным давлением, трудностями в достижении сухого веса или с плохим метаболическим контролем (например, гиперфосфатемия, метаболический ацидоз и/или гиперкалиемия). (Не оценивается)

Рабочая группа рекомендует как сокращение потребления натрия с пищей, так и адекватное удаление натрия/воды с гемодиализом для контроля гипертензии, гипervолемии и гипертрофии левого желудочка. (1B)

Определяйте скорость ультрафильтрации во время каждого сеанса гемодиализа, что позволит достигнуть оптимального баланса между эуволемией (нормальный объем крови в организме), адекватным контролем артериального давления и клиренсом растворенных веществ, минимизируя при этом нестабильность гемодинамики и интрадиализную симптоматику. (Не оценивается)

additional hemodialysis sessions or longer hemodialysis treatment times for patients with large weight gains, high ultrafiltration rates, poorly controlled blood pressure, difficulty achieving dry weight, or poor metabolic control (such as hyperphosphatemia, metabolic acidosis, and/or hyperkalemia). (Not Graded)

The Work Group recommends both reducing dietary sodium intake as well as adequate sodium/water removal with hemodialysis to manage hypertension, hypervolemia, and left ventricular hypertrophy. (1B)

Prescribe an ultrafiltration rate for each hemodialysis session that allows for an optimal balance among achieving euvolemia, adequate blood pressure control and solute clearance, while minimizing hemodynamic instability and intradialytic symptoms. (Not Graded)

Градация силы рекомендации

Сила*	Подразумеваемое		
	Пациенты	Врачи	Стратегия
Уровень 1 (сильная рекомендация): «Рабочая группа рекомендует»	Большинство людей в вашей ситуации предпочитают рекомендуемые действия и лишь небольшая часть — нет	Большинство пациентов должны придерживаться рекомендуемой тактики	Эта рекомендация может быть принята в качестве установки в большинстве ситуаций
Уровень 2 (условная рекомендация/предположение): «Рабочая группа предполагает»	Большинство людей в вашей ситуации предпочитают рекомендуемые действия, но многие — нет	Различные варианты будут подходить для разных пациентов. Каждому пациенту нужна помощь в принятии решения о тактике лечения в соответствии с ее или его ценностями и предпочтениями	Эта рекомендация, скорее всего, вызовет значительные дискуссии, и потребуются участие заинтересованных сторон, прежде чем стратегия будет определена

Примечание: * — дополнительная категория «Не оценивается» была использована, как правило, чтобы давать указания на основании общих принципов, или в ситуациях, когда невозможно адекватно использовать доказательства. Наиболее распространенные примеры включают рекомендации относительно интервалов мониторинга, консультирования и направления к другим клиническим специалистам. Неоцененные рекомендации, как правило, записываются в виде простых декларативных заявлений, но не предназначены для интерпретирования как более сильные, чем рекомендации уровня 1 или 2.

Grade for Strength of Recommendation

Grade*	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1 (strong recommendation): «The Work Group Recommends»	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not	Most patients should receive the recommended course of action	The recommendation can be adopted as policy in most situations
Level 2 (conditional recommendation/suggestion): «The Work Group Suggests»	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined

Note: * — the additional category «Not Graded» was used, typically to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence. The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical specialists. The ungraded recommendations are generally written as simple declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Level 1 or 2 recommendations.

Рекомендация 5. Гемодиализные мембраны

Рабочая группа рекомендует использовать биосовместимые высоко- или низкопоточные гемодиализные мембраны для интермиттирующего гемодиализа. (1B)

Определения

Оценка качества доказательств

А. Высокое качество доказательств. Рабочая группа уверена в том, что истинный эффект близок к оценке.

В. Среднее качество доказательств. Истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но существует вероятность того, что он будет существенно отличаться.

С. Низкое качество доказательств. Истинный эффект может существенно отличаться от оцениваемого.

Д. Очень низкое качество доказательств. Оценка эффекта очень неопределенная и часто будет далека от истины. ■

Guideline 5. Hemodialysis Membranes

The Work Group recommends the use of biocompatible, either high or low flux hemodialysis membranes for intermittent hemodialysis. (1B)

Definitions

Grade for Quality of Evidence

А. High quality of evidence. The Work Group is confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

В. Moderate quality of evidence. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

С. Low quality of evidence. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Д. Very low quality of evidence. The estimate of effect is very uncertain and often will be far from the truth. ■

*Перевод: к.м.н. М.Д. Иванова
Консультант: ассистент кафедры нефрологии
НМАПО имени П.Л. Шупика И.Л. Кучма*

УДК 616-092.12-61
DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76541



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

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ПОЧЕК

Резюме. При различных нарушениях функционирования почек наблюдается изменение системы гемостаза, что может проявляться в виде тромбозов или кровотечений. В этих процессах принимают участие эндотелий сосудов, тромбоциты, плазменные белки систем свертывания и противосвертывания. Для коррекции нарушений гемостаза у уремических пациентов при гиперкоагуляции применяется антитромботическая терапия (антикоагулянты, антиагреганты), а при кровотечениях — десмопрессин, криопреципитат, конъюгированные эстрогены, рекомбинантный эритропоэтин человека, трансфузия эритроцитов. Рекомендуется алгоритм исследования системы гемостаза, при использовании которого возможно адекватно назначить терапию в зависимости от тромбоземболических или геморрагических осложнений.

Ключевые слова: гемостаз, нарушение функции почек, тромбоциты, коагуляционный каскад, антикоагулянты, антиагреганты, терапия уремических кровотечений, антитромботическая терапия у уремических пациентов, алгоритм исследования системы гемостаза.

Несмотря на достижения нефрологии последних лет, проблема стабилизации или замедления прогрессирования заболеваний почек остается до конца нерешенной. По современным статистическим медицинским данным, заболевания почек встречаются у 7–10 % взрослого населения во многих странах мира и сопровождаются высокой инвалидностью. Как известно, почки выполняют различные функции в организме человека, основными из которых являются экскреторная (выведение из организма внеклеточной жидкости, конечных продуктов метаболизма, в том числе лекарственных препаратов (ЛП)), инкреторная (синтез биологически активных веществ и ферментов), гомеостатическая (постоянство осмотического давления, объема жидкостей, их ионного состава, удаление органических кислот, нейтрализация ионов водорода, регуляция выделения гидрокарбоната и др.).

В настоящее время получены экспериментальные и клинические данные, которые показывают, что одним из важных механизмов патогенеза при функционировании почек могут быть нарушения в системе свертывания крови (гемостаза) как местно в почках, так и с захватом микроциркуляторного русла

других органов. Наиболее выраженные изменения в системе гемостаза при нарушении функциональной способности почек отмечаются при смешанной форме хронического гломерулонефрита (ГН), нефротическом синдроме (НС), геморрагической лихорадке с почечным синдромом, гематурическом варианте хронического нефрита, нефропатии беременных, волчаночном нефрите, липоидном нефрозе, остром гломерулонефрите. Доказано, что нарушение системы гемостаза является одним из основных патологических явлений, сопутствующих хронической болезни почек (ХБП) [1]. Важной задачей на данный момент для специалистов в области нефрологии и урологии, а также врачей других специальностей является понимание функционирования системы ге-

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

© Мельник А.А., 2016
© «Почки», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

вают действие брадикинина, гистамина, ангиотензина на сосудистую стенку, что способствует выбросу из эндотелия сосудов активаторов фибринолиза.

Таким образом, осуществление нормального гемостаза требует участия тромбоцитарного и плазменного звеньев свертывающей системы, а также фибринолитической системы.

Современные представления о системе свертывания крови

До конца 80-х годов XX века в активации свертывания крови выделяли два пути: внешний, инициатором которого является тканевой фактор (ТФ),

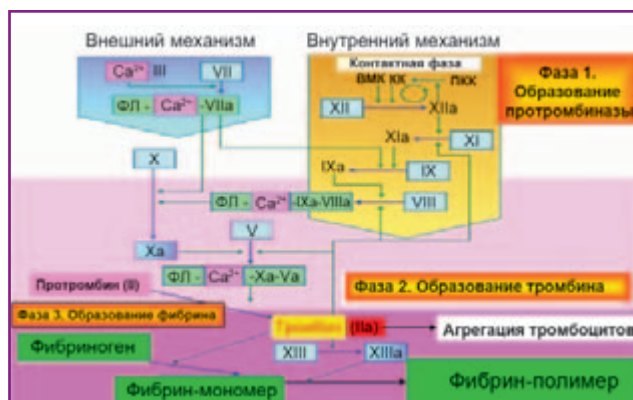


Рисунок 3. Классическая схема плазменного коагуляционного гемостаза

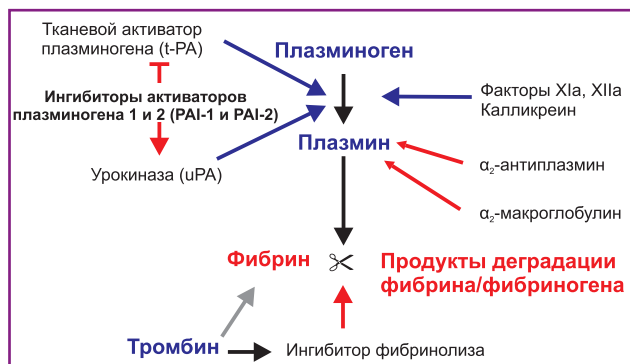


Рисунок 4. Схема фибринолиза (расщепление фибрина под действием плазмينا)



Рисунок 5. Современная схема реакций свертывания крови

содержащийся в стенке сосуда, и внутренний, все компоненты которого присутствуют в плазме, а инициатором является контактная активация фактора XII. Это деление соответствовало данным о влиянии дефицита того или иного фактора свертывания на скорость образования фибрина в одном из двух скрининговых тестов — активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ) или протромбиновом времени (ПВ). Основным недостатком такого деления являлось то, что оно не позволяло объяснить, почему дефицит фактора XII не связан с повышенной кровоточивостью, а дефицит стоящих ниже в каскаде свертывания факторов VIII и IX (гемофилия А или В) проявляется в виде тяжелых геморрагий.

Объяснить это противоречие удалось благодаря исследованиям, выполненным в 90-х годах прошлого века, результаты которых привели к существенной модификации классической схемы реакций активации свертывания крови. Во-первых, было установлено, что комплекс ТФ-фактор VIIa — теназа внешнего пути активирует не только фактор X, но и фактор IX. Во-вторых, было доказано, что теназа внутреннего пути — комплекс факторов VIIIa и IXa в присутствии фосфолипидов активирует фактор X со скоростью в 50–100 раз большей, чем теназа внешнего пути. В-третьих, было показано, что фактор XI активируется под действием не фактора XIIa, как предполагалось в классической схеме реакций, а тромбином при участии гликопротеина Ib тромбоцитов [3]. Эти данные послужили основанием для внесения существенных модификаций в схему реакций активации свертывания крови (рис. 5).

Пусковой реакцией является связывание ТФ с фактором VII (рис. 6), который вместе с ионами кальция и фосфолипидами способствует превращению неактивного фактора VII в активную форму VIIa (рис. 7). Этот комплекс активирует факторы IX и X. Образующийся фактор Xa обеспечивает начальную генерацию тромбина, который активирует тромбоциты и часть факторов V и VIII. Фактор VIIIa формирует на поверхности активированных тромбоцитов комплекс с фактором IXa — теназу внутреннего пути, которая значительно повышает скорость образования фактора Xa и тромбина. Тромбин далее усиливает свое образование, активируя факторы V, VIII и XI.

Тромбин

Очень важные для понимания физиологии гемостаза данные были получены при исследовании динамики образования тромбина. Оказалось, что в начальном периоде активации свертывания крови тромбин образуется с относительно низкой скоростью, затем в процессе наступает так называемый «перелом», в результате чего его скорость резко возрастает. При этом в образовании тромбина выделяют две фазы — инициации и распространения («тромбиновой вспышки»). Причем эти фазы обеспечиваются разными факторами и регулируются разными ингибиторами. Фаза инициации обеспечивается

да скорость клубочковой фильтрации снижается до уровня < 75 мл/мин/1,73 м²) [9–11]. На ранних стадиях хронической болезни почек риск возникновения тромбоза связан с альбуминурией [12]. У пациентов с почечной недостаточностью клинический тромбоз может проявляться как тромбоз глубоких вен, тромбоз в правом предсердии, в склерозированных артериях, при остром коронарном синдроме, цереброваскулярных заболеваниях и др. [6].

Клинические проявления тромбоза у больных с почечной недостаточностью:

- тромбоз глубоких вен;
- тромбоз центральной вены;
- тромбоз правого предсердия;
- острый коронарный синдром;
- окклюзия периферических артерий;
- цереброваскулярные заболевания;
- тромбоз сосудистого доступа.

Коагуляционный каскад

Принцип каскадного усиления основан на том, что каждый предыдущий компонент системы свертывания активирует несколько последующих. Под термином «каскад», или «водопад», в системе свертывания крови имеется в виду следующее:

— множественные шаги каскада усиливают сигнал первого стимула;

— каскад увеличивает эффективность процесса свертывания;

— благодаря большому количеству активных протеаз вблизи места повреждения сгусток образуется быстрее.

Пациенты с ХБП имеют повышенную концентрацию фибриногена, что связано с увеличением уровней провоспалительных маркеров, С-реактивного белка и интерлейкина-6 [13, 14]. Более того, в плазме у больных с почечной недостаточностью возрастают уровни ТФ, концентрации факторов свертывания XIIa, VIIa, активированного протеина С и комплекса «тромбин — антитромбин» (ТАТ), а с другой стороны, снижается активность АТ III [15–18]. Клинически важная система, которая может быть вовлечена в гиперкоагуляцию, — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, так как ее активация связана с возрастанием концентрации фибриногена, D-димера и ингибитора активатора плазминогена (РАИ-1) [19]. Повышенный риск развития тромбоза у пациентов с почечной недостаточностью связан со следующими изменениями в коагуляционном каскаде (рис. 9):

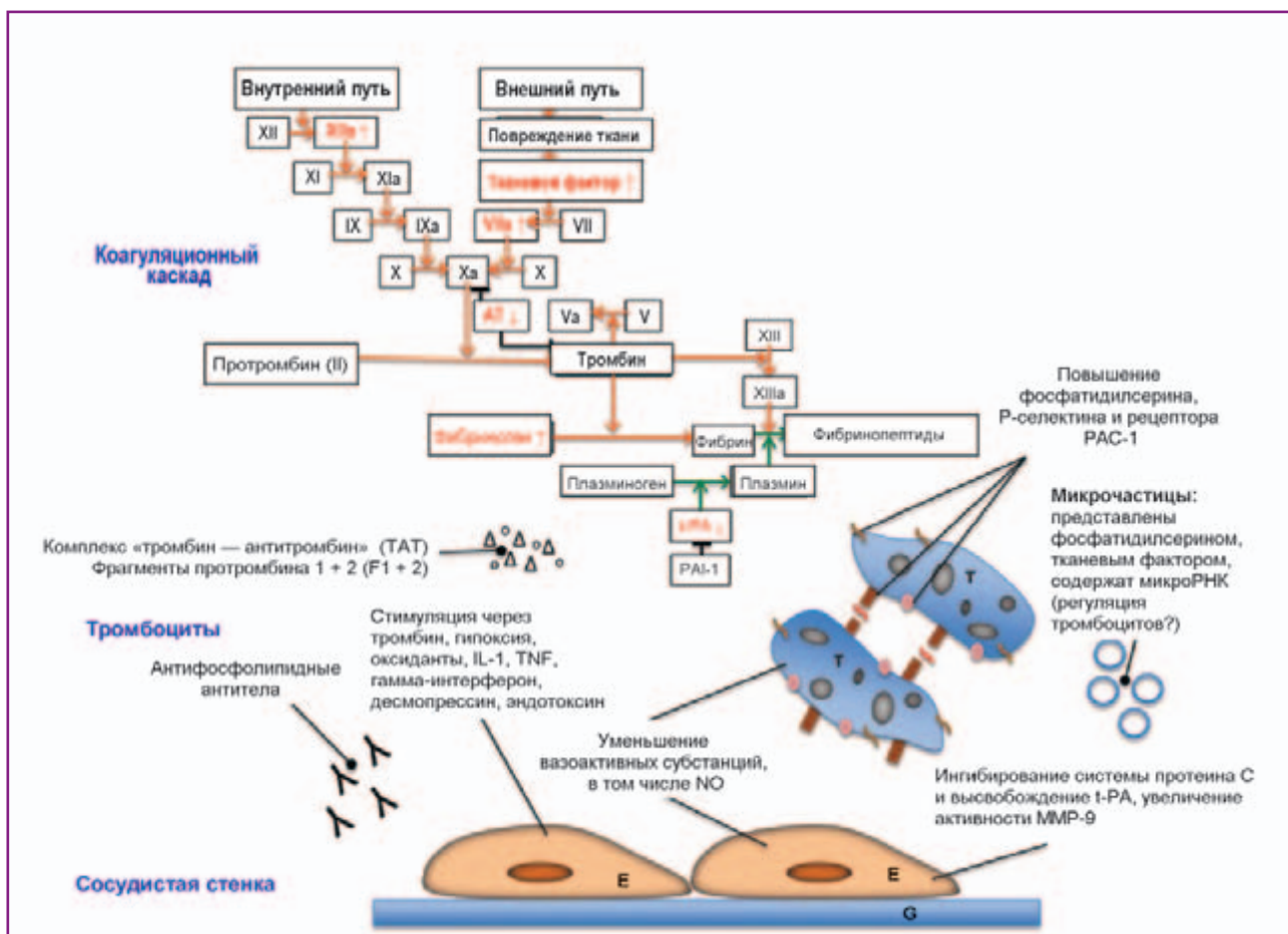


Рисунок 9. Факторы, связанные с повышенным риском развития тромбоза у пациентов с почечной недостаточностью

- увеличение уровней фибриногена, ТФ, факторов XIIa, VIIa, D-димеров, протромбинового фрагмента 1 + 2 (F1 + 2);
- активирование комплекса протеина С, ТАТ;
- снижение активности АТ III.

Тромбоциты

Повышенная агрегация тромбоцитов отмечается у пациентов на перитонеальном диализе (связано с гипоальбуминемией) и у уремических пациентов (снижение уровней L-аргинина и оксида азота (NO)) [20–22]. У больных с почечной недостаточностью фиксируются повышенные уровни фосфатидилсерина на поверхности тромбоцитов за счет активации каспазы-3. Связанный фосфатидилсерин активирует фактор V, что способствует активации фактора X, приводящей к образованию тромбина и формированию тромба [23]. Тромбоциты уремических пациентов содержат повышенные уровни P-селектина, а также рецептор фибриногена PAC-1, в результате чего образуются агрегаты тромбоциты/лейкоциты. Это приводит к увеличению реактивности тромбоцитов и образованию свободных радикалов кислорода.

