

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

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ПОЧКИ

## НИРКИ KIDNEYS

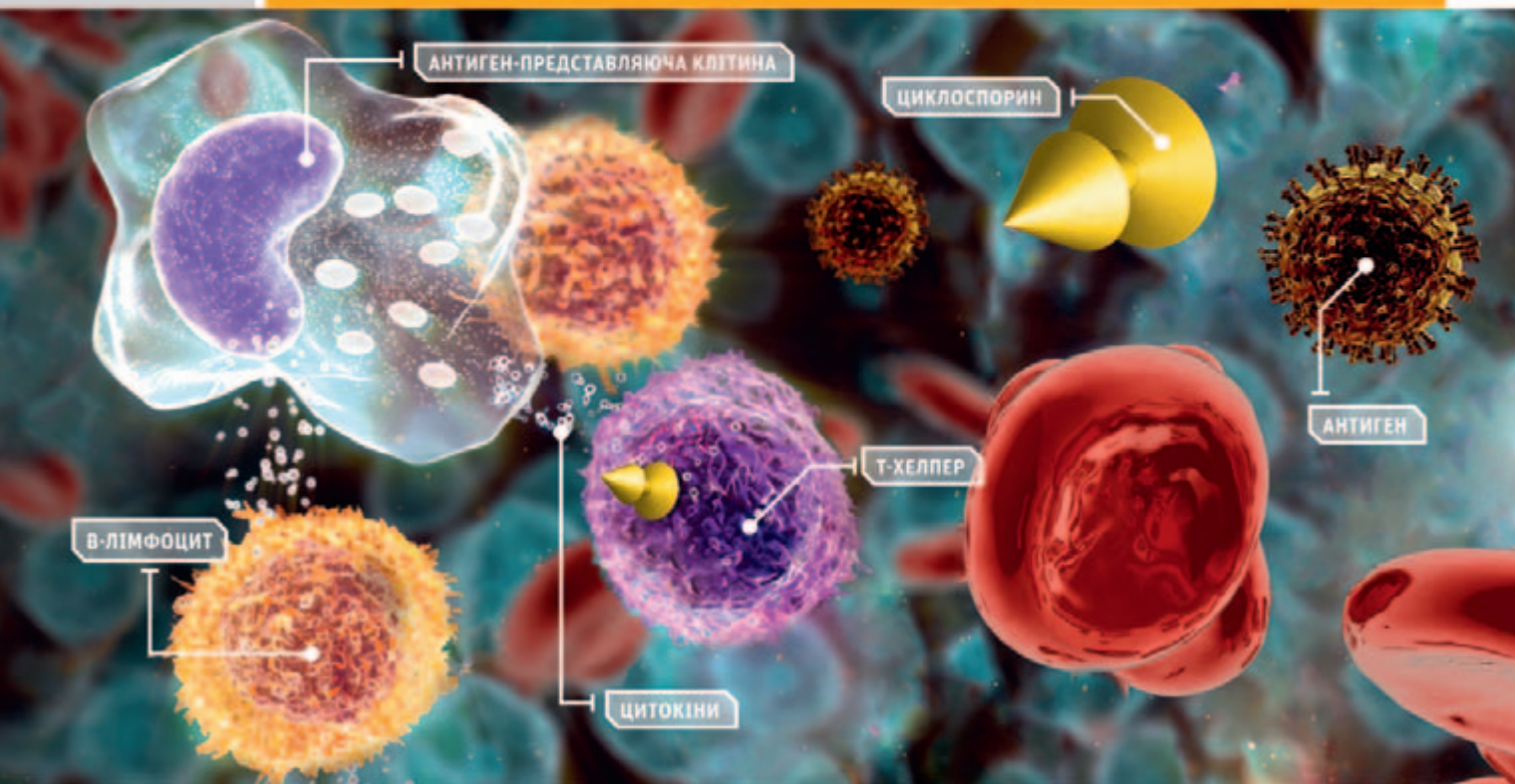


[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

4<sup>(18)</sup> 2016



*Учимся анализировать*



## Запобігає відторгненню трансплантату\*

**Склад:** діюча речовина: циклоспорин; 1 капсула містить циклоспорину 25 мг або 50 мг, або 100 мг; допоміжні речовини. **Лікарська форма.** Капсули м'які. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні та імуномодуючі препарати. Імуносупресори. Код АТС L04A D01. **Показання.** Показання при трансплантаціях — Трансплантація солідних органів; — запобігання відторгненню трансплантатів солідних органів; — лікування відторгнення трансплантата у пацієнтів, які раніше отримували лікування іншими імуносупресивними препаратами. Трансплантація кісткового мозку; запобігання відторгненню аlogenного трансплантата кісткового мозку та трансплантата стовбурових клітин; запобігання та лікування реакції «трансплантат проти хазяїна». Показання, не пов'язані з трансплантацією — Ендогенний увеїт; активний середній або задній увеїт, що загрожує втратою зору, неінфекційної етіології у випадках, коли альтернативне лікування виявилось неефективним або непереносимим через побічні реакції; увеїт при захворюванні Бехчета з повторними загостреннями запалення із залученням сітківки ока без неврологічної симптоматики. Нефротичний синдром; стероїдозалежний або стероїдорезистентний нефротичний синдром внаслідок мінімальних змін при гломерулонефриті, фокальний сегментарний гломерулосклероз або мембранозний гломерулонефрит; індукція або підтримання ремісії; підтримання ремісії, спричиненої кортикостероїдами, що уможливило їх відміну. Ревматоїдний артрит; лікування тяжких форм активного ревматоїдного артриту. Псоріаз; тяжкі форми псоріазу, коли стандартне лікування виявилось неефективним або непереносимим. Атопічний дерматит; лікування тяжких форм атопічного дерматиту при необхідності системної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до циклоспорину або до інших компонентів препарату та інші. **Спосіб застосування та дози.** Екворал® може призначати лише лікар, який має досвід проведення імуносупресивної терапії та/або трансплантації органів, або під його контролем. **Побічні реакції.** До основних небажаних реакцій, пов'язаних із застосуванням циклоспорину, належать порушення функції нирок, тремор, гірсутизм, артеріальна гіпертензія, діарея, анорексія, нудота та інші. **Фармакологічні властивості.** Циклоспорин (відомий як циклоспорин А) являє собою циклічний поліпептид, до складу якого входять 11 амінокислот. Циклоспорин пригнічує розвиток реакцій клітинного типу, включаючи імунітет відносно алотрансплантата, шкірну чутливість сповільненого типу, експериментальний алергічний енцефаломієліт, артрит, та інші. **Основні фізико-хімічні властивості:** капсули 25 мг: жовтого кольору м'які желатинові капсули (Oval 5), що містять маслянисту рідину від жовтуватого до жовтувато-коричневого кольору та інші. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30°C в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Не заморожувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/7471/02/01, № UA/7471/02/02, № UA/7471/02/03 від 08.02.2013. **Виробник.** Teva Чех Індастріз с. р. о., Чеська Республіка.