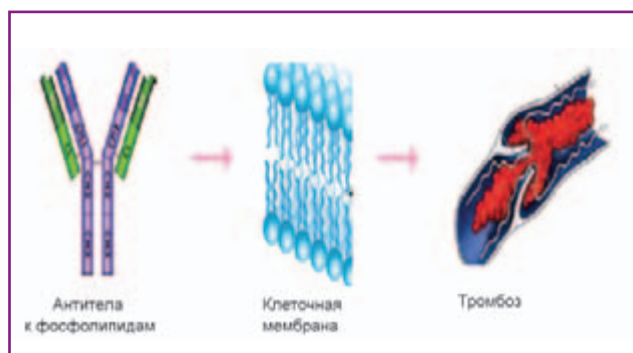


Рисунок 10. Взаимодействие антифосфолипидных антител с фосфолипидами мембраны клеток

Антифосфолипидные антитела

Мишенями антифосфолипидных антител при антифосфолипидном синдроме (АФС) являются кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтноамин, фосфатидиловая кислота, фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, а также белковые компоненты — β_2 -гликопротеин, аннексин V, протромбин (рис. 10).

Антифосфолипидные антитела, в основном антикардиолипидные антитела класса IgG и волчаночный антикоагулянт, обнаружены у многих пациентов, находящихся на гемодиализе [24–26]. Они могут являться фактором тромбоза, особенно тромбоза сосудистого доступа, однако их значение у больных с почечной недостаточностью не ясно до сих пор. Более того, отмечено увеличение антител к протеину С и S у пациентов с тромбозом сосудистого доступа [27]. При АФС проявляется тромбоз почечных артерий, инфаркты почек. АФС-нефропатия — вариант ишемической нефропатии, обусловленный нарушением внутрипочечной микроциркуляции, в основе которого лежит тромботическое поражение клубочков и внегломерулярных сосудов, приводящее к развитию ишемии почек и прогрессированию почечной недостаточности из-за нарастающего нефросклероза. Поражение почек при АФС связано главным образом с внутривенным микротромбозом и определяется как почечная тромботическая микроангиопатия (рис. 11).

При АФС-нефропатии могут развиваться тромбозы сосудов любого калибра — от самых мелких до крупных, поэтому клиническая картина может быть разной — от острого повреждения почек до медленно прогрессирующей ХБП. Морфологическими признаками АФС-нефропатии являются тромбы в клубочках, в приносящей артериоле, изменения меди сосудов типа «луковичной шелухи», двухконтурность базальной мембраны клубочков, артериолосклероз, интерстициальный фиброз.



Рисунок 11. Проявление антифосфолипидного синдрома в виде инфаркта почки

Эндотелий

Эндотелий имеет важное значение для системы гемостаза и отвечает за секрецию факторов, модулирующих каскад свертывания (PAI-1, фактор Виллебранда). Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, окислительного стресса, в воспалительных реакциях, продуцирует эндотелиальные микрочастицы [28]. Клетки эндотелия теряют свои антитромбогенные свойства при воздействии на него тромбина, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, γ -интерферона, эндотоксинов, под влиянием гипоксии или окислителей. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности повреждение эндотелиальных клеток приводит к расстройству системы гемостаза. Роль посредника между дисфункцией почек и эндотелиальным повреждением клеток принадлежит гомоцистеину. В этом случае происходит тромбомодулинзависимая активация протеина C, что приводит к перманентной активации тромбина с последующим образованием фибрина и препятствует эндотелиальному высвобождению t-PA, способствующему фибринолизу. Гипергомоцистеинемия препятствует субэндотелиальной пролиферации клеток через металлопротеиназы. Это приводит к активации матриксной металлопротеиназы-9, а повышенный уровень PAI-1 является маркером, подтверждающим активацию эндотелиальных клеток. Необходимо отметить, что высокая концентрация в плазме крови фибриногена, D-димера, ТАТ, фактора свертывания крови VII, фактора Виллебранда, тромбомодулина и PAI-1 может указывать на повреждение клеток эндотелия и тромбофилическое состояние у больных уремией.

Атеросклероз

Непосредственно сам атеросклероз связан с повышенным риском развития венозного тромбоза у пациентов с почечной недостаточностью [29]. Причиной этого феномена могут быть такие факторы риска, как артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и дислипидемия. Кроме того, у пациентов с почечной недостаточностью тромбоциты и коагуляционная система могут быть активированы в атеросклеротических сосудах, что способствует венозному тромбозу в различных сегментах сосудов. В одном из популяционных исследований показано, что 26 % пациентов с венозным тромбозом имели в анамнезе атеросклероз. Микроальбуминурия также связана с развитием венозного тромбоза, так как она отражает тяжесть повреждения эндотелия, который, в свою очередь, способствует тромбозу [31].

Микрочастицы

Микрочастицы — это субстанции, которые были открыты недавно. Они обладают мощными прокоагулянтными свойствами и играют важную роль в коагуляционных процессах [32]. Микрочастицы

образуются из мембран многих клеток, включая эндотелиальные клетки, тромбоциты, а также моноциты/макрофаги [28]. Микрочастицы являются результатом активации клеток при воспалительных процессах, однако это происходит также и во время физиологических процессов (например, при дифференциации клеток и старении). Повышенные уровни микрочастиц были описаны при состояниях, связанных с гиперкоагуляцией (хроническая почечная недостаточность, рак). Их прокоагулянтный эффект состоит в том, что фосфатидилсерин способствует превращению протромбина в тромбин, а также наличию ТФ на их поверхности [33–35]. Кроме мембраносвязанного ТФ, микрочастицы выделяют растворимую форму ТФ, которая в дальнейшем приводит к тромбообразованию. Микрочастицы влияют на свертываемость через другой механизм, который был недавно открыт, — miRNAs (miRNAs). MiRNA — это маленькие некодирующие однонитиевые РНК, которые модулируют экспрессию гена-мишени путем посттранскрипционной модуляции и экспрессируются большинством клеток. Связь между miRNA и свертывающей системой до сих пор не вполне понятна. Однако некоторые имеющиеся данные позволяют сделать вывод о связи miRNA с функцией тромбоцитов, которая состоит в регуляции трансляции мРНК тромбоцитов. Экспрессия рецептора P2Y₁₂ имеет важное значение для АДФ-стимулированной активации рецептора Пб/Па и приводит к увеличению продолжительности агрегации тромбоцитов, что регулируется с помощью микроРНК [36].

Прокоагулянтное состояние при нарушении функции почек определяется изменением основных параметров системы гемостаза:

1. Увеличение фибриногена.
2. Увеличение тканевого фактора.
3. Увеличение фактора Виллебранда.
4. Увеличение фактора VIIa.
5. Увеличение фактора XIIa.
6. Увеличение активированного протеина C.
7. Увеличение ингибитора активатора плазминогена-1.
8. Уменьшение активатора ингибитора плазминогена-1.
9. Увеличение антикардиолипиновых антител.
10. Увеличение волчаночного антикоагулянта.

Гиперкоагуляция и нефротический синдром

При нефротическом синдроме очень часто развиваются изменения в свертывающей и противосвертывающей системах, результатом которых является формирование условий гиперкоагуляции крови за счет уменьшения активности антикоагулянтных и фибринолитических факторов сывороточных протеиназ и в связи с активацией кинин-калликреиновой системы. Гиперкоагуляция крови может усугубить морфологические изменения в почках (отложения фибриногена/

фибрина в клубочках, локальная внутрисосудистая коагуляция), а также вызвать дальнейшее снижение диуреза вплоть до анурии, нарастание нефротического синдрома, сосудистый тромбоз. Тромбозы при НС являются следствием нарушения функционального состояния системы гемостаза, затрагивающего практически все ее звенья и проявляющегося активацией механизмов коагуляции и снижением противосвертывающих механизмов. Это проявляется гиперагрегацией тромбоцитов в ответ на различные виды индукторов *in vitro*, значительным повышением уровня фибриногена и XIII фактора, дефицитом АТ III, который развивается у ряда больных с НС из-за массивной протеинурии, снижением фибринолитической активности крови. В этих условиях лютые факторы внешней и внутренней среды организма, способные индуцировать дополнительную внутрисосудистую активацию системы гемостаза, могут привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). К экзогенным факторам у нефрологических больных относятся бактериальные и вирусные инфекции, лечение препаратами, повышающими тромбогенный потенциал крови (например, кортикостероидами) и снижающими ее противосвертывающий потенциал, катетеризация сосудов.

Гиперкоагуляция и гломерулонефрит

Современное представление о гемостазе как важном звене иммунного ответа и воспаления подтверждается данными, полученными при изучении механизмов индукции и прогрессирования гломерулонефрита. В процессе иммунного воспаления в клубочках почки отмечается локальная активация системы гемостаза, связанная со стимулирующим влиянием цитокинов, макрофагов. Начинается микротромбообразование в почечных сосудах, морфологическим маркером которого являются депозиты фибрина и гиалиновые тромбы в клубочках почек. Установлено, что в процессе иммунного воспаления в клубочках почки отмечается локальная активация системы гемостаза, связанная со стимулирующим влиянием ряда цитокинов, продуцируемых клетками иммунной системы на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, плазменное звено коагуляции и фибринолиз. При большой силе иммунного ответа создаются предпосылки для трансформации локальной внутрисосудистой коагуляции в органе-мишени — почке в диссеминированную с развитием клинической картины ДВС-синдрома. Внутрисосудистая коагуляция крови, морфологическим маркером которой считаются депозиты фибрина и гиалиновые тромбы в клубочках почек (образование их связано с отложением фибрина и фибриногена), является одним из факторов прогрессирования ГН.

II. Гипокоагуляция (кровотечения) при повреждении почек

Кровотечения наблюдались у 40–50 % пациентов с ХБП или получавших гемодиализ [4, 37]. Исследования показывают, что риск кровотечений увеличивается в 2 раза у больных с патологией почек [5], а клинически повышенная склонность к кровотечениям проявляется разнообразными формами (желудочно-кишечное кровотечение, геморрагия сетчатки глаза, субдуральная гематома, пурпура, кровотечения из десен, гемартроз, генитальные кровотечения, петехии и др.).

Клинические проявления кровотечений у больных с почечной недостаточностью:

- желудочно-кишечные кровотечения;
- кровоизлияние в сетчатку глаза;
- субдуральные гематомы;
- гематурия;
- экхимозы;
- пурпура;
- кровотечения из десен;
- генитальные кровотечения;
- телеангиоэктазия;
- гемартроз;
- петехии.

Патофизиологический механизм кровотечений у больных с почечной недостаточностью представлен на рис. 12.

Тромбоциты

У пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности функция тромбоцитов нарушена [38]. Общеизвестно, что аномалия физиологической активности тромбоцитов у больных почечной недостаточностью состоит в нарушении функционирования альфа-гранул [39, 40]. Тромбоциты здоровых людей содержат тромбоцитарный фактор 4, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, тромбоцитарный фактор роста, фибронектин, В-тромбоглобулин, фактор Виллебранда, фибриноген, серотонин и коагуляционные факторы V и XIII. У больных уремией в альфа-гранулах повышается коэффициент аденозинтрифосфата (АТФ)/аденозиндифосфата (АДФ) и уменьшается содержание серотонина. Кроме того, одновременное высвобождение тромбина и АТФ приводит к увеличению содержания кальция и нарушению его внутриклеточного распределения. В тромбоцитах у уремических пациентов нарушен метаболизм арахидоновой кислоты и простагландинов, что приводит к нарушению синтеза и/или высвобождению тромбоксана A₂ и, как следствие, уменьшению адгезии и агрегации тромбоцитов с последующим кровотечением [41]. Кроме того, циркулирующие фрагменты фибриногена также влияют на гемостаз, так как они конкурентно связываются с гликопротеином рецептором GPIIb/IIIa тромбоцитов, уменьшая их адгезию и агрегацию [42]. Такие уремические токсины, как фенол, фенольная кислота (нарушение первичной

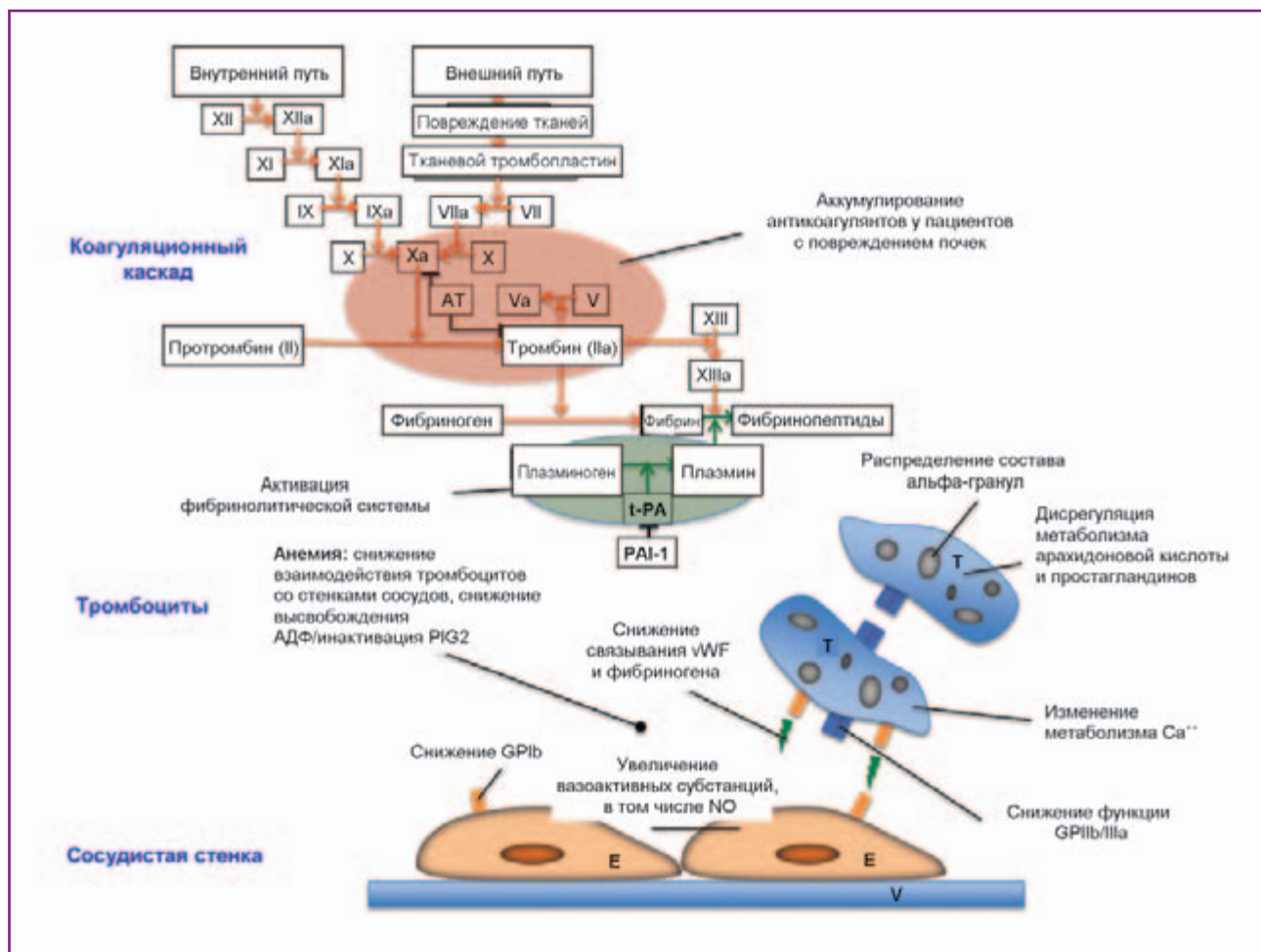


Рисунок 12. Факторы, связанные с повышенным риском кровотечений у пациентов с почечной недостаточностью

агрегации при АДФ-индукции), гуанидин-янтарная кислота (ингибирование второй волны АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов), влияют на функцию тромбоцитов [43–45]. Однако не было обнаружено корреляции между временем кровотечения и концентрацией уремических метаболитов [46]. Интересно, что сам гемодиализ может внести свой вклад в развитие кровотечения не только из-за введения гепарина, но и из-за непрерывной активации тромбоцитов мембраной диализатора [47]. Было показано, что функции тромбоцитов восстанавливаются и приводят к снижению риска кровотечения при удалении уремических токсинов [48].

Тромбоциты — сосудистая стенка

Связывание тромбоцитов со стенкой сосуда опосредуется адгезивностью фибриногена, фактора Виллебранда и гликопротеина GPIIb/IIIa [49]. Снижение количества GPIIb наблюдалось у больных уремией, что было связано с высоким протеолизом GPIIb [37, 50]. Недостаточное связывание фактора Виллебранда и фибриногена с активированными тромбоцитами у уремических пациентов может быть объяснено снижением функции ком-

плекса Пб/IIIa. Проблемы связывания происходят из-за уремических токсинов, мешающих образовать связь, что можно предотвратить диализом [51–53]. Функциональный дефект фактора Виллебранда — тромбоциты приводит к кровотечениям, а применение криопреципитата и десмопрессина позволяет это устранить [54, 55]. К тому же вазоактивное соединение NO ингибирует агрегацию тромбоцитов через образование циклического гуанозинмонофосфата или простациклина, которые модулируют сосудистый тонус, что также играет определенную роль в дефекте гемостаза при почечной недостаточности. Простациклин, оксид азота и его метаболиты повышаются в плазме больных уремией, тем самым способствуя дисфункции гемостаза и увеличению риска кровотечений [56, 57].

Анемия

Важным фактором в развитии кровотечения у больных уремией является непосредственно сама почечная анемия, которая напрямую связана с временем кровотечения [58–60]. При анемии снижается взаимодействие тромбоцитов со стенкой сосуда, высвобождение АДФ и NO. Эти данные

Таблиця 1. Патолофізіологія кровотечень у пацієнтів з почечною недостатковістю

	Дефект	Механізм
Тромбоцити	Адгезія Агрегація Секреція	Изменение метаболизма арахидиновой кислоты
		Нарушение мобилизации Ca ²⁺
		↓ АДФ, эпинефрин
		↓ GPIb, GPIIa/IIIb функции рецепторов
		Связывание фибриногена с активированными тромбоцитами
		Ингибирование в уремиической плазме (например, мочевины, гуанидин-сукцинат)
Тромбоциты — сосудистая стенка	Взаимодействие	↓ активности фактора Виллебранда
		Ингибитор в уремиической плазме
		↑ высвобождения простациклина и оксида азота
Эритроциты	Анемия	Нарушение реологии крови
		Влияние эритроцитов на тромбоциты
		Уменьшение клиренса оксида азота
Другие	Лекарственные препараты	Антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия
	Коморбидные заболевания	Дефицит железа, недостаточное питание, воспаление
	Инвазивные процедуры	Послеоперационное кровотечение

підтверджуються спостереженнями у уремічних пацієнтів (зменшалось час кровотечення при инфузії еритроцитів або еритропоєтина) [61–63]. У хворих на діалізі повинен визначатися рівень гематокриту, щоб уникнути порушень згортаності крові, з однієї сторони, і тромботических подій — з другої (табл. 1).

Применение лекарственных препаратов для коррекции нарушений системы гемостаза при заболеваниях почек

Нарушения в системе гемостаза приводят к тромбозам или кровотечениям. Для фармакотерапии этих патологических состояний используют соответствующие ЛП. К лекарственным препаратам, обладающим антитромботическими свойствами, относят антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитики, а к антигеморрагическим препаратам — прокоагулянты и антифибринолитики (рис. 13).

III. Анти тромботическая терапия у уремиических пациентов

1. Антикоагулянты. Классификация

Прямого действия. Зависимые от АТ III ингибиторы тромбина:

1. Обычный гепарин (нефракционированный, НФГ).

2. Низкомолекулярные гепарины (НМГ, фракционированные): ардепарин (нормифло); дальтепарин (фрагмин, тедельпарин); надропарин (фраксипарин); парнапарин; ревинарин (кливарин);



Рисунок 13. Использование лекарственных препаратов при тромбозах и кровоточивости

сандопарин; тинзапарин (логипарин); эноксапарин (клексан) и др.

3. Сулодексид (вессел дуэ ф).

4. Фондапаринукс (арикстра).

4. Гепариноид данапароид (ломопарин).

Независимые от АТ III:

1. Гирудин и гирудиноподобные (бивалирудин, гируген).

2. Олигопептиды (аргатробан, иногатран, ново-стан, эфегатран).

Непрямого действия:

1. Производные кумарина (варфарин).

2. Производные индандиона (фениндион).

Таблица 2. Использование лабораторного теста АЧТВ для подбора дозы нефракционированного гепарина

АЧТВ, с	Болюсное введение, ЕД	Перерыв, мин	Изменение скорости введения гепарина			Повторное определение АЧТВ
			Мл/ч	ЕД/ч	ЕД/24 ч	
Менее 50	5000	0	+3	+120	+2880	Через 6 ч
50–59	0	0	+3	+120	+2880	Через 6 ч
60–85	0	0	0	0	0	На следующее утро
86–95	0	0	–2	–80	–1920	На следующее утро
96–120	0	30	–2	–80	–1960	Через 6 ч
Более 120	0	60	–4	–160	–3840	Через 6 ч

Новые прямые пероральные антикоагулянты (антагонисты фактора II и X):

1. Дабигатран.
2. Ривароксабан.

Нефракционированный и низкомолекулярный гепарин

Как указывалось выше, факторы, обуславливающие развитие тромбоза у пациентов с почечной недостаточностью, очень многочисленны и включают в себя артериальную гипертензию, сахарный диабет, ускоренное развитие атеросклероза, гипергомоцистеинемию, воспалительный ответ (высокий уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6), нарушения гемокоагуляции, эндотелиальную и тромбоцитарную дисфункцию [64–66]. Это объясняет необходимость проведения превентивной антикоагулянтной терапии у больных из группы риска. Результаты многочисленных исследований обосновывают применение НМГ у пациентов с почечной недостаточностью не только с лечебной, но и с профилактической целью. Однако на определенном этапе без достаточной доказательной базы утвердилась точка зрения о нецелесообразности назначения НМГ и преимущественном использовании НФГ у этой категории больных. Так, в руководстве Американской коллегии торакальных врачей указывается, что НМГ имеет определенные ограничения перед НФГ у пациентов с почечной недостаточностью [67]:

- повышается риск кровотечения;
- применение НМГ относительно противопоказано после трансплантации почки из-за лекарственной интерференции;
- переменная зависимость от экскреции почками;
- отсутствие антидота;
- не взаимозаменяемы;
- сложности при измерении эффекта антикоагулянта (анти-Ха-фактор);
- нет зависимости анти-Ха-активности от клиренса креатинина.

Результаты последующих исследований по применению НМГ в терапевтических дозах у больных с почечной недостаточностью подтвердили это поло-

жение. Так, по данным метаанализа, включавшего 12 исследований (всего 4971 пациент) по применению НМГ у больных с выраженной почечной недостаточностью, было установлено, что использование терапевтических доз эноксапарина у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин по сравнению с больными с более высокими значениями скорости клубочковой фильтрации сопровождается значимым увеличением пикового уровня анти-Ха и повышенным риском больших кровотечений [68]. Это объясняется тем, что НМГ обладают разной способностью к биоаккумуляции.

Однако риск кровотечений, связанных с избыточным накоплением НМГ у больных с почечной недостаточностью, можно снизить, заменив терапевтические дозы НМГ на профилактические, то есть уменьшить дозировку (использовать 50 % от рекомендуемой дозы) [69]. В настоящее время низкомолекулярные гепарины широко используются как с лечебной, так и с профилактической целью у пациентов с нефротическим синдромом различного генеза и у больных ХБП, имеющих риск развития тромботических осложнений. Начиная антикоагулянтную терапию, необходимо учитывать, что различные НМГ имеют специфические структурные и молекулярные свойства, обусловленные способом получения препарата [70], а также фармакодинамические и фармакокинетические особенности [71], определяющие терапевтическую тактику, в первую очередь — подходы к дозированию. Хотя НМГ в целом обладают большей эффективностью, безопасностью и удобством в применении, чем НФГ, последний, тем не менее, следует предпочесть у тяжелых нестабильных больных, нуждающихся в проведении неотложных вмешательств, а также имеющих повышенный риск кровотечений. Преимущества НФГ у таких пациентов связаны с коротким периодом полувыведения и наличием антидота (протамина сульфат), что позволяет быстро прекратить лечение в случае развития нежелательных реакций.

Для подбора дозы НФГ используется такой лабораторный тест, как АЧТВ.

Пример регулирования (подбора) дозы нефракционированного гепарина по АЧТВ при

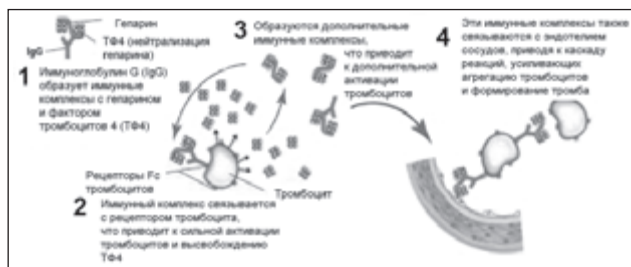


Рисунок 14. Механизм гепарининдуцированной тромбоцитопении

использовании АЧТВ-реагента с активностью в нормальной плазме 27–35 с представлен в табл. 2.

Гепарининдуцированная тромбоцитопения

При различных нарушениях функции почек (гломерулонефрит, смешанная форма хронического нефрита) возрастает общая антикоагулянтная активность, а содержание гепарина, продуцируемого организмом, увеличивается в 2–4 раза. В этом случае назначение гепарина на фоне резко сниженной концентрации его кофактора АТ III (возможен относительный дефицит АТ III, и его концентрация недостаточна для резко повышенных количеств гепарина) может привести к гепарининдуцируемой тромбоцитопении (ГИТ).

ГИТ — это иммунное опосредованное нарушение, при котором применение гепарина приводит к формированию гепаринзависимых антител, распознающих «собственный» протеин, фактор тромбоцитов 4 (PF4), обычно обнаруживаемый в тромбоцитарных гранулах [72] (рис. 14).

Когда полимолекулярные комплексы гепарина, PF4 и антитела класса IgG формируются на поверхности тромбоцитов, Fc «хвосты» антител ГИТ взаимодействуют с рецепторам Fc тромбоцитов, что приводит к активации тромбоцитов [73, 74]. Цепь гепарина, которая состоит из 12 сахаридных единиц или большей длины, плотно связывается с PF4, что является объяснением, почему НФГ с гораздо большей вероятностью вызывает ГИТ, чем НМГ [75]. Антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, что было показано *in vivo* повышенным уровнем молекулярных маркеров продуктов тромбина, и уменьшение фибриногена, указывающее на декомпенсацию диссеминированного внутрисосудистого свертывания [76, 77]. Активация коагуляции происходит в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов [78]. Более того, исследования *in vitro* показывают, что антитела ГИТ вызывают повреждение и выработку тканевого фактора эндотелиальными клетками и моноцитами [79, 80]. Если эти механизмы запускаются, протромботический риск сохраняется от нескольких дней до недель даже после прекращения применения гепарина [81, 82]. В связи с возможным риском развития ГИТ врачам-клиницистам перед назначением НФГ рекомендуется определить концентрацию АТ III в плазме пациента.

Варфарин

Выведение варфарина (антагониста витамина К) из организма не регулируется почками, так как он метаболизируется в печени и элиминируется из организма с желчью в виде неактивных метаболитов, которые реабсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а затем выделяются с мочой. При осторожном дозировании и более частом использовании такого лабораторного показателя, как международное нормализованное отношение (МНО) (норма — 0,9–1,1; терапевтическое окно — 2,0–3,0), который используется для мониторинга при дозировании данного ЛП, варфарин рекомендован для применения у пациентов с 3-й стадией ХБП, но противопоказан для 4-й и 5-й стадии [83, 84]. Тем не менее следует отметить, что варфарин по-прежнему часто используется в клинической практике для предотвращения тромбоэмболических рецидивов.

Дабигатран

Дабигатрана этексилат — низкомолекулярный предшественник активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и путем гидролиза с участием эстераз превращается в дабигатран. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина (фактора IIa). Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибринсвязывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Так как биодоступность дабигатрана низкая (около 6%), то в связи с этим для поддержания его терапевтической концентрации в плазме крови назначают высокие дозы препарата.

Дабигатран выводится в неизменном виде преимущественно почками (85%) и только 6% — через ЖКТ. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) концентрация дабигатрана после приема внутрь была приблизительно в 3 раза больше, чем у лиц с неизменной функцией почек. У больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина 10–30 мл/мин) концентрация дабигатрана этексилата возрастала в 6 раз по сравнению с аналогичными показателями у лиц без нарушений функции почек. Имеются лишь ограниченные сведения о фармакокинетике дабигатрана у пациентов с ХБП. Показано, что для пациентов 4-й стадии ХБП, у которых экспозиция увеличивается в 6 раз, по рекомендации FDA (Food and Drug Administration) доза препарата должна составлять 75 мг 2 раза/сутки [85]. Однако другой регуляторный орган European Medicine Agency рекомендует 110 мг 2 раза/сутки для пациентов с низким тромбоэмболическим риском и высоким риском кровотечения [86]. Эти регуляторные ор-

ганы рекомендуют врачам перед началом терапии дабигатраном оценить функцию почек и делать это ежегодно для пациентов старше 75 лет и с клиренсом креатинина меньше 50 мл/мин. Для больных 4-й стадии ХБП следует избегать одновременного использования дабигатрана и ингибиторов GPIIb/IIIa.

Ривароксабан

Ривароксабан — первый пероральный прямой ингибитор фактора Ха, который способен связываться конкурентно и обратимо как со свободным фактором Ха, так и с фактором Ха, связанным с протромбиназным комплексом. Ривароксабан имеет высокую биодоступность (60–80 %) и достигает пика концентрации в плазме примерно через 3 часа после приема. Не рекомендуется применение ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина ≤ 15 мл/мин). С осторожностью следует применять ривароксабан при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), получающих сопутствующую терапию препаратами, которые способны вызывать повышение концентрации ривароксабана в плазме крови. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени концентрация ривароксабана в плазме крови существенно увеличена, что может привести к повышенному риску кровотечения [87].

2. Антиагреганты. Классификация

В настоящее время имеются более 20 различных ЛП, способных угнетать функции тромбоцитов с помощью различных механизмов действия.

Выделяют следующие группы антиагрегантов:

1. ЛП, действующие на метаболизм арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1): ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин), индобуфен, трифлузал.

2. Антагонисты рецептора АДФ P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов: тиенопиридины — тиклопидин (тиклид), клопидогрель (плавикс) и прасугрель, ингибирующие активность P2Y₁₂.

3. Антагонисты гликопротеинов GPIIb/IIIa: для внутривенного введения — абциксимаб (реопро), эптифибатид (интегрилин), тирофибан (агратат); для перорального применения — ксимелофибан, орбофибан, сибрафибан, лотрафибан и др.

4. Ингибиторы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)-фосфодиэстеразы: дипиридамола и трифлузал.

5. Стимуляторы аденилатциклазы: илопрост и другие простагландин-миметики, которые повышают в тромбоцитах уровень цАМФ.

6. Ингибиторы рецептора TXA₂/PGH₂: ифетробан, сулотробан и др.

В настоящее время в клинической практике подтверждена эффективность лишь ацетилсалици-

ловой кислоты, тиенопиридинов (тиклопидина и клопидогреля), дипиридамола в сочетании с АСК, а также антагонистов GPIIb/IIIa для внутривенного применения.

Ацетилсалициловая кислота

В основе механизма антиагрегантного действия АСК лежит торможение внутриклеточного биосинтеза тромбосана A₂ и подавление агрегации тромбоцитов [88]. АСК элиминируется в основном при метаболизме в печени и экскретируется в неизменном виде мочой. Простагландининдуцируемая вазодилатация играет важную роль в поддержании кровотока в почках у пациентов с ХБП [89]. При ингибировании синтеза простагландинов почек АСК приводит к ухудшению их функционирования. По этим причинам АСК не следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью [90]. Однако для пациентов с проявлениями ишемической болезни сердца в клинической практике до сих пор используют низкие дозы АСК (< 100 мг) даже при наличии тяжелой почечной недостаточности. Нестероидные противовоспалительные ЛП, связанные с прогрессированием заболевания, следует исключить у пациентов с ХБП, так как при этом снижается почечный кровоток в результате уменьшения синтеза простагландинов [91].

Антагонисты рецептора АДФ P2Y₁₂

Рецептор P2Y₁₂ — это молекулярная мишень антитромбоцитарных препаратов, в частности, тиенопиридиновых соединений. Связывание АДФ с рецепторами P2Y₁₂ приводит к активации белка G_i, блокаде аденилатциклазы, снижению количества цАМФ, активации P13-киназы, что сопровождается повышенной дегрануляцией тромбоцитов, продукцией тромбосана. Действие антагонистов рецептора АДФ P2Y₁₂ (тиклопидина, клопидогреля, прасугреля) основано на том, что происходит присоединение к цистеиновым сульфгидрильным аминокислотным остаткам рецептора P2Y₁₂ дисульфидного мостика, что необратимо изменяет его конформационную структуру, при этом уменьшается количество мест связывания АДФ. У пациентов 4-й и 5-й стадии ХБП применение антагонистов P2Y₁₂ ограничено. Клопидогрель рекомендуется с осторожностью использовать при ХБП [92]. Фармакокинетика активного метаболита прасугреля одинакова как у здоровых лиц, так и у пациентов с нарушениями функции почек. У пациентов 5-й стадии ХБП воздействие активного метаболита прасугреля составляет только 50 % эффекта по сравнению со здоровыми пациентами, однако это не приводит к существенным изменениям в агрегации тромбоцитов после АДФ-стимуляции [93]. В соответствии с этим прасугрель не рекомендуется использовать, так как имеется ограниченный опыт его применения у пациентов

Таблица 3. Терапевтическая стратегия при уремических кровотечениях

Лечение	Показания	Доза	Эффект		
			Старт	Пик	Конец
Трансфузия крови или эритроцитов	Профилактика кровотечений у пациентов с высоким риском анемии	В соответствии с тяжестью анемии			Учитывать продолжительность жизни эритроцитов
Рекомбинантный эритропоэтин человека	Профилактика кровотечений у пациентов с высоким риском анемии	35–50 Ед/кг			
Криопреципитат	Острые эпизоды кровотечения	10 пакетов	1 час	4–12 часов	24–36 часов
Десмопрессин	Острые эпизоды кровотечения	0,3 мкг/кг	1 час	2–4 часа	6–8 часов
Конъюгированные эстрогены	Большие операции или когда требуется длительный эффект	0,6 мг/кг/день (длительная инфузия в течение 5 дней)	6 часов	5–7 дней	21–30 дней

5-й стадии ХБН. Тиклопидин у больных с гломерулонефритом понижает протеинурию и увеличивает клиренс креатинина.

Антагонисты гликопротеинов GPIIb/IIIa

Для абциксимаба не требуется регулирования дозы в соответствии с функцией почек, так как он быстро удаляется ретикулоэндотелиальной системой из циркуляции [94]. Однако потенциальный риск кровотечения увеличивается у пациентов 4-й стадии ХБН, которые используют абциксимаб, поэтому его необходимо применять только после тщательной оценки рисков и преимуществ. У пациентов 3-й и 4-й стадий ХБП клиренс эптифибатида уменьшается на 50 % и, соответственно, уровень в плазме увеличивается в 2 раза. В связи с этим основная доза эптифибатида должна быть уменьшена с 2,0 до 1,0 мкг/кг/мин у пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин [95]. Использование этого ЛП у больных с более тяжелой формой почечной недостаточности противопоказано. Элиминация тирофибана зависит от почечной экскреции [96]. У пациентов с 4-й стадией почечной недостаточности скорость инфузии тирофибана должна быть от 0,1 до 0,05 мкг/кг/мин.

IV. Лекарственные препараты для лечения уремических кровотечений

Для предотвращения кровотечения у уремических пациентов, в том числе у пациентов на диализе и с анемией, могут быть использованы десмопрессин, криопреципитат и конъюгированные эстрогены (табл. 3).

Диализ

Диализ является стандартной терапией при уремических кровотечениях. Тем не менее при использовании диализа невозможно адекватно

корректировать время кровотечения [97]. Так, при гемодиализе коррекция времени кровотечения происходит только в 30–50 % случаев [98], в то время как пациенты на перитонеальном диализе имеют, как правило, меньше проблем с кровотечением [99].

Анемия

Анемия в патогенезе осложнений ХБП и предположение о ее возможном отрицательном влиянии на прогрессирование заболевания лежит в основе точки зрения, обосновывающей целесообразность и необходимость ее коррекции на ранних стадиях ХБП. В настоящее время общепризнана необходимость лечения анемии на додиализных стадиях ХБП. При этом вопрос о концентрации гемоглобина крови, при которой следует начинать коррекцию анемии, остается дискуссионным. По мнению одних авторов, она показана при концентрации гемоглобина ниже 120 г/л, однако другие исследователи, с учетом высокой стоимости лечения эритропоэтином, считают показанием к началу терапии более низкое содержание гемоглобина в крови. При длительных кровотечениях непосредственно сама анемия способствует тенденции к кровотечению. В острых случаях показано переливание эритроцитарной массы. Однако риск, связанный с переливанием, является очень значительным. Переливание крови или продуктов крови может иметь ряд побочных эффектов: передача вирусных инфекций, образование ингибиторов факторов свертывания, анафилактический шок в случае дефицита IgA. Для длительной терапии уремической анемии рекомендуется внутривенное или подкожное введение рекомбинантного эритропоэтина от 35 до 50 Ед/кг 3 раза в неделю (табл. 3).