Інформація про лікарський засіб. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в Інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. • ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042, тел. +38 044 594 70 80 • www.teva.ua

---

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

### 4(18) • 2016

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

Мультидисциплінарний спеціалізований  
рецензований науково-практичний журнал

№ 4(18), 2016

DOI: 10.22141/2307-1257.4.18.2016

p-ISSN 2307-1257

e-ISSN 2307-1265

Передплатний індекс 68277



Співзасновники:

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

Шеф-редактор  
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.  
Курпінченко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

info@mif-ua.com  
тел. +38 (044) 223-27-42  
+38 (067) 325-10-26

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 09.10.2016 р., протокол № 11

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 8,83.  
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://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 «Ландпрес»  
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. (Дніпро)  
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****CONTENTS****СТОРІНКА РЕДАКТОРА****EDITOR'S PAGE**

Звернення головного редактора .....7

Appeal of Editor-in-Chief .....7

**ЗАПРОШЕНІ СТАТТІ****GUEST ARTICLES**

*Пиріг Л.А.*  
Організація нефрологічної допомоги в Україні:  
сучасний стан і перспективи .....9

*Pyrih L.A.*  
The Organization of Nephrological Care in Ukraine:  
Current Status and Prospects .....9

**ТЕМА НОМЕРУ****COVER STORY**

*Иванов Д.Д., Мельник А.А.*  
Фармакогенетическое тестирование  
в нефрологической клинике .....12

*Ivanov D.D., Melnik O.O.*  
Pharmacogenetic Tests  
in the Nephrological Clinic .....12

**ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ****ORIGINAL ARTICLES**

*Бабінцева А.Г.*  
Ферментурія як маркер ренальної дисфункції  
в доношених новонароджених дітей  
із перинатальною патологією .....17

*Babintseva A.G.*  
Enzymaturia as a Marker  
of Renal Dysfunction in Full-Term Newborns  
with Perinatal Pathology .....17

*Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Бевзенко Т.Б.,  
Чернышова О.Е., Герасименко В.В., Дядык Е.А.*  
Поражение почек при геморрагическом васкулите  
Шенлейна — Геноха, начавшемся в детском  
и взрослом возрасте .....24

*Syniachenko O.V., Yegudina E.D., Bevzenko T.B.,  
Chernyshova O.E., Gerasymenko V.V., Dyadyk E.A.*  
Kidney Damage in Hemorrhagic  
Vasculitis Occurring in Childhood  
and Adulthood .....24

**МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ****PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE**

Міжнародний курс післядипломної освіти REENA™  
«Клінічний випадок у нефрології» .....31

International Course of Postgraduate Education REENA™  
«Clinical Case in Nephrology» .....31

**НАСТАНОВИ****GUIDELINES**

Європейське керівництво з профілактики  
серцево-судинних захворювань  
у клінічній практиці — 2016 .....34

2016 European Guidelines  
on cardiovascular disease prevention  
in clinical practice .....34

Резюме керівництва NGC (2016):  
канагліфлозин, дапагліфлозин і емпагліфлозин  
як монотерапія для лікування  
цукрового діабету 2-го типу .....36

Guideline Summary NGC (2016):  
canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin  
as monotherapies for treating  
type 2 diabetes .....36

**ЛЕКЦІЇ****LECTURE**

*Мельник А.А.*  
Диагностическая роль  
N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы  
как раннего маркера повреждения почек .....37

*Melnyk O.O.*  
Diagnostic Role  
of N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase  
as an Early Marker of Kidney Damage .....37

**НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ  
ЛІКАРЮ****TO HELP  
THE PRACTITIONER**

*Таран О.І.*  
Обстеження пацієнта з патологією нирок  
і лихоманкою невідомої етіології .....48

*Taran O.I.*  
Examination of a patient with renal pathology  
and idiopathic fever .....48

**КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Ротова С.О., Дядик О.О., Тимошук Л., Білик С.Д., Репинська Г.Г. Ураження нирок при солідних пухлинах.....	54
Коментар спеціаліста на статтю Ротової С.О., Дядик О.О., Тимошук Л., Білик С.Д., Репинської Г.Г. «Ураження нирок при солідних пухлинах».....	61

**ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА**

Симпозіум № 217 «Діагностична роль N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (NAG) як раннього маркера пошкодження нирок».....	62
Симпозіум № 218 «Обстеження пацієнта з патологією нирок та лихоманкою невідомої етіології».....	64
Симпозіум № 219 «Інгібітори SGLT-2 (натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2) у лікуванні цукрового діабету 2-го типу й діабетичної нефропатії».....	66

**ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ**

GT-Medical и кафедра нефрологии НМАПО имени П.Л. Шупика.....	68
---	----

**ДЛЯ НАШИХ ПАЦІЄНТІВ**

Лікувальний відпочинок при хворобах нирок.....	69
<b>Вимоги до оформлення статей</b> .....	72
<b>Медична книга</b> .....	74
<b>Анкета читателя</b> .....	76

**CLINICAL OBSERVATION**

Rotova S.O., Diadyk O.O., Tymoshchuk L., Bilyk S.D., Repynska H.H. Kidney Damage in Solid Tumors.....	54
Expert's Comment on the Article by Rotova S.O., Diadyk O.O., Tymoshchuk L., Bilyk S.D., Repynska H.H. «Kidney Damage in Solid Tumors».....	61

**POSTGRADUATE EDUCATION**

Symposium № 217 «Diagnostic Role of N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase (NAG) as an Early Marker of Kidney Damage».....	62
Symposium № 218 «Examination of a Patient with Kidney Disease and Fever of Unknown Origin».....	64
Symposium № 219 «SGLT-2 (Sodium-Dependent Glucose Cotransporter-2) Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2 and Diabetic Nephropathy».....	66

**OFFICIAL INFORMATION**

GT-Medical and Department of Nephrology of P.L. Shupyk NMAPE.....	68
--	----

**FOR OUR PATIENTS**

Therapeutic Recreation in Kidney Diseases.....	69
<b>Guidelines for submitting articles</b> .....	72
<b>Medical Book</b> .....	74
<b>Reader's Questionnaire</b> .....	76

**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.

---

# ЭТЮДЫ ИСТОРИИ КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ETUDES OF CLASSICAL NEUROLOGY HISTORY

---

**В** книге представлены основные вехи развития неврологии путем описания достижений ученых — классиков этого направления в медицине, их последователей, научных школ и учреждений, в которых они работали. Короткие биографические и исторические эссе в сочетании с уникальным иллюстративным материалом и нередко малоизвестными историческими фактами позволяют читателю заглянуть в увлекательную историю изучения нервной системы, в мир провидческих предположений, смелых экспериментов и фундаментальных открытий. Молодая наука с древними корнями, неврология раскрывается здесь как древо с ветвями взаимосвязанных научных школ, теорий и учений. Особое внимание уделено непосредственному конкретному вкладу каждого из ученых и учреждений, международному сотрудничеству в научном поиске и наиболее значимым истокам развития современной неврологии в Украине. Показана длительная эволюция знаний, терминологии, инструментария неврологов, что позволяет проследить также и контуры будущего неврологии — этой сложной, важной и многообещающей отрасли медицины, зачастую дающей человеку возможность снова двигаться, чувствовать, мыслить и творить.

Книга предназначена для специалистов в области неврологии и общей медицины, а также широкого круга читателей, интересующихся историей медицины.



ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ  
КНИГИ ОБРАЩАЙТЕСЬ:  
[WWW.AKSIMED.UA](http://WWW.AKSIMED.UA) • (067) 675 71 04





## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Слоган этого номера — «Учимся анализировать». Представляем простые ответы на сложные вопросы от монаха Симеона Афонского. В них каждый найдет что-то для себя.

*Какое умение самое редкое? — Умение отдавать.  
Какое умение самое лучшее? — Умение прощать.  
Какое умение самое трудное? — Умение молчать.  
Какое умение самое важное? — Умение спрашивать.  
Какое умение самое нужное? — Умение слушать.  
Какой человек самый слабый? — Победивший других.  
Какой человек самый сильный? — Победивший самого себя.*

**С уважением,  
Д. Иванов ■**



# Моксогама®

Moxonidine

**ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ  
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ,  
особливо при виборі додаткового засобу  
для комбінованої терапії<sup>1</sup>**

- Зменшує вираженість мікроальбумінурії<sup>2</sup>
- Позитивний вплив на вуглеводний обмін<sup>3,4</sup>
- Варіабельність дозування<sup>5</sup>



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

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

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



УДК 614.2-616.61

DOI: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84319



ПИРИГ Л.А.

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

## ОРГАНІЗАЦІЯ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ: сучасний стан і перспективи

**Резюме.** Подана оцінка сучасних статистичних показників нефрологічної допомоги в Україні, їх неповноти й неввірогідності. Вказано на необхідність законодавчої та організаційної оптимізації розвитку трансплантології.