Десмопрессин

Десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргинин вазопрессин) нормализует время кровотечения у 75 % пациентов с хронической почечной недостаточностью. У пациентов с уреимией было обнаружено снижение или полное отсутствие в плазме фактора Виллебранда, а в тромбоцитах — 50 % от нормы [100]. Десмопрессин увеличивает уровни фактора VIII и фактора Виллебранда в дозозависимом диапазоне. При этом также увеличивается уровень активатора плазминогена. «Отклик» фактора VIII происходит почти сразу же после инфузии десмопрессина, а фактора Виллебранда — на 30–60 мин позже. Десмопрессин вводится внутривенно или подкожно в дозе 0,3 мкг/кг или интраназально в дозе 30 мкг/кг. Внутривенный путь введения является более предпочтительным. Инфузию десмопрессина обычно осуществляют в 50 мл физиологического раствора в течение 30 минут. Возможно также подкожное введение десмопрессина (6 мл раствора). После введения десмопрессина время кровотечения значительно укорачивается, однако действие исчезает в течение 6–8 часов. В Европе десмопрессин часто используется в комбинации с антифибринолитическими препаратами, но это может повлечь за собой риск развития тромбоза. Некоторые исследователи полагают, что введение десмопрессина интраназально (например, 20 мкг) может быть эффективным в качестве лечения кровотечений у детей [101].

Конъюгированные эстрогены

Для остановки кровотечения у уремических пациентов конъюгированные эстрогены начали применять совсем недавно. Конъюгированные эстрогены применяют как кровоостанавливающие ЛП при кровотечениях из ЖКТ, внутричерепных кровотечениях или больших операциях. 17-эстрадиол оказался наиболее активным компонентом при коррекции кровотечения. Эффект эстрогенов в первичном гемостазе опосредуется через рецепторный механизм, при котором эстрогены проникают в клетку и связываются с высокоаффинным рецептором белка в цитозоле. В результате образовавшийся эстрогенбелковый комплекс перемещается в ядро клетки с последующей индукцией специфической матричной РНК [102]. Тромбоциты не обладают специфическими рецепторами для эстрогенов. Существует ряд доказательств того, что эндотелиальные клетки и лейкоциты имеют эстрогеновые рецепторы, но точный механизм, в результате которого эстрогены корректируют уремическое кровотечение, до сих пор не ясен [103]. Рекомендательный режим дозирования предусматривает инфузию конъюгированного эстрогена 0,6 мг/кг в день в течение 5 дней подряд. Используя этот протокол, уменьшение кровотечения наблюдается примерно через 6 часов после первого приема, а максимальный эффект

достигается через 5–7 дней. Из-за задержки начала действия конъюгированные эстрогены не очень широко используются в терапевтической практике. При пролонгированных кровотечениях терапию конъюгированным эстрогеном необходимо начинать одновременно с быстродействующими ЛП, такими как десмопрессин и криопреципитат. Была показана эффективность перорального использования конъюгированного эстрогена в дозе 50 мг в день в течение 7 дней. Имеются рекомендации, согласно которым уремические пациенты с пролонгированным кровотечением должны использовать трансдермальную терапию с эстрогеном (100 мкг/24 ч) за 2 недели перед каким-либо хирургическим вмешательством [104].

Криопреципитат

Инфузия криопреципитата с большим содержанием фактора VIII и фактора Виллебранда может сократить время кровотечения у многих пациентов с уреимией. Однако кровоостанавливающий эффект криопреципитата является переменной величиной. Некоторые пациенты с уремическими кровотечениями не отвечают на эту терапию [97]. Это согласуется с концепцией о том, что патогенез уремических кровотечений очень многогранен. Криопреципитат должен применяться для тех пациентов, которые не реагируют на десмопрессин или которым десмопрессин противопоказан. Для пациентов с кровотечением рекомендуется введение 10 пакетов криопреципитата в течение 60 мин. Пиковая концентрация достигается от 4 до 12 часов. Как и с другими продуктами крови, это лечение имеет риск передачи инфекций, проявления редких аллергических или анафилактических реакций. Может иметь место серологическая несовместимость из-за присутствия изоагглютининов эритроцитов.

Таким образом, для диагностики системы гемостаза при нарушении функции почек необходимо основываться на современных представлениях о механизмах свертывания крови.

1. Гемостаз обеспечивается взаимодействием клеток крови, стенки сосудов и плазменных факторов.
2. Активированные тромбоциты и мембраны поврежденных клеток участвуют в формировании теназного и протромбиназного комплексов, которые обеспечивают значительное ускорение процесса свертывания.
3. Внешний и внутренний пути активации связаны друг с другом.
4. Ведущая роль в инициации свертывания принадлежит тканевому фактору (внешний путь).
5. Генерация тромбина является ключевой реакцией гемостаза.
6. Генерация тромбина происходит в два этапа: появление небольшого количества тромбина в фазе

Таблиця 4. **Общий алгоритм исследования гемостаза**

Этап исследования	Исследуемые показатели	Норма
Начальный	1. Тромбоциты (количество)	180–350 × 10 ⁹ /л
	2. Протромбиновое время, МНО	12–14 с; 0,9–1,1
	3. АЧТВ	26–36 с
	4. Фибриноген	2,0–4,0 г/л
Расширенный	1. Тромбоциты (количество)	180–350 × 10 ⁹ /л
	2. Протромбиновое время, МНО	12–14 с; 0,9–1,1
	3. АЧТВ	26–36 с
	4. Фибриноген	2,0–4,0 г/л
	5. Тромбиновое время	14–18 с
	6. D-димер	< 500 нг/мл
Углубленный	1. Протеин С	69–134 %
	2. Протеин S	63–135 %
	3. Антитромбин III	80–120 %
	4. Агрегационная активность тромбоцитов	
	5. Генетический анализ	
	6. Антифосфолипидные антитела	
	7. Гомоцистеин	

инициации и «тромбиновый взрыв» в фазе распространения.

7. В процессе активации свертывания крови и формирования фибринового сгустка в крови появляются молекулы, свидетельствующие об этих процессах, — маркеры активации свертывания.

Для врачей-клиницистов и врачей-нефрологов у здоровых и уремических пациентов прилагается общий алгоритм исследования системы гемостаза, при использовании которого возможно адекватно назначить терапию в зависимости от тромбоэмболического состояния или кровотечения (табл. 4).

Начальный этап исследования гемостаза

Если значения всех 4 показателей начального этапа не отличаются от нормы при отсутствии жалоб, анамнестических указаний и клинических симптомов, то нарушений гемостаза нет.

Если значения всех 4 показателей начального этапа не отличаются от нормы при наличии жалоб, анамнестических указаний или клинических симптомов, то необходимо в плановом порядке расширить объем исследований.

Если значения всех 4 показателей начального этапа отличаются от нормы независимо от наличия (или отсутствия) жалоб, анамнестических указаний и клинической симптоматики, у пациента имеются нарушения гемостаза. Такие пациенты нуждаются в расширении объема исследований гемостаза.

Если значения одного, двух или трех показателей отличаются от нормы, то имеющейся информации недостаточно для принятия диагностического решения. Такой пациент нуждается в плановом расширении объема исследований гемостаза.

Расширенное исследование гемостаза

Расширенное исследование выполняют при наличии отклонения от нормы показателей начального этапа исследования гемостаза: патология свертывающей системы у родственников, меноррагии, эпизоды кровотечения из носа, десен, образование кровоподтеков, заболевание кровеносных органов и печени, варикозная болезнь, нарушение липидного обмена, сахарный диабет, нефротический синдром, заболевание дыхательной системы, алкогольная и другие виды интоксикаций, профилактическая антикоагулянтная и противотромботическая терапия.

Углубленное исследование гемостаза

Углубленное исследование выполняют всем пациентам с нарушением гемостаза для исключения или подтверждения следующей патологии: при кровоточивости (фактор Виллебранда (активность), факторы свертывания (активность)), при тромбозах (активность антитромбина III, протеина С и S), генетический анализ (мутация протромбина G20210A, фактора V Лейдена), гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела.

Список литературы

1. Jalal D.I., Chonchol M., Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease // *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36(1): 34-40.
2. Долгов В.В., Свирич П.В. Лабораторная диагностика нарушенной гемостаза. — М.: РМАПО, 2005. — 227 с.
3. Spronk H., Govers-Riemslog J.W.P., ten Cate H. The blood coagulation system as a molecular machine // *BioEssays.* 2003; 25: 1220-1228.
4. Pavord S., Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease // *Blood Rev.* 2011; 25: 271-278.
5. Parikh A.M., Spencer F.A., Lessard D. et al. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a populationbased perspective // *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 746-755.
6. Casserly L.F., Dember L.M. Thrombosis in end-stage renal disease // *Semin. Dial.* 2003; 16: 245-256.
7. Monreal M., Falga C., Valle R. et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry // *Am. J. Med.* 2006; 119: 1073-1079.
8. Falga C., Capdevila J.A., Soler S. et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry // *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 771-776.
9. Wattanakit K., Cushman M., Stehman-Breen C. et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 135-140.
10. Folsom A.R., Lutsey P.L., Astor B.C. et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3296-3301.
11. Wattanakit K., Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms // *Curr. Opin Pulm. Med.* 2009; 15: 408-412.
12. Ocak G., Verduijn M., Vossen C.Y. et al. Chronic kidney disease stages 1-3 increase the risk of venous thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 2428-2435.
13. Shlipak M.G., Fried L.F., Crump C. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency // *Circulation.* 2003; 107: 87-92.
14. De la Serna G. Fibrinogen: a new major risk factor for cardiovascular disease. A review of the literature // *J. Fam. Pract.* 1994; 39: 468-477.
15. Pawlak K., Tankiewicz J., Mysliwiec M. et al. Tissue factor/its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2009; 20: 590-594.
16. Cetin O., Bekpinar S., Unlucerci Y. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation // *Clin. Nephrol.* 2006; 65: 97-102.
17. Takagi M., Wada H., Mukai K. et al. Increased activated protein C: protein C inhibitor complex and decreased protein C inhibitor levels in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 1999; 5: 113-116.
18. Tomura S., Nakamura Y., Deguchi F. et al. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment // *Thromb. Res.* 1991; 64: 81-90.
19. Tay K.H., Lip G.Y. What «drives» the link between the renin-angiotensin-aldosterone system and the prothrombotic state in hypertension? // *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 1278-1279.
20. Sloand E.M., Bern M.M., Kaldany A. Effect on platelet function of hypoalbuminemia in peritoneal dialysis // *Thromb. Res.* 1986; 44: 419-425.
21. Brunini T.M., Mendes-Ribeiro A.C., Ellory J.C. et al. Platelet nitric oxide synthesis in uremia and malnutrition: a role for L-arginine supplementation in vascular protection? // *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 359-367.
22. Jankowski J., van der Giet M., Jankowski V. et al. Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression // *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 256-264.
23. Bonomini M., Dottori S., Amoroso L. et al. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia // *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1275-1281.
24. Brunet P., Aillaud M.F., San Marco M. et al. Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis // *Kidney Int.* 1995; 48: 794-800.
25. Chew S.L., Lins R.L., Daelemans R. et al. Are antiphospholipid antibodies clinically relevant in dialysis patients? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992; 7: 1194-1198.
26. Prakash R., Miller C.C. III, Suki W.N. Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis // *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 26: 347-352.
27. Molino D., de Lucia D., Gaspare de Santo N. Coagulation disorders in uremia // *Semin. Nephrol.* 2006; 26: 46-51.
28. Camaioni C., Gustapane M., Cialdella P. et al. Microparticles and microRNAs: new players in the complex field of coagulation // *Intern. Emerg. Med.* 2011.
29. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A. et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1435-1441.
30. Piazza G., Goldhaber S.Z., Lessard D.M. et al. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* 2011; 106: 1095-1102.
31. Mahmoodi B.K., Gansevoort R.T., Veeger N.J. et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism // *JAMA.* 2009; 301: 1790-1797.
32. Daniel L., Dou L., Berland Y. et al. Circulating microparticles in renal diseases // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 2129-2132.
33. Freyssinet J.M., Toti F. Formation of procoagulant microparticles and properties // *Thromb. Res.* 2010; 125: S46-S48.
34. Connor D.E., Exner T., Ma D.D. et al. Detection of the procoagulant activity of microparticle-associated phosphatidylserine using XACT // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2009; 20: 558-564.
35. Key N.S. Analysis of tissue factor positive microparticles // *Thromb. Res.* 2010; 125: S42-S45.
36. Landry P., Plante I., Ouellet D.L. et al. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2009; 16: 961-966.
37. Moal V., Brunet P., Dou L. et al. Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uraemic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1834-1841.
38. Glorieux G., Cohen G., Jankowski J. et al. Platelet/leukocyte activation, inflammation, and uremia // *Semin. Dial.* 2009; 22: 423-427.
39. Di Minno G., Martinez J., McKean M.L. et al. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis // *Am. J. Med.* 1985; 79: 552-559.
40. Eknoyan G., Brown C.H., 3rd. Biochemical abnormalities of platelets in renal failure. Evidence for decreased platelet serotonin, adenosine diphosphate and Mg-dependent adenosine triphosphatase // *Am. J. Nephrol.* 1981; 1: 17-23.
41. Smith M.C., Dunn M.J. Impaired platelet thromboxane production in renal failure // *Nephron.* 1981; 29: 133-137.
42. Thekkedath U.R., Chirananthav T., Leyppoldt J.K. et al. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa // *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 915-926.
43. Rabiner S.F., Molinas F. The role of phenol and phenolic acids on the thrombocytopeny and defective platelet aggregation of patients with renal failure // *Am. J. Med.* 1970; 49: 346-351.
44. Horowitz H.I. Uremic toxins and platelet function // *Arch. Intern. Med.* 1970; 126: 823-826.
45. Horowitz H.I., Stein I.M., Cohen B.D. et al. Further studies on the platelet-inhibitory effect of guanidinosuccinic acid and its role in uremic bleeding // *Am. J. Med.* 1970; 49: 336-345.
46. Remuzzi G., Livio M., Marchiaro G. et al. Bleeding in renal failure: altered platelet function in chronic uraemia only partially corrected by haemodialysis // *Nephron.* 1978; 22: 347-353.
47. Siroli V., Ballone E., di Stante S. et al. Cell activation and cellular-cellular interactions during hemodialysis: effect of dialyzer membrane // *Int. J. Artif. Organs.* 2002; 25: 529-537.
48. Remuzzi G., Marchesi D., Livio M. et al. Altered platelet and vascular prostaglandin-generation in patients with renal failure and prolonged bleeding times // *Thromb. Res.* 1978; 13: 1007-1015.
49. Boccoardo P., Remuzzi G., Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure // *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30: 579-589.
50. Mezzano D., Tagle R., Panes O. et al. Hemostatic disorder of uremia: the platelet defect, main determinant of the prolonged

- bleeding time, is correlated with indices of activation of coagulation and fibrinolysis // *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 312-321.
51. Benigni A., Boccardo P., Galbusera M. et al. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia // *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 22: 668-676.
52. Gawaz M.P., Dobos G., Spath M. et al. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994; 5: 36-46.
53. Sreedhara R., Itagaki I., Hakim R.M. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb-IIIa receptors // *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 355-364.
54. Janson P.A., Jubelirer S.J., Weinstein M.J. et al. Treatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate // *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 1318-1322.
55. Mannucci P.M., Remuzzi G., Pusineri F. et al. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia // *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 8-12.
56. Kyrle P.A., Stockenhuber F., Brenner B. et al. Evidence for an increased generation of prostacyclin in the microvasculature and an impairment of the platelet alpha-granule release in chronic renal failure // *Thromb. Haemost.* 1988; 60: 205-208.
57. Defreyn G., Dauden M.V., Machin S.J. et al. A plasma factor in uraemia which stimulates prostacyclin release from cultured endothelial cells // *Thromb. Res.* 1980; 19: 695-699.
58. Galbusera M., Remuzzi G., Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients // *Semin. Dial.* 2009; 22: 279-286.
59. Fernandez F., Goudable C., Sie P. et al. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions // *Br. J. Haematol.* 1985; 59: 139-148.
60. Howard A.D., Moore J. Jr, Welch P.G. et al. Analysis of the quantitative relationship between anemia and chronic renal failure // *Am. J. Med. Sci.* 1989; 297: 309-313.
61. Livio M., Gotti E., Marchesi D. et al. Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions // *Lancet.* 1982; 2: 1013-1015.
62. Moia M., Mannucci P.M., Vizzotto L. et al. Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin // *Lancet.* 1987; 2: 1227-1229.
63. Viganò G., Benigni A., Mendogni D. et al. Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding // *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 18: 44-49.
64. D'Elia J.A., Weinrauch L.A., Gleason R.E. et al. Risk factors for thromboembolic events in renal failure // *Int. J. Cardiol.* 2005; 101(1): 19-25.
65. Caglar K., Peng Y., Pupim L.B. et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis // *Kidney Int.* 2002; 62(4): 1408-1416.
66. Ando M., Iwata A., Ozeki Y. et al. Circulated platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients // *Kidney Int.* 2002; 62(5): 1757-1763.
67. Hirsh et al. and Keaton et al. Chest 2008 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2008.
68. Lim W., Dentali F., Eikelboom J.W., Crowter M.A. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency // *Ann. Intern. Med.* 2006; 144(9): 673-684.
69. Schmid P., Fisher A.G., Wuillemin W.A. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency // *Swiss Med. Wkly.* 2009; 139(31-32): 438-452.
70. Fareed J., Leong W.L., Hoppensteadt D.A. et al. Generic low-molecular-weight heparins: some practical considerations // *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30(6): 703-713.
71. Samama M.M., Gerotziakas G.T. Comparative pharmacokinetics of LMWHs // *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(Suppl. 1): 31-38.
72. Amiral J., Bridey F., Dreyfus M. et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (Letter) // *Thromb. Haemost.* 1992; 68: 95-6.
73. Kelton J.G., Sheridan D., Santos A. et al. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies // *Blood.* 1988; 72: 925-30.
74. Newman P.M., Chong B.H. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation // *Blood.* 2000; 96: 182-7.
75. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin // *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1330-5.
76. Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C.P.M., Johnston M.A., Russett J.I., Kelton J.G. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia // *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 804-12.
77. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia // Warkentin T.E., Greinacher A. eds. // *Heparin-Induced Thrombocytopenia*, 2nd ed. — New York: Marcel Dekker Inc., 2001. — P. 43-86.
78. Warkentin T.E., Hayward C.P.M., Boshkov U.K. et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia // *Blood.* 1994; 84: 3691-9.
79. Visentin G.P., Ford S.E., Scott J.P., Aster R.H. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells // *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 81-8.
80. Arepally G.M., Maver I.M. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia simulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin 8 // *Blood.* 2001; 98: 1252-4.
81. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia // *Am. J. Med.* 1996; 101: 502-7.
82. Wallis D.E., Workman D.L., Lewis B.E., Steen L., Pifarre R., Moray J.F. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia // *Am. J. Med.* 1999; 106: 629-35.
83. Grand'Maison A., Charest A.F., Geerts W.H. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2005; 5: 291-305.
84. Warfarin summary of product characteristics. *Electronic Medicines Compendium*. — <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/23642>. Accessed February 10, 2012.
85. Pradaxa approval package. Food and Drug Administration. — http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000Approv.pdf. Accessed February 10, 2012.
86. Pradaxa summary of product characteristics. European Medicine Agency. — http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed February 10, 2012.
87. Kubitzka D., Becka M., Mueck W., Halabi A., Maatouk H., Klaus N., Luft V., Wand D.D., Philipp T., Bruck H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70: 703-712.
88. Vane J.R., Botting R.M. The mechanism of action of aspirin // *Thromb. Res.* 2003; 110(5-6): 255-258.
89. Bonaulet J.P., Pradelles P., Farman N. Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron // *Am. J. Physiol.* 1987; 253: F377-F387.
90. Aspirin caplets summary of product characteristics. *Electronic Medicines Compendium*. — <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/7951/SPC>. Accessed February 10, 2012.
91. Plavix summary of product characteristics. *Electronic Medicines Compendium*. — <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9483/SPC>. Accessed February 10, 2012.
92. Plantinga L., Grubbs V., Sarkar U., Hsu C.Y., Hedgeman E., Robinson B., Saran R., Geiss L., Burrows N.R., Eberhardt M., Powe N.; CDC CKD Surveillance Team. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States // *Ann. Fam. Med.* 2011; 9: 423-430.
93. Small D.S., Wrishko R.E., Ernest C.S. 2nd, Ni L., Winters K.J., Farid N.A., Li Y.G., Brandt J.T., Salazar D.E., Borel A.G., Kles K.A., Payne C.D. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009; 34: 585-594.