**Ключові слова:** нефрологічна допомога в Україні, статистичні показники, розвиток трансплантології, законотворчість у трансплантології.

Недоліки медичної допомоги хворим нефрологічного профілю віддзеркалюють стан системи охорони здоров'я, медичної допомоги в Україні загалом. Уперше в новітній історії України у 2016 році на охорону здоров'я відраховується 2,5 % від ВВП, при тому що чинність, дієвість системи може бути реалізована за умови фінансування її в межах 6–8 % ВВП. Це відчують і пацієнти нефрологічного профілю, і лікарі-нефрологи, і всі пацієнти й медики незалежно від профілю.

Кожна медична спеціальність має свої особливості, залежні від специфіки захворювань. Контингент нефрологічних хворих порівняно з хворими інших профілів завжди вважався нечисленим. Тому й виокремилася нефрологія із широкої спеціальності «внутрішні хвороби» чи «терапія» тільки на початку 60-х років ХХ століття. Її усамостійненню сприяло поглиблення знань щодо патогенезу хвороб нирок, поширення можливостей їх лікування.

Актуальність цієї медичної спеціальності зумовлена захворюваністю переважно осіб молодого віку, їх інвалідизацією, смертністю в працездатному віці. Нові підходи до патогенетичної та удосконалення симптоматичної терапії, впровадження нирково-замісної терапії дозволяють продовжити життя хворим і навіть відновити їх працездатність. На жаль, за нинішніх соціальних обставин використати, реалізувати ці можливості не під силу і державній службі здоров'я, і самим пацієнтам.

Першорядне значення для виходу з критичного становища має, безумовно, належне фінансування на

всіх рівнях і етапах профілактики, діагностики, лікування хворих. Але не менше значення мають заходи щодо організації допомоги з належним використанням її фінансування, хоч і мізерного.

Газета «Новини медицини та фармації» (2015, № 10) повідомила, що «у МОЗ обговорили питання нормативно-правового забезпечення діяльності головних позаштатних спеціалістів та стану стандартизації медичної допомоги». Стандарти медичної допомоги хворим нефрологічного профілю (головним чином лікування) опрацьовані, і головний позаштатний нефролог МОЗ повинен контролювати їх дотримання. При цьому необхідно усвідомлювати, як у різних областях України допомагають пацієнтам нефрологічного профілю з використанням затверджених стандартів залежно від структури та поширеності патології нирок в Україні загалом та в окремих її регіонах.

Інститут нефрології НАМН України щорічно видає «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок». Такі збірники-реєстри допомагають визначити стра-

Адреса для листування з автором:

Пиріг Любомир Антонович

E-mail: nizhnik.alexey@gmail.com

© Пиріг Л.А., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

тегію медичної допомоги, своєчасно вносити відповідні корективи. Крім цього, доведення таких даних до відома лікарської громади, особливо головних обласних нефрологів, допомагає порівняти загальнодержавні та регіональні показники й оцінити становище в кожному регіоні.

На жаль, можливість такого використання щорічного Національного реєстру далеко не повна.

Наявні дані про кількість нефрологічних ліжок в Україні взагалі та в кожній області, кількість лікарів нефрологів і ще деякі. За останні роки кількість нефрологічних ліжок зменшилася з 2692 (2011 р.) до 2131 (2015 р.). Такий крок у так званому реформуванні медичної допомоги можна було б виправдати, якщо б при цьому піднімався рівень первинної допомоги, облаштувалася система денних, домашніх стаціонарів. Зменшилася кількість штатних посад лікарів-нефрологів, які ще й, крім того, не всі зайняті.

За останні п'ять років (2011–2015) кількість хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) найбільшою була у 2012 р. — 490 234, у 2015 р. — 392 131. Взагалі порівнювати річні дані буває важко, тому що одного року в Реєстрі подається інформація тільки про хворих з 5-ю ст. ХХН, іншого року — про кількість на 100 тис. населення.

Недовіру викликають дані про поширення в областях України причин ХХН: діабетичної нефропатії, хронічного гломерулонефриту, хронічного пієлонефриту, гіпертензивної нефропатії, полікістозу нирок, інших уражень нирок. Відповідно й виникає недовіра до сумарних загальнодержавних показників. Ось які відхилення у відсотковому значенні вищеперерахованих різновидів ренальної патології як складових ХХН в областях України за 2015 рік: діабетична нефропатія — 2,48–26,02 %; хронічний гломерулонефрит — 2,92–59,91 %; гіпертензивна нефропатія — 0,12–40,12 %; хронічний пієлонефрит — 11,99–81,37 %; полікістоз нирок — 0,73–11,98 %; інші хвороби — 0,48–29,18 %.

Чи не дивно?..

Мінімальні показники найчастіше мають місце серед даних Херсонської, Чернігівської областей, максимальні — серед даних Закарпатської області. Попередній головний нефролог (1979–1993) навіть виїжджав із метою експертної оцінки подібних даних (гіпер-, гіподіагностика?) у галузі.

Можна підтримати сумнів, висловлений на титульній сторінці газети «Ваше здоров'я» (11.12.2015): «Чи можна довіряти українській медичній статистиці?»

В Україні, хоч і повільно, збільшується можливість отримання хворими нирково-замісної терапії (НЗТ) завдяки збільшенню кількості закладів з відповідною апаратурою (у 2015 р. — 58), кількості апаратів (у 2015 р. — 1032). Відповідно збільшується загальна кількість процедур гемодіалізу (ГД): 2015 р. — 713 745.

На жаль, до сьогодні відчувається, що неможливо повністю задовольнити потребу в апаратній НЗТ. Періодично з'являються в пресі повідомлення про брак коштів на організацію ГД (Рівненська, Черкаська і інші області), про колективні протести хворих щодо організації та якості лікування ГД (Київ, Черкаси і ін.).

Дуже прикро й образливо для нашої спільноти, що й ця сфера медичної допомоги страждає від корупційності, протизаконних фінансових махінацій, породжених конкуренцією фірм — виробників апаратури для ГД «Гамбро» і «Фрезеніус». Виявляється, що в Києві «на гемодіалізних закупівлях «відмито» 15 млн гривень» («Ваше здоров'я», 04.03.2016), що головний нефролог МОЗ України закуповує набори для ГД у фірми «Фрезеніус» за ціною, на 30 % вищою, ніж це робить медична служба Києва, що окремі нефрологи самочинно визначають для хворих ціну процедури ГД (області: Вінницька — 1917,45 грн, Закарпатська — 1912,09 грн., Сумська — 1880,77 грн («Экономические известия», 26.06.2015).

Вірити чи не вірити пресі?..

Критичне (катастрофічне!) становище в Україні з радикальним методом НЗТ — трансплантацією нирки.

Перша спроба пересадки людині труної нирки, як відомо, була зроблена в Україні Ю.Ю. Вороним 3 квітня 1933 року. У медичну практику трансплантація нирки упроваджена на початку 60-х років минулого століття, в Україні — з 1972 року (проф. В.С. Карпенко). На обліку у 2015 році перебувало 913 хворих із трансплантованою ниркою. У 1913–1915 роках в Україні виконано відповідно 115, 106 і 102 такі операції з використанням ниркового трансплантата переважно від живого донора (57,8–76,4 %). Живими донорами були родичі (93,7–95,1 %), члени подружжя (4,9–6,3 %), зрідка — інші особи. Якщо в нозологічній структурі ХХН загалом переважає хронічний пієлонефрит, то серед хворих із ХХН 5-ї стадії, яким проведена трансплантація нирки, у понад 40 % був хронічний гломерулонефрит.