94. Reopro summary of product characteristics. *Electronic Medicines Compendium*. — <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/610/SPC>. Accessed February 10, 2012.

95. Integrilin summary of product characteristics. *Electronic Medicines Compendium*. — <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15823/SPC>. Accessed February 10, 2012.

96. Aggrastat summary of product characteristics. *Electronic Medicines Compendium*. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24563/SPC>. Accessed February 10, 2012.

97. Triulzi D.J., Blumberg N. Variability in response to cryoprecipitate treatment for hemostatic defects in uremia // *Yale J. Biol. Med.* 1990; 63: 1-7.

98. Aledort L.M. New approaches to management of bleeding disorders // *Hosp. Pract. (Off Ed.)*. 1989; 24: 207-11, 214, 219-21.

99. Eberst M.E., Berkowitz L.R. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management // *Am. J. Med.* 1994; 96: 168-79.

100. Gralnick H.R., McKeown L.P., Williams S.B. et al. Plasma and platelet von Willebrand factor defects in uremia // *Am. J. Med.* 1988; 85: 806-10.

101. Ozen S., Saatci U., Bakkaloglu A. et al. Low-dose intranasal intranasal desmopressin (DDAVP) for uremic bleeding // *Nephron*. 1997; 75: 119-20.

102. Vigano G., Zoja C., Corna D. et al. 17 β -Estradiol is the most active component of the conjugated estrogen mixture active on uremic bleeding by a receptor mechanism // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 252: 344-8.

103. Norris M., Todeschini M., Zappella S. et al. 17 β -Estradiol corrects hemostasis in uremic rats by limiting vascular expression of nitric oxide synthases // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2000; 279: F626-35.

104. Sloand J.A. Long-term therapy for uremic bleeding // *Int. J. Artif. Organs*. 1996; 19: 439-40.

Получено 17.05.16 ■

Мельник О.О.

Керівник проекту спеціалізованого медичного центру «Оптима Фарм», м. Київ, Україна

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ ТА ЇЇ РЕГУЛЯЦІЯ ПРИ ПОРУШЕННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ЗДАТНОСТІ НИРОК

Резюме. При різних порушеннях функціонування нирок спостерігається зміна системи гемостазу, що може проявлятися у вигляді тромбозів або кровотеч. У цих процесах беруть участь ендотелій судин, тромбоцити, плазмові білки систем згортання і протизгортання. Для корекції порушень гемостазу в уремічних пацієнтів при гіперкоагуляції застосовується антитромботична терапія (антикоагулянти, антиагреганти), а при кровотечах — десмопресин, кріопреципітат, кон'юговані естрогени, рекомбінантний ери-

тропоетин людини, трансфузія еритроцитів. Рекомендується алгоритм дослідження системи гемостазу, при використанні якого можливо адекватно призначити терапію залежно від тромбоемболічних або геморагічних ускладнень.

Ключові слова: гемостаз, порушення функції нирок, тромбоцити, коагуляційний каскад, антикоагулянти, антиагреганти, терапія уремічних кровотеч, антитромботична терапія в уремічних пацієнтів, алгоритм дослідження системи гемостазу.

Melnyk O.O.

Project Manager of the Specialized Medical Center «Optima Pharm», Kyiv, Ukraine

HEMOSTATIC SYSTEM AND ITS REGULATION IN DISORDERS OF RENAL FUNCTION

Summary. In various violations of kidney function, there is a change in the hemostatic system, which can manifest itself in the form of thrombosis or bleedings. In these processes, vascular endothelium, platelets, plasma proteins of clotting and anti-clotting systems are involved. For correction of hemostatic disorders in uremic patients, the antithrombotic therapy (anticoagulants, antiplatelets agents) is used in hypercoagulation, and desmopressin, cryoprecipitate, conjugated estrogens, recombinant human

erythropoietin, transfusions of red blood cells — in bleedings. The algorithm for the study of hemostatic system is recommended, in its use it is possible to prescribe adequate therapy depending on the thromboembolic or hemorrhagic complications.

Key words: hemostasis, impaired renal function, platelets, coagulation cascade, anticoagulants, antiplatelet agents, uremic bleeding and antithrombotic therapy, antithrombotic therapy in uremic patients, hemostasis system research algorithm.



Пам'ятка для пацієнта

КУДИ ПОЇХАТИ ВІДПОЧИВАТИ ЛЮДИНІ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК?

При порушенні функції нирок знижуються адаптивні можливості організму, тому вибір місця відпочинку не повинен супроводжуватися напруженою акліматизацією. З цієї точки зору доцільний відпочинок у найближчій місцевості, типовій для місця проживання, з перепадом висоти, меншим за 80 м, та відстанню, меншою за 90 км.

Якщо ви обираєте далекий за відстанню від місця вашого проживання регіон, тривалість відпочинку повинна бути більшою за час повної акліматизації, тобто понад 10 діб.

Для людей з хронічною хворобою нирок (ХХН) підходить жаркий, сухий клімат. За рахунок потовиділення полегшується навантаження на систему виведення шлаків. Для людей, які мають інтенсивне виділення поту, у жаркому, вологому кліматі підходять також тропіки і субтропіки.

При зміні клімату може виникнути потреба корекції дози антигіпертензивних препаратів. Зазвичай, якщо артеріальний тиск добре кон-

трольований, у жаркому кліматі може бути необхідним зменшення ранкової або денної дози антигіпертензивних препаратів. Пам'ятайте, що краще зменшувати дозу, а не відмовлятися від якогось медикаменту. Вечірні дози бажано лишати такими, якими вони були.

Тривалість відпочинку має бути не менше 14 діб, краще — довше, бажано — двічі на рік.

Мінеральні води України у більшості випадків не показані людям з ХХН як лікувальна опція. Можливий відпочинок на курортах з олігомінеральною водою (наприклад, Ф'юджі, Італія). Така вода може бути рекомендована для тривалого домашнього застосування як питна.

Людам, які потребують діалізної допомоги, можна відпочивати на курортах, що мають такі можливості. Поєднання жаркого клімату із діалізною допомогою (наприклад, Крит, Греція) є опцією вибору (www.mesogeios.gr).

Підготував професор Д. Іванов ■

УДК 616.611-002.1-022.7-036.1-092
DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76542



ДЯДИК О.О.¹, НЕКРАСОВА Л.Г.², ІВАНОВА М.Д.²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

ЦИЛІОПАТІЇ, РОЛЬ WNT-СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ В ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО (ПОСТІНФЕКЦІЙНОГО) ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Резюме. Первинні війки — це субклітинні органели, що є похідними цитоплазматичної мембрани клітин майже будь-якого типу. Вони відіграють роль у сприйнятті та передачі механічних та хімічних сигналів із поверхні клітин, орієнтації площини поділу клітини, органогенезі тощо. Зазначені функції реалізуються завдяки великій кількості білків, рецепторів, сигнальних шляхів. Мутації та дерегуляція даних компонентів можуть мати широкий спектр фенотипових наслідків, що об'єднуються спільною назвою — циліопатії, до яких, зокрема, належать і кістозні ураження паренхіми нирок. Серед інших сигнальних каскадів, пов'язаних з первинними війками, Wnt-сигнальний шлях є відповідальним за нефрогенез та відповідь нирок на ушкоджуючі фактори. Описано клінічний випадок гострого (постінфекційного) гломерулонефриту в пацієнта Х., 20 років, із кістозним розширенням ниркових каналців, що було діагностовано гістологічно. У поданій статті, базуючись на останніх дослідженнях у галузі циліопатій, ми припускаємо ймовірні молекулярні механізми, відповідальні як за формування кіст у каналцевій системі нирок, так і за прогресуючий фатальний перебіг гломерулонефриту в даному випадку.

Ключові слова: гострий гломерулонефрит, полікістоз нирок, циліопатії, Wnt-сигнальний шлях.

Вступ

Первинні війки — циліндричні органели, присутні на поверхні майже усіх клітин. Вони складаються з мікротрубочок, оточених клітинною мембраною [1]. Мікротрубочки прикріплені до базального тільця, що під час мітозу трансформується в центріоль [2]. Первинні війки виконують свої функції шляхом сприйняття сигналів з позаклітинного середовища: рух позаклітинної рідини згинає війки, що призводить до активації іонами Ca²⁺ внутрішньоклітинних сигнальних каскадів (механосенсорна функція); також різноманітні рецептори, сприймаючи позаклітинні ліганди, передають сигнал всередину клітини (хемосенсорна функція). Подальші молекулярні зміни всередині клітини реалізуються завдяки Wnt, Hedgehog,

Hippo, platelet-derived growth factor (PDGF) сигнальним шляхам [3].

Оскільки первинні війки присутні на поверхні майже усіх клітин, їх дисфункції — циліопатії — мають різноманітні прояви, включаючи ураження нирок, головного мозку, сітківки. Циліопатії спричинені мутаціями генів, які кодують білки війок, призводять до порушення їх функції [4]. У нирках

Адреса для листування з авторами:

Дядик Олена Олександрівна
E-mail: alena0566@gmail.com

© Дядик О.О., Некрасова Л.Г., Іванова М.Д., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

ця група хвороб проявляється прогресуючим утворенням кіст у нефронах та збірних трубочках. Отже, такі пацієнти часто потребують гемодіалізу та трансплантації нирки [5].

Серед інших мутацій, що спричиняють утворення кіст, існує група механізмів, тісно пов'язаних з дерегуляцією Wnt-сигнального шляху. За даними деяких досліджень, існує тісний зв'язок між активацією внаслідок ушкодження Wnt-шляху в дорослій нирці та утворенням кіст. Роль Wnt-сигнального шляху впродовж нефрогенезу та відповіді нирки на пошкодження коротко розглянуті в даній статті з метою пояснення імовірного механізму появи кістозних розширень ниркових каналців у пацієнта з гострим (постінфекційним) гломерулонефритом.

Wnt-/β-катенін-сигнальний шлях

У людини Wnt-сигнальні білки включають 19 підтипів із масою близько 40 кДа. У ссавців ці білки беруть участь у передачі сигналів між клітинами, що розташовані поблизу, а не на відстані одна від одної [6].

Wnt-ліганди зв'язуються із рецептором Frizzled (Fz) та корецептором LRP5/6. Якщо зв'язування Fz/LRP на поверхні клітини не відбулося, β-катенін підлягає протеасомній деградації. Зв'язування Wnt із рецептором Fz призводить до активації Dishevelled (Dvl), що інгібує комплекс білків-інактиваторів β-катеніну: кінази глікогенсинтетази (GSK3β), APC, Axin, CK1. Отже, внаслідок активації Wnt-сигнального шляху відбувається акумуляція β-катеніну в цитозолі з подальшою його транслокацією в ядро, де відбувається зв'язування та активація TCF/LEF факторів транскрипції, що індукують транскрипцію Wnt-таргетних генів [6].

Циліогенез — процес утворення війок — залежить від антероградного та ретроградного транспорту білків kinesin II, dynein 2 та IFT, що відображено на рис. 1. Wnt-/β-катенін-сигнальний шлях (зліва) активується при зв'язуванні рецептора Frizzled лігандом Wnt за участі LRP. Це активує Dishevelled, що інгібує β-катенінінактивуєчий комплекс (GSK3β, APC, Axin). Активація цього шляху характеризується акумуляцією β-катеніну та транскрипцією таргетних генів. У Wnt-/PCP-шляху (справа) зв'язування Wnt-ліганду веде до активації Frizzled або Dishevelled з подальшою реорганізацією цитоскелету або активацією транскрипції через RhoA або Rac1. Корові молекули (Vangl, Celsr, Scribble) важливі для Wnt-/PCP-сигнального шляху, тоді як ефекторні молекули (Fuzzy, Fat4, Ptk7) — для нефрогенезу [7].

Wnt-сигнальний шлях відіграє ключову роль в індукції мезенхімально-епітеліальної трансформації протягом усього нефрогенезу.

Wnt-/PCP-сигнальний шлях

Wnt-/PCP-сигнальний шлях є менш вивченим, ніж Wnt-/β-катенін-залежний. Мутації деяких білків цього сигнального каскаду відіграють роль у патогенезі

незі захворювань, хоча точний механізм, задіяний у процесі утворення кіст, залишається нез'ясованим. Однак відомо, що Wnt-/PCP-сигнальний шлях бере участь у нефрогенезі: орієнтації площини поділу та подовженні каналцевої системи [5].

Епітеліальні клітини ниркових каналців здійснюють поділ у двох площинах, що є вирішальним для росту каналців у довжину та збільшення їх діаметру. Порушення у Wnt-/PCP-сигнальному шляху призводить до дестабілізації балансу в орієнтації веретена поділу, що веде до збільшення діаметру каналців та формування кістозних розширень [6].

Під час експерименту в мишей, що експресують у епітелії каналців нирок постійно активований внаслідок мутації білок β-катенін, було відзначено формування протягом декількох тижнів після народження фенотипу, характерного для людського автосомно-домінантного полікістозу нирок. Також миші, що мали делецію гену *Arc* у епітелії каналців, характеризувалися появою множинних кіст у паренхімі нирок. Окрім цього, було встановлено, що мутації гену *inversin* є причиною автосомно-рецесивного нефронофтизу II типу, що належить до кістозних захворювань нирок. *Inversin* не лише інгібує β-катенін-залежний шлях, але і є промотором PCP- або β-катенін-незалежного шляху. Отже, мутації *inversin* можуть стати фактором, що сприяє формуванню кіст шляхом порушення балансу між Wnt-/PCP-шляхом та Wnt-/β-катенін-залежним шляхом на користь останнього. *Inversin* локалізується в базальному тільці первинних війок клітин епітелію ниркових каналців. Білки PC1 та PC2 локалізуються в первинних війках; мутація їх генів PKD1 та PKD2 призводить до автосомно-домінантного полікістозу нирок [6].

Отже, тонкий баланс між активністю Wnt-/β-катенін- та Wnt-/PCP-сигнальних шляхів є важливим для формування нирки в процесі ембріогенезу, а його порушення відіграє роль у формуванні кіст нирок.

Формування кіст та пошкодження нирок

Хоча багато різновидів кістозних захворювань нирок проявляються майже відразу після народження, більшість пацієнтів із кістами у нирках не мають жодних клінічних проявів до досягнення дорослого віку, коли нирки вже сформовані. Тому припускається, що формування кіст у дорослих можливе саме внаслідок реактивації певних молекулярних механізмів та сигнальних шляхів, що функціонують у клітинах нирок протягом ембріогенезу. Одним із факторів, що можуть бути причиною запуску цих механізмів, вважається пошкодження нирок. Дійсно, пошкодження дорослої нирки може розглядатися як «другий поштовх» для розвитку полікістозної хвороби нирок, що мали мутацію генів, відповідальних за функціонування описаних сигнальних шляхів. Активація експресії мутантних білків,

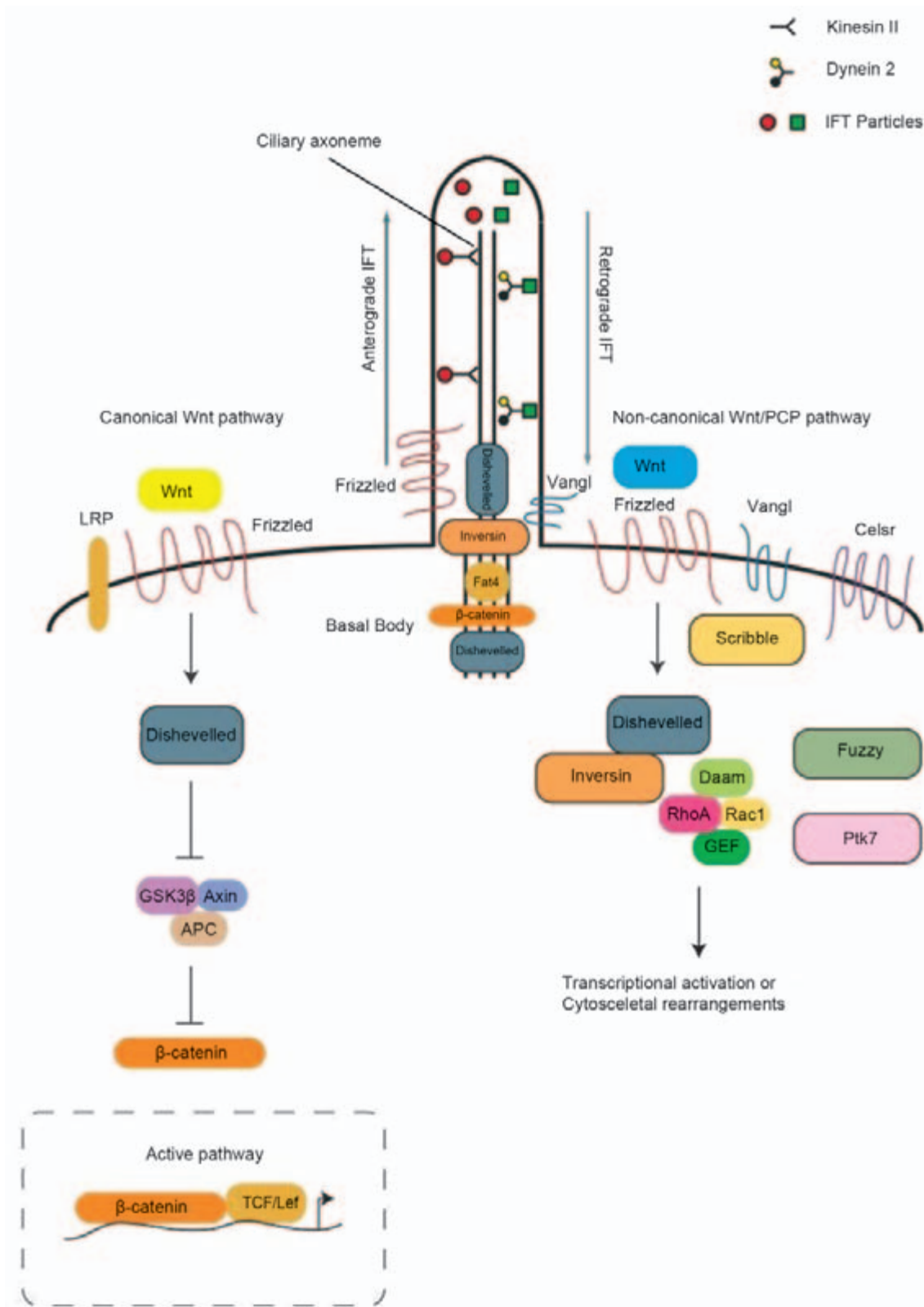


Рисунок 1. Джерело: Goggolidou P. Wnt and planar cell polarity signaling in cystic renal disease // Organogenesis. – 2013. – 10(1). – P. 86-95. Пояснення в тексті