Від інших країн Україна за кількістю пересадок органів, у тому числі нирок, відстає в 100–250 разів. Згідно з даними Національного реєстру, в Україні щорічно визначається понад 8 тис. хворих із ХХН 5-ї стадії. Далеко не всім доступна трансплантація нирки у зв'язку з віком, ризиком ускладнень тощо. Проф. О. Ніконенко, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «трансплантологія», вважає, що потреба в трансплантації нирки в Україні становить близько 2,5 тис. на рік. Стільки їх не виконано і за 30 років (2100).

Головним гальмом розвитку трансплантології в Україні є прийнятий у 1999 році закон «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини». За попередніми статистичними даними, в Україні щорічно гинуть 40–60 потенційних донорів на мільйон населення. Це майже 3 тисячі донорів, які могли б порятувати 10 тисяч хворих («Голос України», 23.09.2015).

Згідно із законом, забір донорського органа можна здійснити тільки в разі прижиттєвої згоди потенціального донора або згоди рідних, опікунів покійника. Із слів голови Комітету з охорони здоров'я Верховної Ради України Ольги Богомолець: «...Усі розуміють, що необхідність в удосконаленні «трансплантологічного» законодавства... назріла давно. З другого боку, в умовах тотальної корупції, економічної кризи, війни і відкритого кордону, у яких перебуває нині наша країна, за-

конодавчі норми на базі презумпції згоди повинні бути прописані винятково суворо й принципово» («Голос України», 23.09.2015).

З прийняттям нового закону, з передбаченням презумпції згоди на забір органу необхідно проводити відповідну просвітницьку роботу, у тому числі із залученням духовенства, щодо морально-соціальних, духовних аспектів забору органів для трансплантації.

Можливо, буде наявний нотаріально заверений документ у здорової людини на згоду щодо забору органа для трансплантації в разі трагічного випадку. Питати про таку можливість у пацієнта в передсмертному стані буває й неможливо, не кажучи про етико-психологічний аспект такого запитання. Далеко не завжди презумпція згоди на забір органа прозвучить з уст рідних, опікунів. Обминути цей аспект у варіантах проекту нового закону неможливо. В одному проекті (17.07.2015) передбачено презумпцію згоди, в іншому (04.08.2015) — презумпцію незгоди. У квітні 2016 року Верховна Рада України прийняла в першому читанні другий варіант закону. Загалом вважають, що рівень трансплантаційної допомоги майже однаковий у країнах незалежно від узаконення презумпції згоди чи незгоди (І. Шестопап, «Ваше здоров'я», 08.07.2016).

Найгірше, якщо причиною зволікання щодо остаточного прийняття закону є амбіції авторів його проектів...

Поза сумнівом, відбувається підвищення якості життя людини з пересаженою ниркою порівняно з існуванням на ГД чи перитонеальному діалізі. Очевидна й величезна фінансово-економічна перевага. Матеріальні витрати на гемодіаліз становлять приблизно 180 тис. грн, на перитонеальний діаліз — до 400 тис. грн на рік, а на виживання пацієнта з трансплантованою ниркою з медикаментозним забезпеченням достатньо 20–80 тисяч.

Поки що численні заклики в пресі хворих, лікарів, учених «урятувати рятівну галузь медицини» («Голос України», 14.07.2015) — трансплантологію — заверили без відгуку з боку законодавців.

На жаль, з-під компетентного медичного контролю вийшло санаторно-курортне лікування хвороб нирок. Можливість санаторно-кліматичної терапії хворих на

хронічний гломерулонефрит, реабілітації хворих після трансплантації нирки в умовах Південного берегу Криму тимчасово (так вважаю!) на даний час відпала. Залишаються в силі можливості бальнеопитного лікування інфекційних, обмінних уражень сечової системи, нефролітазу в санаторіях Трускавця, Моршина, Поділля, Закарпаття. Лікарі (переважно урологи) повинні знати, яка патологія, який стан хворих відповідають можливостям отримання позитивного ефекту санаторного лікування і які протипоказання для його застосування.

Вищезгаданий Національний реєстр із його нинішньою структурою, зі щорічним змістом може бути використаний з науковою метою, особливо для вивчення динаміки результатів апаратної НЗТ. Немалий внесок у науковий аналіз показників нефрологічної допомоги в Україні, у її характеристику з можливістю зіставлення даних в різних регіонах може зробити щорічне доповнення Національного реєстру показниками, що повніше характеризують її рівень. Слід поширити реєстр додаванням нозологічних форм патології нирок, що зустрічаються частіше, ніж полікістоз нирок: амілоїдоз, ураження нирок при системних хворобах сполучної тканини, нефропатія вагітності (пізній гестоз, гіпертензія вагітних), інтерстиціальний нефрит. Як часто і хто, у якій кількості, з яким завершенням перебігу хвороби хворіє в Україні на гострий гломерулонефрит, пієлонефрит, як довго, з яким ефектом хворі лікуються в стаціонарі. Важливо знати показники диспансеризації нефрологічних хворих, які відтворюють дисциплінованість і ставлення до власного здоров'я пацієнтів і ставлення до своїх обов'язків лікаря. Необхідно оприлюднити показники летальності, смертності хворих нефрологічного профілю, їх вік, причини.

Якість нефрологічної допомоги перш за все залежить від бюджетного фінансового забезпечення її, але й значною мірою від її організації в загальнодержавному масштабі, на місцях із належним використанням фінансів, від ініціативності, відповідальності на всіх рівнях і етапах допомоги хворим нефрологічного профілю.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

Отримано 31.08.16,  
прийнята до друку 06.09.16 ■

Пыриг Л.А.

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

## ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УКРАИНЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**Резюме.** Представлена оценка современных статистических показателей нефрологической помощи в Украине, их неполноты и недостоверности. Указана необходимость законодательной и организационной оптимизации развития трансплантологии.

**Ключевые слова:** нефрологическая помощь в Украине, статистические показатели, развитие трансплантологии, законодательство в трансплантологии.

Pyrih L.A.

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

## THE ORGANIZATION OF NEPHROLOGICAL CARE IN UKRAINE: CURRENT STATUS AND PROSPECTS

**Summary.** The article presents an assessment of the current statistical indicators of nephrological care in Ukraine, their lack of completeness and inaccuracy. There is indicated the need for legislative

and organizational optimization of the transplantology development.

**Key words:** nephrological care in Ukraine, statistical indicators, development of transplantation, transplantation law.

УДК 615.2-616.6

DOI: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84320



ИВАНОВ Д.Д.<sup>1</sup>,

МЕЛЬНИК А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Специализированный медицинский центр «Оптима-Фарм», г. Киев, Украина

## ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

**Резюме.** В практической нефрологии при подборе антигипертензивных препаратов целесообразно опираться на фармакогенетические тесты и индивидуальную переносимость. Антигипертензивные препараты первой линии подвергаются метаболизму через различные изоформы CYP (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5). Эти изоформы являются наиболее значимыми для пациента в реакции ответа на лекарственный препарат. С клинической точки зрения важным является установление медленных метаболизаторов, так как именно для них необходимо использовать другие дозы антигипертензивных препаратов, отличающихся от стандартных.

**Ключевые слова:** антигипертензивные препараты в нефрологии, фармакогенетические тесты, изоформы CYP (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5), подбор дозы лекарственного препарата.

Кардиоваскулярные события являются основной причиной смертности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Основу фармакотерапии, позволяющей увеличить выживаемость пациентов, составляют блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, среди которых ведущее место принадлежит ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА) (KDIGO, 2012) [1]. Препараты этих групп принято называть ренопротекторными, так как с доказательной точки зрения они способствуют увеличению сроков до начала почечно-заместительной терапии при ХБП. Основное фармакологическое действие этих групп препаратов состоит в уменьшении негативной роли ангиотензина II и периферической вазодилатации.

По мере прогрессирования ХБП возрастает значение гиперактивности симпатической системы. Ее роль состоит в компенсации снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), возникающей

из-за снижения количества функционирующих нефронов. Увеличение активности симпатической системы сопровождается повышением артериального давления (АД) и возрастанием кардиоваскулярных рисков, что в большинстве случаев требует назначения комбинированной антигипертензивной терапии [2]. Дополнение терапии ИАПФ/БРА/прямыми ингибиторами ренина (ПИР) проводится симпатолитиками, блокаторами кальциевых кана-

Адрес для переписки с авторами:

Иванов Дмитрий Дмитриевич  
Кафедра нефрологии и ПЗТ НМАПО имени П.Л. Шупика  
ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина  
E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

© Иванов Д.Д., Мельник А.А., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

лов, бета-блокаторами, блокаторами альдостерона и диуретиками. Выбор ИАПФ/БРА определяется путем выведения почки/печень в зависимости от уровня СКФ и базируется на доказательной базе по снижению кардиоваскулярных рисков.

Стандартная тактика медикаментозной коррекции при ХБП выглядит так, как представлено в табл. 1.

В клинической нефрологии на смену клонидину пришли моксонидин и урапидил. Среди блокаторов кальциевых каналов более оправдано использование лерканидипина, действующего через низковольтные рецепторы. Пальма первенства среди бета-блокаторов принадлежит небивололу, который не ухудшает гломерулярный кровоток и снижает центральное аортальное давление. Таким образом, в практической нефрологии стали использовать формулу БРИМОНЕЛ — БР(А)И(АПФ)МО(ксонидин)НЕ(биволол)Л(ерканидипин) [3].

Подбор доз и комбинации этих препаратов, то есть персонализированную индивидуализацию лечения, современная фармакология предлагает проводить на основе фармакогенетических тестов и индивидуальной переносимости.

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют, что гетерогенность ответа пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на прием различных антигипертензивных препаратов на 50 % обусловлена генетическими особенностями [4]. Персонализированная терапия основана на индивидуальных геномных профилях, которые предполагают характеристику 5 типов кластеров генов и их соответствующих метаболических профилей. К ним относятся гены, связанные с патогенезом заболевания, механизмом действия лекарственного средства (ЛС), метаболизмом (фаза I и II) и транспортом ЛС, а также плейотропные гены, включенные в многогранные каскады и реакции метаболизма [5].

Большинство известных генетических маркеров артериальной гипертензии представляют собой однонуклеотидные замены (полиморфизмы). Эти полиморфизмы довольно широко распространены в популяции. На данный момент идентифицировано более 1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с уровнем АД, которые осуществляют свой вклад через различные патогенетические механизмы [6]. Однако степень и достоверность ассоциаций варьируют, а для некоторых локусов данные являются противоречивыми. Перспективным направлением становится применение генетического

тестирования для индивидуального подбора антигипертензивной терапии, так как существуют генетические маркеры, ассоциированные с эффективностью и безопасностью лечения АГ.

Применение генетических тестов целесообразно при нестандартном течении болезни и подозрении на моногенные формы АГ. Из всех генетических вариаций, влияющих на реакции лекарственных средств, проводимые фармакогенетические тестирования были сфокусированы на анализе генов, кодирующих ферменты, ответственные за реакции фазы I и II в метаболизме ЛС, особенно генов семейства цитохрома P450 (CYP450) [7, 8]. Изучение этих генов проводилось чрезвычайно высокими и прогрессивными темпами на протяжении последних 25 лет [9, 10].

Некоторые антигипертензивные препараты первой линии, включая блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики, подвергаются метаболизму через различные изоформы CYP [11–14]. К ним относятся изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5, которые являются наиболее значимыми для пациента в реакции ответа на ЛС [15] (табл. 2).

В недавно опубликованном наиболее крупном популяционном фармакогенетическом исследовании, которое проводилось в Испании, у 1115 пациентов с АГ (средний возраст — 48 лет) изучалась роль генетического полиморфизма основных метаболизирующих ферментов системы P450 — изоформ CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 [16].

Фармакогенетические характеристики анализируемых образцов представлены на рис. 1. Так, у цитохромов CYP2D6 и CYP2C9 были отмечены довольно низкие значения присутствия нормальных метаболизаторов (ЕМ) (ЕМ 55,4 и 60,4 % соответственно) по сравнению с цитохромами CYP2C19 (ЕМ 74,9 %) и CYP3A4/5 (ЕМ 79,56 %).

Ферментативный метаболизм антигипертензивных ЛС осуществляется через основные гены семейства CYP — CYP2C9, CYP3A4/5 и CYP2D6 (рис. 2).

По результатам генотипирования была показана частота встречаемости разных генотипов в популяции пациентов с АГ. Выявлено, что наибольшая вариабельность отмечается для изоферментов CYP2D6 (44,6 %) и CYP2C9 (39,6 %). При анализе частоты применения разных антигипертензивных

**Таблица 1. Рациональные комбинации при ХБП**

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

препаратов доли ЛС, метаболизирующихся этими изоферментами, составили 16 и 25 % соответственно, а ошибки при назначении этих классов препаратов имели место в 31 и 35 % случаев соответственно (рис. 3).

Каким образом это применимо в практике? Одной из лабораторий в Украине начато тестирование путем полимеразной цепной реакции цитохрома 450, гена CYP2D6. Мутации гена CYP2D6, приводящие к недостатку данного фермента, вызывают замедление метаболизма β-адреноблокаторов (табл. 2). Напротив, мутации CYP2D, представляющие собой тандемные копии гена, ведут к избыточ-

ной экспрессии цитохрома P450 оксидазы. Лицам с такими аллелями для достижения терапевтического эффекта необходимы существенно большие дозы препаратов.

Медленные метаболизаторы по CYP2D6 — это гомо- или гетерозиготные носители функционально дефектных аллельных вариантов данного гена CYP2D6. В зависимости от первичного повреждающего эффекта возможны следующие результаты:

- отсутствие синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6\*5);
- синтез неактивного белка (аллельные варианты CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*6, CYP2D6\*7,

**Таблица 2. Антигипертензивные лекарственные средства и изоферменты CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5**

Препарат	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	Другие CYP
Алискирен				+	
Амлодипин				+	
Бетаксолон			+		
Бисопролол			+	+	
Кандесартан	+				+
Каптоприл			+		
Карведилол	+	+	+	+	+
Хлортиазид					+
Дитиазем	+		+	+	+
Доксазозин		+	+	+	
Эналаприл				+	
Эплеренон				+	
Фелодипин				+	
Гуанабенз					+
Гидрохлортиазид					+
Индапамид				+	
Ирбесартан	+			+	+
Исрадипин				+	
Лозартан	+	+		+	+
Небиволол			+		
Никардипин	+		+	+	+
Нифедипин			+	+	
Нимодипин				+	
Нисолдипин				+	
Олмесартан	+				
Пропранолол	+	+	+	+	+
Квинаприл					+
Рамиприл					+
Тимолол		+	+		
Торасемид	+				+
Триамтерен			+	+	+
Валсартан	+				+
Верапамил	+	+		+	+
Лерканидипин				+	

CYP2D6\*8, CYP2D6\*11, CYP2D6\*12, CYP2D6\*14, CYP2D6\*15, CYP2D6\*19, CYP2D6\*20);

— синтез дефектного белка со сниженной активностью (варианты CYP2D6\*9, CYP2D6\*10, CYP2D6\*17, CYP2D6\*18, CYP2D6\*36).