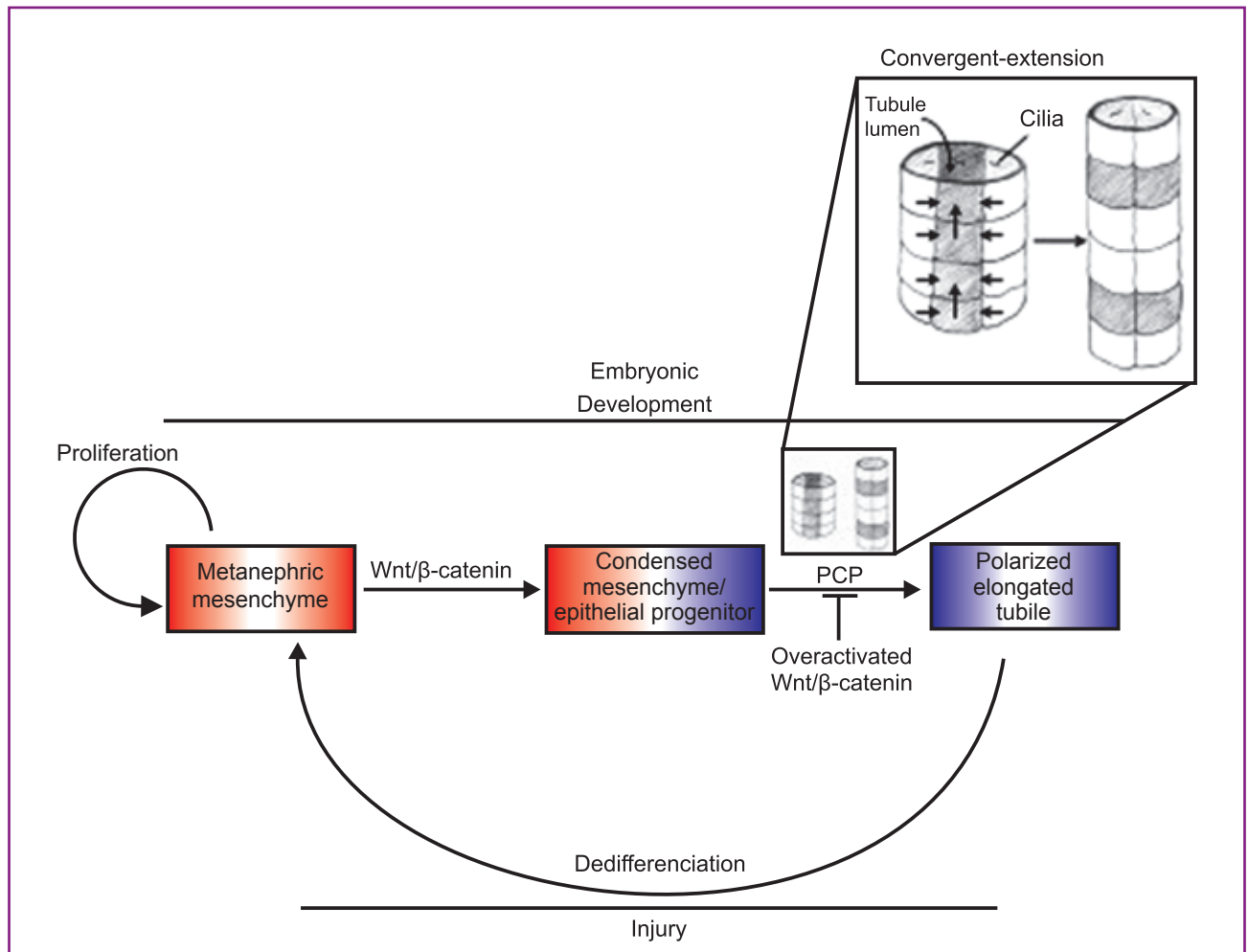


Рисунок 2. Джерело: Lancaster M., Gleeson J. Cystic kidney disease: the role of Wnt signaling // Trends in Molecular Medicine. – 2010. – 16(8). – P. 349-360. Пояснення в тексті

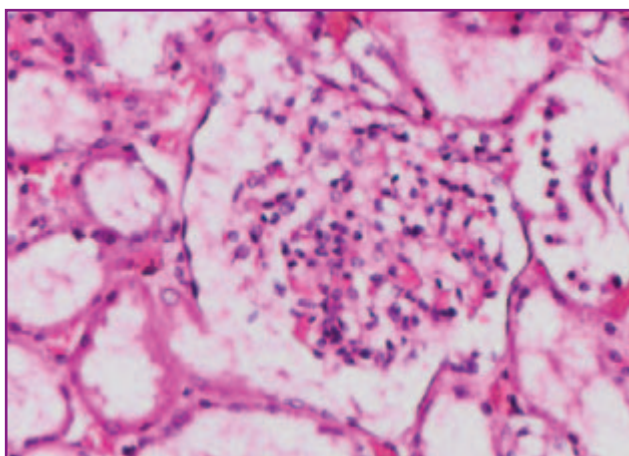


Рисунок 3. Хворий X., 20 р. Клубочок із нерівномірною дифузною проліферацією мезангіальних клітин, набряк ендотеліальних клітин, інфільтрація моноцитами, поліморфно-ядерними лейкоцитами, сладжовані еритроцити, ділянки фібриноїдного некрозу, розрив базальної мембрани капсули Боумена, виражені дистрофічні зміни в каналцях. Забарвлення гематоксилином і еозином, × 200

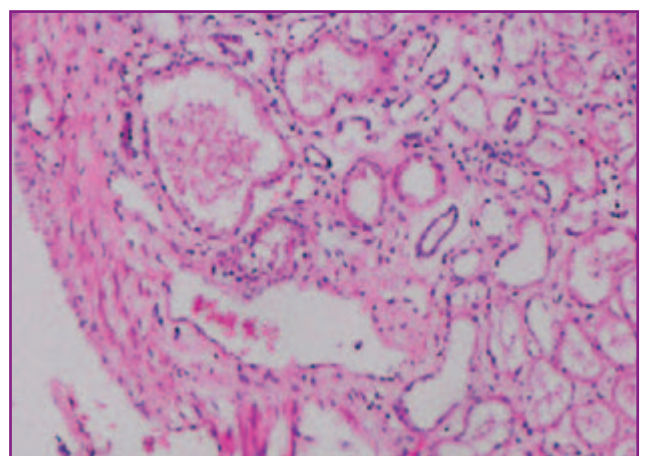


Рисунок 4. Хворий X., 20 р. Кістозно розширені каналці в корковому та мозковому шарах, дистрофічні зміни та вогнищевий некроз клітин епітелію, у просторі каналців білкові маси, злуцнені клітини. Забарвлення гематоксилином і еозином, × 100

що функціонують під час ембріогенезу, може вважатися проявом дефектної репарації ушкоджень ниркових клітин, оскільки як репарація епітелію ниркових каналців, так і нефрогенез характеризуються високим ступенем проліферативної активності. Тож ембріональні сигнальні каскади, зокрема Wnt, активуються як під час нефрогенезу, так і з метою репарації ушкоджень епітелію ниркових каналців. Дефект цих сигнальних каскадів може спричинити формування ниркових кіст в обох випадках [5].

Клітини епітелію ниркових каналців розвиваються із мезенхіми. Цей процес контролюється Wnt-/β-катенін-залежним сигнальним шляхом. У подальшому він інактивується, і натомість функціонує Wnt-/PCP-сигнальний шлях, відповідальний за ріст трубочок та орієнтацію площини поділу їх епітеліальних клітин. Обидва сигнальні шляхи ре-активуються при репарації в дорослій нириці, що зазнала пошкодження. Формування кіст відбувається внаслідок дерегуляції обох шляхів протягом нефрогенезу або репарації [5]. Вищеописаний процес зображено на рис. 2.

Подоцити та ушкодження нирок

Експериментальні дані за останні роки свідчать про роль Wnt-сигнальних шляхів при ушкодженні подоцитів. Зокрема, було показано, що експресія Wnt-лігандів підвищується в подоцитах як в експериментальній моделі, так і в матеріалі біопсії нирок пацієнтів із різними гломерулопатіями [8].

В експериментальних моделях мишей з ушкодженням подоцитів, індукованим адриаміцином (доксорубіцином), було відзначено підвищення експресії Wnt1-лігандів. Також у моделях діабетичної нефропатії відзначалося підвищення гломерулярної експресії Wnt1, Wnt2b, Wnt4, Wnt6, Wnt16. Тож підвищення експресії Wnt-лігандів характерне для людських та тваринних моделей гломерулопатій [9].

Деякими дослідниками вивчалася роль Wnt-сигнального шляху в подоцитах шляхом делеції гена β-катеніну або експресії постійно активної його форми виключно в подоцитах. Усі миші виявилися здоровими, що вказує на відсутність впливу даного Wnt-/β-катенін-сигнального шляху на подоцити, однак результати усіх досліджень вказують на шкідливий вплив активності β-катеніну саме під час гострого та хронічного гломерулярного ушкодження, включаючи модель діабетичної нефропатії. Крім того, в іншому експерименті було показано, що інгібітор Wnt-сигнального шляху, який діє на корецептор LRP5/6, зменшує гломерулярне ушкодження [8–10].

Загалом описані дослідження свідчать про шкідливість активації Wnt-сигнального шляху в ушкоджених подоцитах у дорослих мишей. Наслідки активації Wnt-каскаду в подоцитах неоднакові із проявами порушень у каналцевому епітелії. Активність Wnt-сигнального шляху в клітинах ниркових каналців після гострого ушкодження нирки сприяє

репарації епітелію, у той час як активація цього сигнального каскаду у подоцитах посилює їх пошкодження.

Імовірний механізм посилення пошкодження подоцитів може бути пов'язаний із транскрипційним фактором Snail, що пригнічує експресію нефрину, подоцит-специфічного білка, який є важливим для гломерулярного фільтраційного бар'єра. Інші дослідження свідчать, що Wnt1-ліганд пригнічує експресію нефрину в культурі подоцитів мишей шляхом індукції транскрипційного фактора Snail. Результатом пригнічення експресії нефрину може бути дисфункція фільтраційного бар'єра, що призведе до протеїнурії. Розглядається імовірність посилення експресії Wnt-таргетних генів, у результаті чого Wnt та Snail формують порочне коло з прогресуючим пошкодженням подоцитів [6]. Отже, найімовірніше, Wnt-сигнальний шлях відіграє важливу роль у диференціації подоцитів під час нефрогенезу, однак має бути інгібований у дорослій нириці.

Клінічний випадок

Пацієнт Х., 20 років, надійшов у нефрологічне відділення зі скаргами на набряки обличчя та нижніх кінцівок, збільшення живота, слабкість, головний біль, підвищення тиску. З анамнезу відомо, що пацієнт перехворів на гострий гайморит близько місяця тому, після чого з'явилися набряки обличчя та нижніх кінцівок, протеїнурія у межах сечового синдрому. Була виконана біопсія нирок, за її результатами встановлено: гострий (постінфекційний) гломерулонефрит з вираженим тубулярним та помірним інтерстиціальним компонентом (рис. 3). Біохімічний аналіз крові встановив тяжку гіподиспротеїнемію; на ехокардіографії — уремичний (фібринозний) перикардит. Ураховуючи дані клінічного дослідження, була проведена пульс-терапія метилпреднізолоном. Однак, незважаючи на лікування, виражені набряки, асцит, слабкість, задишка продовжували наростати на фоні тяжкої протеїнурії до 34,4 г/добу. У подальшому прогресувала уремія із такими фатальними ускладненнями: анемією, коагулопатією (венозні тромбози правих підключичної, яремної, стегнових вен) та набряком мозку. На розтині було підтверджено діагноз гострого постінфекційного гломерулонефриту та при мікроскопічному дослідженні виявлена велика кількість кістозно розширених ниркових каналців — як у корковому, так і в мозковому шарах (рис. 4).

Ми припускаємо імовірний механізм, що призвів до формування кіст та прогресуючого погіршення функції нирок у описаному випадку. Wnt-сигнальні шляхи обох типів: Wnt-/β-катенін-залежний та Wnt/PCP відіграють важливу роль у нефрогенезі та є інгібованими у нормальній нириці в дорослому стані. Внаслідок дії пошкоджуючих факторів відбувається реактивація Wnt-сигнального шляху у подоцитах та клітинах епітелію ниркових каналців з метою

подальшої репарації. Однак, у пошкоджених пододцитах активація Wnt-/ β -катенін-залежного каскаду є небажаною: порушення фільтраційного бар'єру внаслідок інгібування експресії нефрину транскрипційним фактором Snail, призвело до вираженої протеїнурії. З іншого боку, активація у епітелії каналців Wnt-каскаду, імовірно дефектного внаслідок мутації одного з білків, пов'язаних із первинними війками, призвела до формування кіст у нирках описаного пацієнта. Таким чином, регенерація клітин ниркових каналців була порушеною і, як наслідок, виникло кістозне розширення ниркових каналців.

У описаному випадку розвиток гострого (постінфекційного) гломерулонефриту розглядається як тригер, який діяв на нефрони із вже існуючою мутацією генів, що кодують білки первинних війок та описаних сигнальних каскадів, і, як наслідок, порушена репарація епітелію каналців нирок призвела до фатального погіршення ниркової функції та летального виходу.

Висновки

1. Первинні війки — це органели, що залишались недостатньо вивченими до останніх десятиліть. Дослідження вказують на важливу роль первинних війок у нефрогенезі та репарації клітин ниркових каналців у відповідь на пошкодження.

2. Первинні війки тісно пов'язані з Wnt-сигнальними шляхами. Мутації генів, відповідальних за Wnt-/ β -катенін-залежний та Wnt-/PCP-сигнальні шляхи, призводять до дефектної регенерації епітелію каналців нирок із подальшим утворенням кіст та зниженням стійкості подоцитів до пошкодження.

3. Експериментальні дослідження відповіді подоцитів на пошкодження дозволили нам припустити, що гострий (постінфекційний) гломерулонефрит у пацієнта із ймовірною мутацією генів Wnt-сигнального шляху міг стати аналогічним до

експериментальних пошкоджуючим чинником, оскільки активація Wnt-каскаду є універсальною відповіддю нирок на пошкодження. Це призвело до вираженої протеїнурії та формування кістозних розширень ниркових каналців в описаному клінічному випадку.

4. На сьогодні залишається багато нерозв'язаних питань стосовно ролі Wnt-сигнальних шляхів та пошкодження нирок у нефрогенезі, зокрема і в описаному клінічному випадку, що потребує подальших досліджень.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів не заявлений.

Список літератури

1. Habbig S., Liebau M. Ciliopathies — from rare inherited cystic kidney diseases to basic cellular function // *Mol. Cell Pediatr.* — 2015. — 2(1).
2. Wang S., Dong Z. Primary cilia and kidney injury: current research status and future perspectives // *AJP: Renal Physiology.* — 2013. — 305(8). — P. F1085-F1098
3. Basten S., Giles R. Functional aspects of primary cilia in signaling, cell cycle and tumorigenesis // *Cilia.* — 2013. — 2(1). — P. 6.
4. Waters A., Beales P. Ciliopathies: an expanding disease spectrum // *Pediatr. Nephrol.* — 2011. — 26(7). — P. 1039-1056.
5. Lancaster M., Gleeson J. Cystic kidney disease: the role of Wnt signaling // *Trends in Molecular Medicine.* — 2010. — 16(8). — P. 349-360.
6. Kawakami T., Ren S., Duffield J. Wnt signalling in kidney diseases: dual roles in renal injury and repair // *J. Pathol.* — 2012. — 229(2). — P. 221-231.
7. Goggolidou P. Wnt and planar cell polarity signaling in cystic renal disease // *Organogenesis.* — 2013. — 10(1). — P. 86-95.
8. Dai C., Stolz D.B., Kiss L.P. et al. Wnt/ β -catenin signaling promotes podocyte dysfunction and albuminuria // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — 20. — 1997-2008.
9. Kato H., Gruenwald A., Suh J.H. et al. Wnt/ β -catenin pathway in podocytes integrates cell adhesion, differentiation, and survival // *J. Biol. Chem.* — 2011. — 286. — 26003-26015.
10. Heikkila E., Juhila J., Lassila M. et al. β -Catenin mediates adriamycin-induced albuminuria and podocyte injury in adult mouse kidneys // *Nephrol. Dial Transpl.* — 2010. — 25. — 2437-2446.

Отримано 10.06.16 ■

Дядык А.Е.¹, Некрасова Л.Г.², Иванова М.Д.²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

ЦИЛИПАТИИ, РОЛЬ WNT-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО (ПОСТИНФЕКЦИОННОГО) ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Резюме. Первичные реснички — это субклеточные органеллы, производные цитоплазматической мембраны клетки практически любого типа. Они играют роль в восприятии и передаче механических и химических сигналов с поверхности клетки, ориентации плоскости деления, органогенезе и т.д. Вышеуказанные функции реализуются благодаря большому количеству белков, рецепторов, сигнальных путей. Мутации и дерегуляция данных компонентов могут иметь широкий спектр фенотипических последствий, объединяемых общим названием — цилиопатии, к которым, в частности, относятся и кистозные поражения паренхимы почек. Среди других сигнальных каскадов, связанных с

первичными ресничками, Wnt-сигнальный путь отвечает за нефрогенез и ответ почек на повреждающие факторы. Описан клинический случай пациента X., 20 лет, с кистозным расширением канальцев почки, которое было диагностировано при гистологическом исследовании. В представленной статье, базируясь на данных последних исследований в области цилиопатий, мы допускаем вероятные молекулярные механизмы, ответственные как за формирование кист, так и за прогрессирующее летальное течение гломерулонефрита в данном случае.

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, поликистоз почек, цилиопатии, Wnt-сигнальный путь.

Diadyk O.O.¹, Nekrasova L.H.², Ivanova M.D.²

¹National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

²National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

**CILIOPATHIES, THE ROLE OF WNT-SIGNALING PATHWAY
IN THE COURSE OF ACUTE (POSTINFECTIOUS) GLOMERULONEPHRITIS:
LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS**

Summary. Primary cilia — the cellular organelles derived from cytoplasmic cell membrane of almost any type. They play a role in the perception and the transfer of mechanical and chemical signals from the surface of cells, orientation of division plane, organogenesis, etc. Mentioned features are implemented due to the large number of proteins, receptors, signal transduction pathways. Mutations and deregulation of these components can have a wide range of phenotypic effects united by a common name — ciliopathies, which include, in particular, cystic lesions of kidney parenchyma. Among other signaling cascades associated with primary cilia, Wnt-signaling

pathway is responsible for nephrogenesis and response of the kidneys to damaging factors. There is described a clinical case of acute (postinfectious) glomerulonephritis in patient Kh., aged 20 years, with cystic dilation of kidney tubules that were diagnosed histologically. In the article, based on the recent researches in the ciliopathy field, we assume the possible molecular mechanisms responsible both for the formation of a cyst in the renal tubular system, and for progressive fatal course of glomerulonephritis in this case.