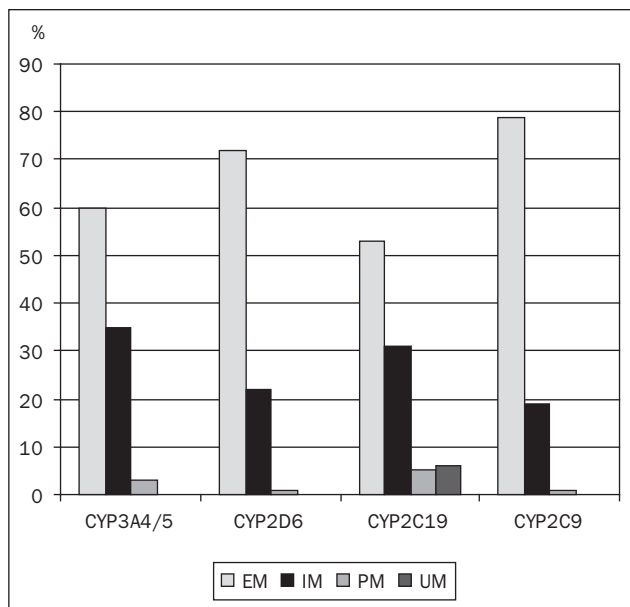
Наличие в генотипе аллелей, снижающих активность фермента CYP2D6, увеличивает риск развития артериальной гипотензии при приеме стандартных доз вышеперечисленных групп препаратов. Подобного рода ситуации требуют подбора индивидуальной дозы препарата.

Среди описанных на сегодняшний день аллелей гена CYP2D6 95 % всех медленных метаболизаторов являются носителями вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4 и CYP2D6\*5, остальные варианты обнаруживают гораздо реже.

Наиболее распространенным аллельным вариантом гена CYP2D6 является CYP2D6\*4.

С клинической точки зрения важна диагностика для установления медленных метаболизаторов среди пациентов, так как именно для них целесообразно использование меньших доз антигипертензивных препаратов. В последний год мы проводим такой подбор для пациентов. Персонализированная индивидуализация позволяет:

- избежать побочных эффектов, например снижения вкуса пищи, распознавания запахов, эректильной дисфункции, частоты кашля;
- получить экономию затрат на приобретение медикаментов;
- избежать токсичных эффектов, например ангионевротического отека, назального васкулита или резкого снижения СКФ.

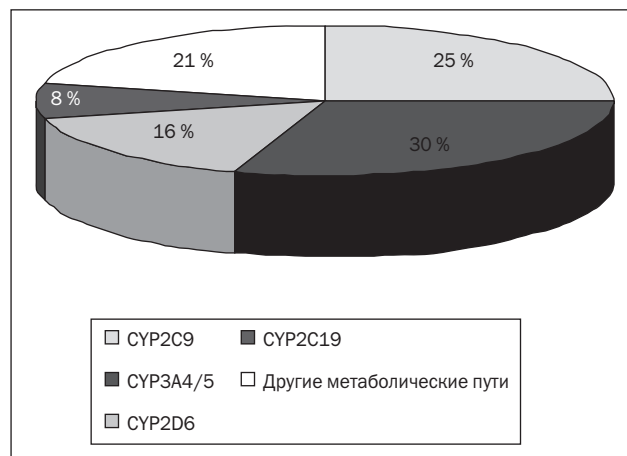


**Рисунок 1. Распределение фенотипов, связанных с полиморфизмом CYP в изучаемой популяции**  
 Примечания: EM — экстенсивные или нормальные метаболизаторы; IM — промежуточные метаболизаторы; PM — медленные метаболизаторы; UM — сверхактивные метаболизаторы.

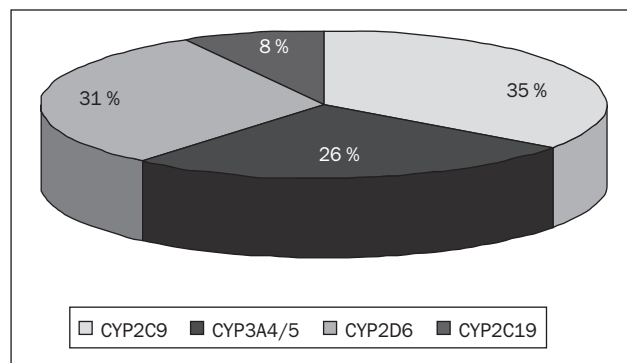
Последнее осложнение отчетливо прослеживается по мере снижения функции почек и/или истощения функционального резерва почек, когда необходимость ИАПФ/БРА/ПИР как базовых средств теряет актуальность. В своей практике в последние годы мы все чаще используем практику отказа от ИАПФ/БРА/ПИР при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин (ХБП 4–5). Это связано с тем, что исчезает почечный субстрат для ренопротекции. В результате приведенная выше формула меняется на МНЕЛД — М(оксонидин)НЕ(биволол)Л(ерканидипин)Д(иуретик), где диуретик обычно петлевой, а именно: торасемид, фуросемид или ксипамид.

Подбор их дозы также возможен на основе фармакогенетических исследований. Особенно важно это при использовании альдактона и эплеренона (табл. 2), которые могут повышать калий крови, но остаются важным дополнением в блокаде ренин-ангиотензиновой системы.

Тактика индивидуализации дозы ИАПФ/БРА/ПИР при низком функциональном резерве почек прописана в рекомендациях Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России еще в 2009 году [17]. Мы в своей практике на протяже-



**Рисунок 2. Метаболизм антигипертензивных ЛС через ферменты CYP-семейства**



**Рисунок 3. Ошибки при назначении антигипертензивных ЛС у пациентов с различным CYP-профилем**

нии последних 3 лет постепенно отказываемся от использования ИАПФ/БРА/ПИР при СКФ менее 30 мл/мин (ХБП 4–5). Наши данные свидетельствуют об отсутствии роста смертности от сердечно-сосудистых причин у таких больных и некотором увеличении додиализного времени. Однако чрезвычайно важным является индивидуальный подход в назначении оптимальных доз моксонидина, небиволола, лерканидипина и диуретика.

Получение доказательных данных, очевидно, позволит пересмотреть повсеместную тактику использования ИАПФ/БРА/ПИР как базовой начальной терапии при ХБП и использовать индивидуализованное лечение в зависимости от ее стадии. При этом основная задача снижения сердечно-сосудистой смертности, возможно, найдет свое новое решение. Дальнейшее изучение фармакогенетических аспектов может способствовать оптимизации лечения пациентов с АГ, разработке фармакогенетических предикторов для индивидуального выбора антигипертензивных препаратов и повышения эффективности лечения и улучшения прогноза [18].

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney inter. — 2013. — Suppl. 3. — P. 1-150.*
2. *Grassi G Sympathetic overdrive in hypertension: clinical and therapeutic relevance // The e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. — 24 Nov 2015. — Vol. 13, № 36.*
3. *Ivanov D. Почки. Нирки. Kidneys. — 2016. — № 1(16). — P. 16.*
4. *Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient // J. Hypertension. — 2001. — № 19. — P. 1-11.*
5. *Cacabelos R. The Metabolomic Paradigm of Pharmacogenomics in Complex Disorders // Metabolomics. — 2012. — № 2. — e119.*
6. *International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies et al, Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk // Nature. — 2011. — V. 478. — P. 103-9.*
7. *Schwartz G.L., Turner S.T. Pharmacogenetics of antihypertensive drug responses // Am. J. Pharmacogenomics. — 2004. — № 4. — P. 151-160.*
8. *Kirchheiner J., Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes // Biochim. Biophys. Acta. — 2007. — № 1770. — P. 489-494.*
9. *Flockhart D.A., Tanus-Santos J.E. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension // Arch. Intern. Med. — 2002. — № 162. — P. 405-412.*
10. *Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future // Trends Pharmacol. Sci. — 2004. — № 25. — P. 193-200.*
11. *Kreutz R. Pharmacogenetics of antihypertensive drug response // Curr. Hypertens. Rep. — 2004. — № 6. — P. 15-20.*
12. *Cacabelos R. World guide for drug use and pharmacogenomics. — EuroEspes Publishing, Corunna, 2012.*
13. *Höcht C., Bertera F.M., Mayer M.A., Taira C.A. Issues in drug metabolism of major antihypertensive drugs: beta-blockers, calcium channel antagonists and angiotensin receptor blockers // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. — 2010. — № 6(2). — P. 199-211.*
14. *Siest G., Jeannesson E., Visvikis-Siest S. Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs // Clin. Chim. Acta. — 2007. — № 381. — P. 26-31.*
15. *Rodríguez Arcas M.J., García-Jiménez E., Martínez-Martínez F., Conesa-Zamora P. Role of CYP450 in pharmacokinetics and pharmacogenetics of antihypertensive drugs // Farm. Hosp. — 2011. — № 35. — P. 84-92.*
16. *Torrellas C., Carril J.C., Cacabelos R. Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension // J. Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics. — 2014. — № 5. — P. 1-7.*
17. <http://www.health-medicx.com/articles/mistetzko/2009-03-24/7-14.pdf>
18. *Polimanti R., Iorio A., Piacentini S. et al. Human pharmacogenomic variation of antihypertensive drugs: from population genetics to personalized medicine // Pharmacogenomics. — 2014. — № 15(2). — P. 157-67.*

Получено 28.09.16 ■

Іванов Д.Д.<sup>1</sup>, Мельник О.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Спеціалізований медичний центр «Оптима-Фарм», м. Київ, Україна

## ФАРМАКОГЕНЕТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ В НЕФРОЛОГІЧНІЙ КЛІНІЦІ

**Резюме.** У практичній нефрології при підборі антигіпертензивних препаратів доцільно спиратися на фармакогенетичні тести й індивідуальну переносимість. Антигіпертензивні препарати першої лінії піддаються метаболізму через різні ізоформи СYP (СYP2D6, СYP2C9, СYP2C19 і СYP3A4/5). Ці ізоформи є найбільш значущими для пацієнта в реакції відповіді на лікарський препарат. З клі-

нічної точки зору важливим є встановлення повільних метаболізаторів, бо саме для них необхідно використовувати інші дози антигіпертензивних препаратів, що відрізняються від стандартних.

**Ключові слова:** антигіпертензивні препарати в нефрології, фармакогенетичні тести, ізоформи СYP (СYP2D6, СYP2C9, СYP2C19, СYP3A4/5), підбір дози лікарського препарату.

Ivanov D.D.<sup>1</sup>, Melnik O.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Specialized Medical Center «Optima-Pharm», Kyiv, Ukraine

## PHARMACOGENETIC TESTS IN THE NEPHROLOGICAL CLINIC

**Summary.** Selection of antihypertensive agents using pharmacogenetic tests and individual tolerance is essential in practical nephrology. Antihypertensive first-line drugs are metabolized through various CYP isoforms (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4/5). These isoforms are the most significant for the patient in response to the drug. From a clinical point of view, it is important

to establish the slow metabolizers, because in them we should use other doses of antihypertensive drugs that differ from the standard ones.

**Key words:** antihypertensive drugs in nephrology, pharmacogenetic tests, CYP isoforms (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5), titration of the drug.



БАБІНЦЕВА А.Г.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

## ФЕРМЕНТУРІЯ ЯК МАРКЕР РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

**Резюме. Мета** — вивчення стану гломерулярної та тубулярної функцій у доношених новонароджених дітей із перинатальною патологією на основі визначення активності ферментів сечі. **Матеріали та методи.** Обстежено 46 дітей із клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості та відносно збереженими нирковими функціями (I група), 30 критично хворих дітей зі змінами функціонального стану нирок (IIA група), 22 критично хворі дитини з проявами гострого пошкодження нирок (IIB група) та 45 здорових новонароджених дітей (III група). У сечі визначали рівень креатиніну та активність ферментів: холінестерази, аспартат- та аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази,  $\gamma$ -глутамілтрансферази. **Результати.** У дітей I групи обстеження відмічалось збереження фільтраційної функції нирок на фоні лабораторних ознак порушень функціонування каналців. У сечі дітей IIA групи встановлені різноспрямовані зміни активності більшості ферментів сечі. Формування гострого пошкодження нирок у дітей IIB групи асоційовано з максимальною активністю гломерулярних і тубулярних ферментів. **Висновок.** Визначення ферментурії в доношених новонароджених дітей із клінічними проявами перинатальної патології різного ступеня тяжкості надає змогу оцінити глибину пошкодження структурно-функціональних елементів нирок та локалізацію патологічного процесу.

**Ключові слова:** новонароджені діти, перинатальна патологія, ферментурія.

Робота виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний університет»: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015 — 12.2019 рр.).

### Вступ

Перинатальна патологія в новонароджених дітей має мультифакторіальний характер, виникає внаслідок комплексної дії несприятливих антенатальних умов, ускладненого перебігу інтранатального періоду та впливу негативних постнатальних факторів, зумовлює необхідність проведення комплексу ран-

нього терапевтичного втручання в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Пацієнти ВІТН характеризуються поліорганными пошкодженнями, основна увага серед яких традиційно приділяється діагностиці та лікуванню порушень

Адреса для листування з автором:

Бабінцева Анастасія Генадіївна  
Кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини  
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58000, Україна  
E-mail: langust76@mail.ru

© Бабінцева А.Г., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

дихальної, серцево-судинної, нервової та ендокринної систем, а також кишечника. Патологічні симптоми пошкодження нирок у новонароджених дітей не мають яскравої клінічної картини, маскуються загальною тяжкістю соматичної патології та морфофункціональною незрілістю організму, що призводить до несвоечасної діагностики та корекції ренальної дисфункції. Формування гострого пошкодження нирок (ГПН) у структурі синдрому поліорганної недостатності часто призводить до летальних наслідків або глибокої інвалідності в майбутньому [3–5, 10].

Одним із методів оцінки функціонального стану нирок у новонароджених є визначення активності різноманітних ферментів у сечі, що надходять із некротичних, апоптотичних, дисфункціональних клітин епітелію каналців, гломерул та позаниркових джерел [9]. У педіатричній когорті висока діагностична цінність ферментурії показана при обструктивних уропатіях, інфекційних захворюваннях сечовидільної системи, а також гіпоксично-ішемічній та гіпоксично-травматичній енцефалопатії, асфіксії різного ступеня тяжкості, діабетичній та ішемічній нефропатії новонароджених [2, 3, 5–7, 14].

**Мета дослідження** — вивчення стану гломерулярної та тубулярної функцій у доношених новонароджених дітей із перинатальною патологією різного ступеня тяжкості на основі визначення активності ферментів сечі на третю добу життя.

## Матеріали та методи

Проведено проспективне когортне дослідження на базі міської комунальної медичної установи «Клінічний пологовий будинок № 2» м. Чернівці в період із січня 2014 р. до липня 2015 р. Під час дослідження здійснено комплексне клініко-параклінічне обстеження 143 доношених новонароджених дітей, які були розподілені на чотири групи. Першу групу становили 46 дітей із клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості та відносно збереженими нирковими функціями. Другу групу — 52 дитини з порушеннями періоду ранньої постнатальної адаптації тяжкого ступеня, із них у 30 дітей спостерігалися зміни функціонального стану нирок (ІА група), у 22 дітей було діагностовано ГПН (ІБ група). Групу контролю (ІІІ група) становили 45 здорових новонароджених дітей. Критеріями виключення з дослідження були гестаційний вік менше 37 тижнів, маса тіла менше 2500 г, наявність вроджених вад розвитку сечовидільної системи.

Клінічне обстеження новонароджених здійснено за загальноприйнятою методикою з оцінкою стану гострої постнатальної адаптації за шкалою Апгар та визначенням клінічних симптомів перинатальної патології, а також проявів ниркової дисфункції. Ступінь тяжкості порушень загального стану у хворих дітей встановлено з використанням неонатальної шкали гострої фізіології (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension — SNAP-PE) [12]. Діагностика ГПН у новонароджених проведе-

на згідно з рекомендаціями міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes з модифікацією J.G. Jetton та D.J. Askenazi з урахуванням двох критеріїв: збільшення рівня креатиніну сироватки крові більше ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 годин, та/або рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/год протягом 6 годин [11].