Key words: acute glomerulonephritis, polycystic kidney disease, ciliopathies, Wnt-signaling pathway.

Коментар спеціаліста

РЕЦЕНЗИЯ
на статью Е.А. Дядык, Л.Г. Некрасовой, М.Д. Ивановой
«Цилиопатії, роль Wnt-сигнального шляху
в перебігу гострого (постінфекційного) гломерулонефриту:
огляд літератури та власне спостереження»

Описанный в статье клинический случай представляет значительный научный интерес, в первую очередь для нефрологов и патоморфологов. На сегодня остается множество вопросов касательно патогенеза и этиологии кистозных поражений почек, которые являются гетерогенной группой заболеваний. Манифестация некоторых форм происходит в детском возрасте, тогда как другие могут не проявляться клинически до зрелого возраста, в связи с чем вопросы лечения и диагностики поликистоза почек актуальны также и в детской нефрологии. Ввиду разнородности и недостаточной изученности патогенеза кистозных заболеваний почек методы этиотропной терапии не разработаны, и в некоторых случаях пациенту может быть необходима почечно-заместительная терапия.

В описанном клиническом случае основные изменения представлены выраженной гипопропротеинемией, коагулопатиями, уремией как проявлениями прогрессирующего течения острого (постинфекци-

онного) гломерулонефрита, на который была направлена патогенетическая терапия. Острый гломерулонефрит у данного пациента развился на фоне скомпрометированной функции почек, патогенетическая сущность которой недостаточно ясна.

Авторы статьи описывают возможный молекулярный механизм снижения почечной функции у данного пациента, основываясь на экспериментальных данных последнего десятилетия в области цилиопатий. Вероятно, экспериментальная проверка данной гипотезы и дальнейшее изучение молекулярно-генетических механизмов патогенеза цилиопатий, проблемы ответа почек на повреждение позволят разработать новый терапевтический подход к данной группе заболеваний.

*Доцент кафедри нефрології
і почечно-заместительної терапії
НМАПО імені П.Л. Шупика
к.м.н., доцент С.В. Кушниренко ■*

Коментар спеціаліста

РЕЦЕНЗИЯ
на статью Е.А. Дядык, Л.Г. Некрасовой, М.Д. Ивановой
«Циліопатії, роль Wnt-сигнального шляху
в перебігу гострого (постінфекційного) гломерулонефриту:
огляд літератури та власне спостереження»

Данная статья, в которой описан клинический случай, представляет особый интерес ввиду стремительного развития молекулярной медицины, геномики и протеомики. Исследования в вышеуказанных областях обозначают новый этап в понимании патогенеза и морфогенеза, закономерностей развития различных болезней почек.

Интерес к пониманию молекулярных механизмов развития заболевания, основывающийся на наших познаниях об эмбриогенезе почечной ткани, растет вместе с появлением новых технологий и методов изучения.

На сегодняшний день сигнальные пути Wnt и Wnt/PCP, описанные авторами в статье, приближают нас к пониманию сути процесса и являются перспективными направлениями для исследований и почвой для научных дискуссий. Приведенные оригинальные схемы и комментарии авторов представляют собой ценный вклад в понимание проблемы. Известно, что зародыши с недостаточным развитием данных сигнальных путей не могут пройти процесс нормальной эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), связанной с гастрულიацией. Воспаление промотирует ЭМТ путем активации TGF- β , PDGF, EGF, and FGF-2 и приводит к развитию «недееспособной» соединительной ткани в месте повреждения. TGF- β -индуцированный фиброз был неоднократно смоделирован и исследован в лабораторных условиях. Будучи еще не до конца изученным, еще больший интерес представляет обратный механизм — мезенхимально-эпителиальной трансформации (МЭТ), который при должном подходе позволит в будущем управлять способностью клеток и тканей к регенерации, восстанавливать по-

врежденные органы и их функцию, что может быть решающим для многих, в том числе нефрологических, пациентов.

Феномен ЭМТ — роста соединительной ткани на месте поврежденного эпителия — продолжает играть ключевую роль в развитии многих заболеваний и их хронизации.

Отдельного внимания заслуживают приведенные данные о подоцитопатиях, так как эта проблема в настоящее время ставится во главу угла при рассмотрении многих гломерулярных заболеваний и в то же время порождает много дискуссий. Роль Wnt/ β -катенинового пути в повреждении подоцитов доказана во многих экспериментах.

Применение новейших методов исследований, использование электронной микроскопии, финансирование геномных/протеомных/молекулярных областей медицины и науки является многообещающим шагом, который позволит более эффективно диагностировать, лечить и, что более важно, предотвращать развитие заболеваний почек и других органов. И хотя протеомные исследования мочи и ткани почки на данный момент не способны в полном объеме заместить морфологию, метод может быть широко внедрен в качестве вспомогательного уже сегодня.

*Заведующий кафедрой патологической
анатомии и судебной медицины
Запорожского государственного
медицинского университета,
д.м.н., профессор, заслуженный деятель
науки и техники Украины*
В.А. Туманский ■

СИМПОЗИУМ № 214 «СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ПОЧЕК»

Проводят: кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.А. Шупика, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Рекомендовано: нефрологам, семейным врачам, терапевтам.

Уважаемые коллеги!

Чтобы правильно ответить на нижеуказанные вопросы, внимательно **ознакомьтесь со статьей А.А. Мельника «Система гемостаза и ее регуляция при нарушении функциональной способности почек»**, которая опубликована на с. 57 этого номера журнала.

Вопросы к симпозиуму № 214 «Система гемостаза и ее регуляция при нарушении функциональной способности почек»

1. Система гемостаза включает:

- А. Тромбоциты.
- Б. Плазменные факторы.
- В. Факторы фибринолиза.
- Г. Антикоагулянты.
- Д. Все ответы верные.

2. Внешний механизм гемостаза включает активацию:

- А. Фактора VII.
- Б. Фактора VIII.
- В. Фактора IX.
- Г. Фактора XII.
- Д. Высокомолекулярного кининогена.

3. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз выполняет функцию:

- А. Протеолиза.
- Б. Адгезивно-агрегационную.
- В. Гидролиза.
- Г. Лизиса эуглобулинов.
- Д. Фибринолиза.

4. Антикоагулянтом является:

- А. Плазминоген.
- Б. Фактор III.
- В. Антитромбин III.
- Г. Стрептокиназа.
- Д. АДФ.

5. Продукты деградации фибрина вызывают:

- А. Протеолиз.
- Б. Синтез фактора III.
- В. Блокаду образования фибрина.
- Г. Активацию фактора XII.
- Д. Активацию фибринолиза.

6. Протромбинообразование по внутреннему пути следует контролировать:

- А. Агрегацией тромбоцитов.
- Б. Определением фибриногена.
- В. Активированным частичным тромбопластиновым временем.
- Г. Протромбиновым временем.
- Д. Временем кровотечения.

7. Для предтромботического состояния характерно:

- А. Повышение фибринолитической активности.
- Б. Повышение адгезии и агрегации тромбоцитов.
- В. Гипофибриногенемия.
- Г. Гипокоагуляция.
- Д. Тромбоцитопатия.

8. Внешний путь протромбинообразования следует контролировать:

- А. Тромбиновым временем.
- Б. Фактором XIII.
- В. Временем кровотечения.
- Г. Протромбиновым временем.
- Д. Антитромбином III.

9. Гепаринотерапию можно контролировать:

- А. Активированным частичным тромбопластиновым временем.
- Б. Временем кровотечения.
- В. Тромбиновым временем.
- Г. Концентрацией фибриногена.
- Д. Агрегацией тромбоцитов.

10. Коагулограммой называется:

- А. Направление на исследование системы гемостаза.
- Б. Определение протромбинового времени.
- В. Исследование агрегационных свойств тромбоцитов.
- Г. Набор гемостазиологических тестов, отвечающих на поставленную клиницистом задачу.
- Д. Проведение исследований гемостаза на коагулометре.

11. Международным требованиям контроля антикоагулянтов непрямого действия является определение:

- А. Протромбинового отношения.
- Б. Протромбинового времени.
- В. Протромбинового индекса.
- Г. Протромбина по Квику.
- Д. Международного нормализованного отношения.

12. При обследовании пациентов с геморрагическими заболеваниями необходимо проводить:

- А. Исследование агрегации тромбоцитов.
- Б. Исследование фибринолиза.
- В. Определение АЧТВ и ПВ.
- Г. Определение фибриногена.
- Д. Все перечисленное верно.

13. Повышение риска тромбоза у пациентов с почечной недостаточностью наблюдается при следующих клинических состояниях:

- А. Тромбозе глубоких вен.
- Б. Остром коронарном синдроме.
- В. Тромбозе сосудистого доступа.
- Г. Окклюзии периферических артерий.
- Д. Все перечисленное верно.

14. Какие из антифосфолипидных антител встречаются чаще всего при тромбозе почечных артерий и инфаркте почек?

- А. Антитела к кардиолипину.
- Б. Антитела к фосфатидилсерину.
- В. Антитела к фосфатидилэтаноламину.
- Г. Антитела к фосфатидилинозитолу.
- Д. Антитела к фосфатидилхолину.

15. Прокоагулянтное состояние при нарушении функции почек обусловлено:

- А. Повышением фибриногена.
- Б. Повышением тканевого фактора.
- В. Повышением фактора фон Виллебранда.
- Г. Уменьшением активатора ингибитора плазминогена.
- Д. Все перечисленное верно.

16. Во сколько раз увеличивается риск кровотечений, связанных с патологией почек?

- А. Не увеличивается.
- Б. Повышается в 2 раза.
- В. Повышается в 3 раза.
- Г. Повышается в 4 раза.
- Д. Повышается в 5 раз.

17. Какие из перечисленных ниже антикоагулянтов зависят от АТ III?

- А. Нефракционированный гепарин.
- Б. Низкомолекулярный гепарин.
- В. Вессел дуэ Ф.
- Г. Фондапаринукс.
- Д. Все перечисленные.

18. Варфарин не рекомендован для применения у пациентов с хронической болезнью почек:

- А. 1-й стадии.
- Б. 2-й стадии.
- В. 3-й стадии.
- Г. 4-й и 5-й стадий.
- Д. Всех перечисленных стадий.

19. Какие дозы АСК используют у пациентов с проявлением ишемической болезни сердца при тяжелой почечной недостаточности?

- А. < 50 мг.
- Б. < 100 мг.
- В. < 150 мг.
- Г. < 250 мг.
- Д. < 350 мг.

20. Какие профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов используют от рекомендованной дозы для больных с почечной недостаточностью?

- А. 10 %.
- Б. 25 %.
- В. 50 %.
- Г. 75 %.
- Д. 85 %.

СИМПОЗІУМ № 215 «АУТОСОМНО-ДОМІНАНТНИЙ ПОЛІКІСТОЗ НИРОК ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ТОЛВАПТАНУ (згідно із затвердженими позиціями Робочої групи зі спадкових захворювань нирок ERA-EDTA і European Renal Best Practice)»

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!

Щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з рекомендаціями щодо застосування толваптану при аутосомно-домінантному полікістозі нирок (затвердження позицій від імені Робочої групи зі спадкових захворювань нирок ERA-EDTA і European Renal Best Practice), що надруковані на с. 34 цього номера журналу.

Питання до симпозиуму № 215 «Аутосомно-домінантний полікістоз нирок та рекомендації із застосування толваптану (згідно із затвердженими позиціями Робочої групи зі спадкових захворювань нирок ERA-EDTA і European Renal Best Practice)»

1. Толваптан — це:

- А. Антагоніст рецепторів вазопресину V2.
- Б. Антагоніст рецепторів вазопресину V1.
- В. Антагоніст рецепторів вазопресину V3.
- Г. Антибіотик.
- Д. Кальцієвий блокатор.

2. Толваптан рекомендований:

А. Для сповільнення прогресування розвитку кіст і ниркової недостатності при аутосомно-домінантному полікістозі нирок у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок у стадії 1–3 на початку терапії за наявності доказів швидкопрогресуючого захворювання.

Б. Для сповільнення прогресування розвитку кіст і ниркової недостатності при аутосомно-реце-

сивному полікістозі нирок у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок у стадії 1–3 на початку терапії за наявності доказів швидкопрогресуючого захворювання.

В. Для сповільнення прогресування розвитку кіст і ниркової недостатності при мультикістозі нирки.

Г. Для сповільнення прогресування розвитку кіст при гідронефрозі.

Д. Для лікування резистентного до антибіотиків пієлонефриту.

3. Аутосомно-домінантний полікістоз нирок — генетично неоднорідне захворювання, щопов'язане:

- А. З ХХУ мутацією.
- Б. З УУХ мутацією.

В. З мутацією PKD1 (85 % пацієнтів) — більш тяжкою і мутацією PKD2 (15 %).

Г. З мутацією PKD4 (85 % пацієнтів) — більш тяжкою і мутацією PKD3 (15 %).

Д. З мутацією хромосоми Філадельфія.

4. Аутосомно-домінантний полікістоз нирок характеризується:

А. Доброякісним перебігом і не призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності.

Б. Розвитком термінальної ниркової недостатності у дитячому віці.

В. Одночасним розвитком раку нирки.

Г. Одночасним розвитком олігофренії.

Д. Прогресивним розвитком і зростанням численних двосторонніх ниркових кіст, що призводить до дефектів концентрації сечі, гіпертензії, гострого та хронічного болю, каменів у нирках, еритроцитурії, кіст і інфекцій сечовивідних шляхів і, найголовніше, до втрати функції нирок.

5. При аутосомно-домінантному полікістозі нирок:

А. Розвиток і ріст кіст зазвичай починається внутрішньоутробно, цей ріст безперервний, але функція нирок, як правило, зберігається до 30–40 років.

Б. Розвиток і ріст кіст зазвичай починається після 30–40 років, цей ріст безперервний, але функція нирок, як правило, зберігається нормальною до кінця життя людини.

В. Розвиток і ріст кіст не характерний, проте функція нирок, як правило, втрачається до 30–40 років.

Г. Розвиток і ріст кіст зазвичай спостерігається тільки в одній нирці, цей ріст безперервний, але функція нирок, як правило, зберігається до 30–40 років.

Д. Спостерігається розвиток серцевої недостатності у дитячому віці.

6. При аутосомно-домінантному полікістозі нирок:

А. Компенсаторна гіперфільтрація у клубочках завдяки наявності кістозно не розширених каналців підтримує рівень швидкості клубочкової фільтрації у хворих в рамках нормального діапазону протягом тривалого часу.

Б. Компенсаторна гіперфільтрація у клубочках завдяки наявності кістозно не розширених каналців підтримує рівень швидкості клубочкової фільтрації у хворих в рамках нормального діапазону протягом дуже короткого часу.

В. Компенсаторна гіперфільтрація у клубочках відсутня.

Г. Компенсаторна гіперфільтрація присутня у каналцях.

Д. Компенсаторна гіперфільтрація у клубочках спостерігається лише у дитячому віці.

7. Обґрунтуванням застосування толваптану при аутосомно-домінантному полікістозі нирок стало дослідження:

А. ADVANCE.

Б. TRIAL.

В. 3 + 4.

Г. TEMPO 3:4.

Д. РОСТОК.

8. Призначення толваптану при аутосомно-домінантному полікістозі нирок показано:

А. Дорослим пацієнтам у віці < 50 років з ХХН у стадії 4–5.

Б. Дорослим пацієнтам у віці < 50 років з ХХН у стадії 1–3а (рШКФ > 45 мл/хв/1,73 м²), які мають або які, імовірно, матимуть швидке прогресування захворювання.

В. Дорослим пацієнтам у віці < 80 років з ХХН у стадії 4–5.

Г. Дітям до 18 років.

Д. Не показано.

9. Призначення толваптану не рекомендовано:

А. Пацієнтам віком 30–40 років із 1-ю стадією ХХН (рШКФ > 90 мл/хв/1,73 м²).

Б. Дорослим пацієнтам у віці < 50 років з ХХН у стадії 1–3а (рШКФ > 45 мл/хв/1,73 м²), які мають або які, імовірно, матимуть швидке прогресування захворювання.

В. Із дози 45 мг вранці і 15 мг ввечері.

Г. Із титруванням дози толваптану до 60/30 мг.

Д. Із максимальним титруванням дози 90/30 мг за умови доброї переносимості.

10. Швидка прогресія кіст при аутосомно-домінантному полікістозі нирок спостерігається, якщо:

А. Підтверджене щорічне зниження рШКФ ≥ 5 мл/хв/1,73 м² за 1 рік та/або $\geq 2,5$ мл/хв/1,73 м² на 1 рік протягом 5 років.

Б. Підтверджене щорічне зниження рШКФ ≥ 1 мл/хв/1,73 м² за 1 рік та/або $\geq 1,5$ мл/хв/1,73 м² на 1 рік протягом 5 років.

В. Підтверджене щорічне зниження рШКФ ≥ 5 мл/хв/1,73 м² за 1 рік та/або $\geq 2,5$ мл/хв/1,73 м² на 1 рік протягом 2 років.

Г. Підтверджене щорічне зниження рШКФ $\geq 2,5$ мл/хв/1,73 м² за 5 років.

Д. Підтверджене щорічне зниження рШКФ $\geq 2,5$ мл/хв/1,73 м² за 10 років.

11. Швидка прогресія кист при аутосомно-домінантному полікістозі нирок спостерігається, якщо:

А. Зменшення загального об'єму нирки (ЗОН) > 1 % на 1 рік шляхом повторних вимірювань (бажано три або більше, щонайменше кожні 6 місяців і за допомогою МРТ).

Б. Підвищення ЗОН > 1 % на 1 рік шляхом повторних вимірювань (бажано три або більше, щонайменше кожні 6 місяців і за допомогою МРТ).

В. Зменшення ЗОН > 5 % на 1 рік шляхом повторних вимірювань (бажано три або більше, щонайменше кожні 6 місяців і за допомогою МРТ).

Г. Підвищення ЗОН > 5 % на 1 рік шляхом повторних вимірювань (бажано три або більше, щонайменше кожні 6 місяців і за допомогою МРТ).

12. Швидка прогресія кіст при аутосомно-домінантному полікістозі нирок спостерігається:

А. У пацієнтів віком < 45 років і довжиною нирки > 9 см за даними УЗД.

Б. У пацієнтів віком < 45 років і довжиною нирки > 10 см за даними УЗД.

В. У пацієнтів віком < 45 років і довжиною нирки > 11 см за даними УЗД.

Г. У пацієнтів віком < 45 років і довжиною нирки > 12 см за даними УЗД.

Д. У пацієнтів віком < 45 років і довжиною нирки > 16,5 см за даними УЗД.

13. Пацієнтам із сімейної історією термінальної хронічної недостатності у віці до 58 років слід проходити перевірку з приводу швидкого прогресування захворювання:

А. Щорічно.

Б. Кожні 3–5 років.

В. Кожні 10 років.

Г. Кожні 15 років.

Д. Таку перевірку проводити не потрібно.

14. При призначенні толваптану при аутосомно-домінантному полікістозі нирок слід:

А. Враховувати протипоказання, побічні дії, зокрема його гепатотоксичність.

Б. Призначати його прийом однією дозою.

В. Призначати його в дозі 1 мг/кг.

Г. Не припиняти лікування навіть при розвитку побічних дій.

Д. Толваптан не має побічних дій.

15. Толваптан при аутосомно-домінантному полікістозі нирок призначається:

А. Із дози 45 мг вранці і 15 мг ввечері із максимальним титруванням дози до 60/30 і 90/30 мг за умови доброї переносимості.

Б. Із дози 450 мг вранці і 150 мг ввечері із максимальним титруванням дози до 600/300 і 900/300 мг за умови доброї переносимості.

В. Із дози 4,5 мг вранці і 1,5 мг ввечері із максимальним титруванням дози до 6/3 і 9/3 мг за умови доброї переносимості.

Г. У дозі 300 мг одноразово на добу.

Д. У дозі 1 г одноразово на добу.

Підготував проф. Д.Д. Іванов ■

СИМПОЗІУМ № 216 «АДЕКВАТНІСТЬ ГЕМОДІАЛІЗУ СТАНУ ХВОРОГО І ФУНКЦІЇ НИРОК (ЗГІДНО З РЕКОМЕНДАЦІЯМИ KDOQI, 2015)»

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!

Щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з клінічними практичними рекомендаціями KDOQI щодо оцінки адекватності гемодіалізу (додаток 2015 року), що надруковані на с. 53 цього номеру журналу.

Питання до симпозіуму № 216 «Адекватність гемодіалізу стану хворого і функції нирок (згідно з рекомендаціями KDOQI, 2015)»

1. Інформування і навчання пацієнтів щодо методів та опцій нирково-замісної терапії слід починати не пізніше наявної:

- А. Термінальної ниркової недостатності.
- Б. ХХН.
- В. ХХН 1-ї стадії.
- Г. ХХН 4-ї стадії.
- Д. ХХН 5-ї стадії.

2. До методів нирково-замісної терапії відноситься:

- А. Трансплантація нирки, перитонеальний діаліз, гемодіаліз.
- Б. Лише перитонеальний діаліз і гемодіаліз.
- В. Лише трансплантація нирки.
- Г. Лише діаліз, що виконується послідовно, і трансплантація нирки.
- Д. Лише перитонеальний діаліз, що виконується послідовно, і трансплантація нирки.

3. Рішення про початок діалізу у людей із ХХН 4–5-го ступеня приймається на підставі:

- А. Лише рШКФ.
- Б. Можливостей центру гемодіалізу.
- В. РШКФ і можливостей центру гемодіалізу.

- Г. Лише за наявності діабетичної хвороби нирок.
- Д. Вираженості ознак уремії, білково-енергетичних втрат, можливостей корекції метаболічних порушень і водного навантаження.

4. Альтернативою традиційним сеансам гемодіалізу тричі на тиждень є:

- А. Часті короткотривалі сеанси (наприклад, щоденно по 2 години).
- Б. Один раз на тиждень.
- В. Двічі на тиждень.
- Г. Чотири рази на тиждень.
- Д. Одночасна трансплантація нирки і підшлункової залози.

5. При проведенні частих короткотривалих сеансів гемодіалізу можливі ризики:

- А. Розвитку злоякісної гіпертензії.
- Б. Розвитку печінкової недостатності.
- В. Розвитку набряку мозку.
- Г. Розвитку тяжкої анемії.
- Д. Зростання кількості процедур щодо утворення судинних доступів і схильності до розвитку гіпотонії під час діалізу.

6. Для покращення якості життя людей, які отримують діаліз, можна рекомендувати:

- А. Тривалий домашній гемодіаліз (6–8 годин 3–6 діб на тиждень).
- Б. Гемодіаліз тривалістю 24 години один раз на тиждень.
- В. Гемодіаліз тривалістю 12 годин один раз на тиждень.
- Г. Гемодіаліз тривалістю 24 години два рази на тиждень.
- Д. Гемодіаліз тривалістю 12 годин два рази на тиждень.

7. При тривалому домашньому гемодіалізі (6–8 годин 3–6 діб на тиждень) можна очікувати зростання ризиків:

- А. Збільшення втрати залишкової функції нирок.
- Б. Зростання ускладнень судинного доступу.
- В. Потенціального збільшення навантаження на оточуючих людей і персонал.
- Г. Усі відповіді правильні.
- Д. Усі відповіді неправильні.

8. За наявності термінальної стадії ХХН у вагітної слід рекомендувати:

- А. Тривалий частий гемодіаліз.
- Б. Один сеанс на тиждень гемодіалізу.
- В. Два сеанси на тиждень гемодіалізу.
- Г. Три сеанси на тиждень гемодіалізу.
- Д. Максимально відтермінувати призначення гемодіалізу.

9. Для людей, які отримують гемодіаліз тричі на тиждень, рекомендовано цільовий Kt/V:

- А. Понад 1,4.
- Б. Понад 1,6.
- В. Понад 1,8.
- Г. Понад 2,0.
- Д. Понад 2,5.

10. Для людей, які отримують гемодіаліз не за схемою тричі на тиждень, рекомендовано цільовий Kt/V:

- А. Понад 1,4.
- Б. Понад 1,8.
- В. Понад 2,0.
- Г. Понад 2,3.
- Д. Понад 2,5.

11. Для людей із істотною залишковою функцією нирок можливо дозу гемодіалізу:

- А. Зменшити за умов періодичного вимірювання залишкової функції нирок.
- Б. Зменшити безумовно.
- В. Збільшити за умов періодичного вимірювання залишкової функції нирок.
- Г. Збільшити безумовно.

12. Людям із низькою залишковою функцією нирок (менше 2 мл/хв), які отримують гемодіаліз тричі на тиждень, рекомендується призначити мінімальну тривалість діалізу:

- А. 1 година.
- Б. 1,5 години.
- В. 2 години.
- Г. 3 години.
- Д. 4 години.

13. Необхідність у призначенні додаткових сеансів гемодіалізу виникає у разі:

- А. Великого набору маси тіла пацієнтів між сеансами гемодіалізу.
- Б. Погано контрольованого артеріального тиску.
- В. Високої ультрафільтрації.
- Г. Недостатнього метаболічного контролю.
- Д. Усі відповіді правильні.

14. Зменшення споживання натрію у їжі та адекватне видалення під час гемодіалізу потрібно за наявності:

- А. Гіпертензії.
- Б. Гіперволемії.
- В. Гіпертрофії лівого шлуночка.
- Г. Усі відповіді правильні.
- Д. Усі відповіді неправильні.

15. Для інтермітуючого гемодіалізу рекомендовано застосовувати:

- А. Високо- і низькопотоківі біосумісні мембрани.
- Б. Лише високопотоківі мембрани.
- В. Лише низькопотоківі мембрани.
- Г. Лише целюлозні мембрани.
- Д. Мембрани типу Conrad.

Підготував проф. Д.Д. Іванов ■

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 ін-

ших одиницях. Усі літерні позначення й абрєвіатури 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 (рисунок, схеми, діаграми) розміщуються в тексті статті відповідно до їх першого згадування. Бажана наявність копії ілюстрацій (рисуноків, 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 виводах. 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, виносів 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'язкова назва періодичного видання — журнал «Почки»)

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ — ВИБІР ЛІДЕРІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

**Підвищення кваліфікації, обмін досвідом, ділові контакти,
все для оснащення медичних закладів різного профілю
і багато іншого чекає на вас на Форумі!**

25–27 квітня 2017 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» відбудеться головна подія галузі охорони здоров'я України — VIII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» — міжнародна професійна платформа для обміну досвідом та підвищення кваліфікації, що об'єднує потужну науково-практичну програму й найбільші в Україні спеціалізовані виставки останніх досягнень ринку охорони здоров'я та фармацевтики.

Форум давно визнаний авторитетною платформою, що об'єднує керівників галузі охорони здоров'я, науковців, лікарів різних спеціальностей, інвесторів, виробників, представників і дистриб'юторів медичного та лабораторного обладнання, інструментарію, повного спектра товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції, словом, усіх представників медичної спільноти України та зарубіжжя.

За час роботи Форуму його відвідали понад 73 000 фахівців галузі охорони здоров'я з України, країн СНД і далекого зарубіжжя, відбулося понад 400 науково-практичних заходів, доповідачами виступили понад 3300 експертів галузі.

Організатори Форуму — Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, компанія LMT.

Подія відбудеться за підтримки Президента України та під патронатом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

Офіційна підтримка Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

За сприяння медичних асоціацій, громадських об'єднань, вищих навчальних медичних закладів, соціальних фондів України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму: Toshiba Corporation.

Партнери: UMT+, «Мед Ексім», «Здро́во», «Поліпромсинтез», «БТЛ-Україна», «МЕДІО», «Хімлаборреактив», Amed, «Експерт», «УКР ДІАГНОСТИКА», RH, «Вектор-Бест-Україна», «Віола Медтехніка», In Medical, «Сінево Україна».

Середучасників Форуму 2009–2016 років: «ЗМ Україна», «Такеда Україна», «Абботт Лабораторіс С.А.», «Балтон», «БіоЛайн Україна», «БІОМЕД ЛТД», «Біо Тест Мед», «Здро́во», «Гемопласт», НВЛ «Гранум», «Рош Україна», «Зьоринг ГмбХ», «Індар», «Інтермедіка», «УкрТелеМед», «Квант», «Медапаратура», «Медігран», «Меркатор Медікаль», «Модем 1», «Нова медична група», «Оніко», «ОСД

Східна Європа», НВО «Практика», «Профімед-Сервіс», «РАДМІР», «Сервісмед», «Сканер», «СпортМедІмпорт», «Телеоптик», «Фармаско», «ЮТАС», Medonica, Labco, «Агат-Мед», «Діапроф-мед», «Альфа СПА», Bio-Rad Laboratories, «Контакт», «ЛАБВІТА», «Оптіма-Фарм», «Фотоніка Плюс», «ХЕМА», SonoScape, «МК Квертімед Україна», «Діамед», Integrated Medical Group, «Bera Медіка», «Ерба Лахе́ма», «Дюсо», «Інтеро», «Кормей», «Ледум», «Рамінтек», «Рідан Інжиніринг», «Т.В.К. Груп», «Теспро», «Шерл», «Ювіс», «Юнайтед Медікал Сервіс», «Рехафлекс», «Меркурій Вест», «Ампрі Україна», «Організація медичного бізнесу», «ІМЕСК», «МІЗ-МА», «ЛАБВЕЛЛ», «ВОЛЕС», «БМТ УА», «Укроргсинтез», «РУС-Ко» та багато інших.

Експозиційна частина Форуму буде представлена більше ніж 350 учасниками — компаніями — лідерами ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO — повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення вітчизняного та зарубіжного виробництва.

MEDRadiology — конвенціональна рентгенодіагностика, рентгеновська комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ультразвукова діагностика, ядерна медицина, променева терапія, радіаційна безпека.

MEDLab — комплексне забезпечення медичних лабораторій.

MEDTech — медична техніка та обладнання для амбулаторного та стаціонарного лікування й діагностики.

MEDSolutions — комплексні рішення для закладів охорони здоров'я: проектування, інжиніринг, автоматизація.

IT MED — телекомунікаційні та медичні інформаційні технології.

MEDRehab&Physio — обладнання та технології для фізіотерапії та медичної реабілітації.

MEDCleanTech — чисті приміщення, клінінг, спецодяг та засоби індивідуального захисту.

MEDInnovation — інноваційні розробки та перспективні проекти науково-дослідних установ медичного профілю і медичних ВНЗ.

MEDDent — обладнання, матеріали та технології в галузі стоматології.

Health Beauty — професійне обладнання, матеріали та сучасні технології для естетичної медицини, пластичної хірургії. Напрямок anti-aging.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO — лікарські препарати, парафармацевтична продукція, товари медичного призначення, лікувальна косметика, комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Форум на три дні стане майданчиком для презентацій інноваційних технологій для всіх галузей медицини. Фахівці зможуть побачити обладнання й техніку в дії, отримати консультації експертів, оцінити переваги та вибрати для себе кращі пропозиції.

Сервіс «Призначити ділову зустріч» дозволить ефективно використовувати свій час на Форумі та заздалегідь визначити компанії, з якими ви хочете провести ділові переговори.

У рамках виставки реалізуються ділові пакети пропозицій **BusinessPoint** і **BuyersProgram**, що дозволяють залучити на виставку фахівців, які приймають рішення на ринку охорони здоров'я.

Останні інноваційні розробки профілактики, діагностики та лікування будуть представлені в рамках **VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** (вноситься до «Реєстру з їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій»).

Конгрес — міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, навчання, обміну досвідом та конструктивного діалогу вчених, практикуючих лікарів і експертів різних сфер медицини.

Фахівці з понад 100 лікарських спеціальностей мають унікальну можливість брати участь в симпозіумах, конференціях, круглих столах, семінарах, майстер-класах, представляти власні дослідження, знайомитися й обговорювати останні методи й методики діагностики, профілактики та лікування.

Організатори, співорганізатори та партнери Конгресу: медичні установи МОЗ України, науково-дослідні інститути НАМН України, кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика, авторитетні асоціації й об'єднання, медичні установи Міністерства оборони України, Міністерства соціальної політики України, вищі навчальні медичні заклади, установи післядипломної освіти та багато інших.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують сертифікати про підвищення кваліфікації.

Тематичні напрямки Конгресу

Науково-практичні програми:

- «Організація й управління охороною здоров'я»;
- «Дні приватної медицини»;
- «Дні лабораторної медицини»;
- «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія,

променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека»;

- «Функціональна діагностика»;
- «Телемедицина та медичні інформаційні системи»;
- «Військова медицина»;
- «Медицина невідкладних станів»;
- «Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія, комбустіологія»;
- «Фізична терапія і реабілітаційна медицина»;
- «Травматологія та ортопедія»;
- «Онкологія»;
- «Терапія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія, ендокринологія, гематологія та трансфузіологія»;
- «Загальна практика — сімейна медицина»;
- «Гінекологія, репродуктологія, акушерство, перинатологія, неонатологія, педіатрія»;
- «Офтальмологія»;
- «Отоларингологія»;
- «Урологія і нефрологія»;
- «Дерматовенерологія»;
- «Health Beauty»: пластична хірургія, дієтологія»;
- «Організація і управління фармацією»;
- «Сестринська справа».

Тільки в рамках Форуму відбудуться унікальні освітні школи, що дозволяють тестувати сучасне медичне обладнання та отримувати кваліфіковану консультацію від професіоналів в рамках зони **MEDZOOM**:

- школа головного лікаря;
- Українська лабораторна школа;
- Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики;
- Українська кардіологічна школа ім. акад. М.Д. Стражеска;
- терапевтична школа;
- тактична медицина;
- школа екстреної медичної допомоги;
- школа реабілітаційної терапії;
- школа Health Beauty;
- Українська школа медсестринства.

Паралельно з Міжнародним медичним форумом відбудеться **VI Міжнародна виставка медичного туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo** — головна виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі, що дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, Румунії та багатьох інших країн.

Вхід на Форум/Конгрес вільний за умови попередньої реєстрації.

Чекаємо вас на VIII Міжнародному медичному форумі «Інновації в медицині — здоров'я нації», VI Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» 25–27 квітня 2017 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (Україна, Київ, вул. Салютна, 2Б, метро «Нивки») Додаткова інформація

З питань участі у виставках:

Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98
E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі в Конгресі:

Тел.: +380 (44) 206-10-99
E-mail: congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки
у практику охорони здоров'я України



За підтримки:
• Президента України



Під патронатом:
• Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я



Офіційна підтримка:
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони
здоров'я України
• Київської міської державної
адміністрації



Організатори:
Національна академія
медичних наук України



НМАПО імені
П. Л. Шупика



Компанія LMT

Генеральний
партнер:

TOSHIBA
Leading Innovation >>

MEDICAEXPO

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO

МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

30

**25-27
КВІТНЯ
2017**

60

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

350

750

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

11 000

100

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний
стратегічний
партнер:



Генеральний
інформаційний
партнер:



Генеральний
інформаційний партнер
виставки PHARMAEXPO:



Офіційні інформаційні партнери:



Генеральний
інтернет-партнер:



З питань участі у Форумі:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

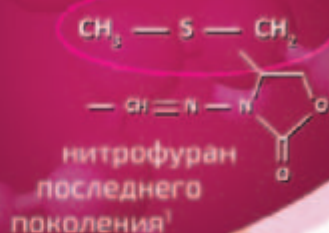
+380 (44) 206-10-99

@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

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 Trichomonas). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пелвиоперитонит, пиелит). Противопоказания: известная индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. Способ применения и дозы. Урологические инфекции. Взрослые: 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения женщины и ее партнера при возможности. Для местного лечения используют Макмирор комплекс, капсулы вагинальные вагинальные или Макмирор комплекс, крем вагинальный. Вагинальные препараты, которые используются для лечения половых заболеваний, необходимо применять до и 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. Взрослые: рекомендованная доза препарата зависит от тяжести заболевания и составляет 3-6 таблеток в сутки (то есть по 200-400 мг) на прием 3 раза в день после еды. Курс лечения составляет в среднем 1-2 недели. Дети от 6 лет и старше: рекомендованная доза составляет 10-20 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать после еды. Таблетки Макмирор при необходимости можно применять для продолжения курса лечения или повторного цикла лечения инфекций 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 in vitro продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также сокращена антирезистивная и провоспалительная активность. Нифуратель является противобактериальным средством для триантелелы и триантелелы триантелелы и анаэробных бактерий. Нифуратель не действует на Lactobacillus spp. Нифуратель не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. Фармакокинетика. Нифуратель быстро метаболизируется практически во всех тканях организма. Период полураспада составляет 2,75 ± 0,80 часа. Приблизительно 0,5 % нифуратели выводится с мочой в неизмененном виде. Остальная часть выводится в виде метаболитов. Нифуратель не выводится во внутривеночечной циркуляции. Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. Информация для специалистов здравоохранения и распространена во время семинаров, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий по медицинской тематике.

1. Dabini E. Fiume P. Antimicrobial activity of Nitazoxanide. J. Giornale Italiano di Chemioterapia. 32: 545, 1985. 2. Ober J. The treatment of urinary infection with Nitazoxanide. J. J. Clin. Pharm. Ther. 1978; 3: 183-184. 3. Mihaljević in urinary tract infections. J. Balkan J. Microbiol. and Chemotherapy of Urogenital Infections. 1972; 4: 183-184. 4. Mihaljević 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 // Вопросы практической педиатрии. 2006. Том 1, № 4. 6. Инструкция для медицинского использования 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 здравоохранения для установления профессиональной деятельности.

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