Збір венозної крові проводили о 9:00 з кубітальної вени; збір сечі — з 6:00 до 9:00 у стерильні пластикові сечоприймачі для новонароджених. Зібрану сечу відстоювали при температурі +4 °С протягом 3 годин, центрифугували протягом 15 хвилин при 3000 об/хв. Підготовлену сечу досліджували в день забору матеріалу або зберігали протягом 1 тижня при температурі +4 °С. У крові визначали рівень креатиніну та активність ферментів: холінестерази (ХЕ, ЕС 3.1.1.7), аспаратамінотрансферази (АсАТ, ЕС 2.6.1.1), аланінамінотрансферази (АлАТ, ЕС 2.6.1.2), лужної фосфатази (ЛФ, ЕС 3.1.3.1), лактатдегідрогенази (ЛДГ, ЕС 1.1.1.27),  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТ, ЕС 2.3.2.2), із використанням стандартних наборів реактивів фірми «Філісіт-діагностика» (м. Дніпропетровськ, Україна). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за модифікованою формулою Шварца: ШКФ (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) =  $k \cdot d$  (см) / креатинін сироватки (мкмоль/л)  $\cdot 0,0113$ , де  $k = 0,45$  для доношених новонароджених [1]. Дослідження виконано на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії (зав. кафедри — професор, д.м.н. Геруш І.В.) Буковинського державного медичного університету.

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

Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків із дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро — Уїлка  $> 0,05$ ) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини ( $M$ ) та похибки репрезентативності середньої величини ( $m$ ). Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера, кількісних показників із нормальним розподілом — з використанням  $t$ -критерію Стюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

## Результати

Клінічну характеристику груп обстеження подано в табл. 1. Необхідно відмітити, що групи були репрезентативними за представленими показниками,

що підтверджено відсутністю статистично значимої різниці між групами обстеження.

Результати клінічного обстеження дітей при народженні свідчили про зв'язок ступеня тяжкості перинатальної патології в доношених дітей із низькою оцінкою гострої адаптації за шкалою Апгар. Так, наприкінці першої хвилини життя середня оцінка за шкалою Апгар у дітей I групи обстеження становила  $7,10 \pm 0,09$  бала, у дітей ІА групи —  $5,70 \pm 0,19$  бала, у дітей ІБ групи —  $5,30 \pm 0,35$  бала, у дітей групи контролю —  $7,70 \pm 0,06$  бала ( $p_{I-III} < 0,05$ ,  $p_{IIA-III} < 0,05$ ,  $p_{IIB-III} < 0,05$ ,  $p_{I-IA} < 0,05$ ,  $p_{I-IB} < 0,05$ ), наприкінці п'ятої хвилини життя відповідно до груп обстеження даний показник становив  $7,90 \pm 0,08$  бала,  $6,60 \pm 0,18$  бала,  $6,20 \pm 0,36$  бала та  $8,80 \pm 0,05$  бала ( $p_{I-III} < 0,05$ ,  $p_{IIA-III} < 0,05$ ,  $p_{IIB-III} < 0,05$ ,  $p_{I-IA} < 0,05$ ,  $p_{I-IB} < 0,05$ ).

Структура основної перинатальної патології в новонароджених дітей I групи обстеження подана у вигляді перинатальних пошкоджень центральної нервової системи (ПП ЦНС) — у 65,2 % випадків (30 дітей), неонатальної жовтяниці — у 17,4 % (8 дітей), гемолітичної хвороби новонароджених — у 18,2 % (4 дітей), асфіксії помірного ступеня — у 6,5 % (3 дітей) та діабетичної фетопатії — у 2,2 % (1 дитина). Основними нозологічними одиницями, що зумовили порушення перебігу постнатальної адаптації тяжкого ступеня в дітей ІА групи, є поєднання асфіксії помірного ступеня та синдрому аспірації меконію — у 26,6 % випадків (8 дітей), асфіксія помірного ступеня — у 23,3 % (7 дітей), ПП ЦНС — у 23,3 % (7 дітей), набряк мозку — у 16,7 % (5 дітей), синдром аспірації меконію — у 2,9 % (2 дітей) та асфіксія тяжкого ступеня — у 3,3 % (1 дитина). Основними захворюваннями, що діагностовано в дітей ІБ групи в ранньому

неонатальному періоді, були ПП ЦНС — у 27,3 % випадків (6 дітей), асфіксія помірного ступеня — у 118,2 % (4 дітей), набряк мозку — у 18,2 % (4 дітей), поєднання асфіксії помірного ступеня та аспірація меконію — у 13,4 % (3 дітей), асфіксія тяжкого ступеня — у 9,1 % (2 дітей), поєднання асфіксії тяжкого ступеня та аспірації меконію — у 9,1 % (2 дітей) та синдром аспірації меконію — у 4,5 % (1 дитина). У новонароджених дітей групи контролю перебіг періоду ранньої постнатальної адаптації був задовільним.

Результати загальноприйнятого клініко-параклінічного обстеження показали, що в новонароджених дітей II групи обстеження спостерігалися ознаки порушень функціонування нирок, що статистично значимо частіше відмічались в дітей із проявами ГПН. Так, набряковий синдром розвинувся в 5 критично хворих дітей без ознак ГПН (16,7 % випадків) та 9 новонароджених із проявами ГПН (40,9 %) ( $p < 0,05$ ); патологічну лейкоцитурію діагностовано в 5 дітей (16,7 %) ІА групи та 10 дітей (45,4 %) ІБ групи ( $p < 0,05$ ); еритроцитурію — відповідно в 3 (10,0 %) та 7 дітей (31,8 %) ( $p < 0,05$ ); протеїнурію — відповідно в 6 (20,0 %) та 11 дітей (50,0 %) ( $p > 0,05$ ); циліндрурію — відповідно в 4 (13,3 %) та 6 дітей (27,3 %) ( $p > 0,05$ ). При обстеженні дітей I та II груп не встановлено відхилень від фізіологічної норми за даними показниками.

З метою об'єктивної оцінки стану ренальних функцій у дітей груп обстеження проведено аналіз класичних біохімічних маркерів (рівні креатиніну та сечовини в сироватці крові, а також ШКФ за креатиніном) у третю добу життя, результати якого подано в табл. 2.

Під час роботи проведено визначення активності ферментів у сечі доношених новонароджених ді-

**Таблиця 1. Клінічна характеристика дітей груп обстеження ( $M \pm m$ )**

Показник	III група, n = 45	I група, n = 46	II група	
			IIA група, n = 30	IIB група, n = 22
Гестаційний вік, тиждень	$38,20 \pm 1,46$	$39,00 \pm 1,05$	$38,70 \pm 1,31$	$38,30 \pm 2,44$
Стать, n (%): — хлопчики — дівчатка	25 (55,6) 20 (44,4)	24 (52,2) 22 (47,8)	16 (53,3) 14 (46,7)	14 (63,6) 8 (36,3)
Маса тіла, г	$3390,00 \pm 46,51$	$3405,20 \pm 41,41$	$3390,6 \pm 54,3$	$3381,50 \pm 91,54$
Довжина тіла, см	$52,30 \pm 0,22$	$53,60 \pm 0,21$	$53,30 \pm 0,33$	$52,90 \pm 0,48$

**Таблиця 2. Показники біохімічного спектра сироватки крові дітей груп обстеження в третю добу життя ( $M \pm m$ )**

Показник	III група, n = 45	I група, n = 46	II група	
			IIA група, n = 30	IIB група, n = 22
Креатинін, мкмоль/л	$28,2 \pm 1,41$	$38,60 \pm 2,54^*$	$43,30 \pm 2,56^{*,\circ}$	$69,30 \pm 5,23^{*,\circ,\#}$
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	$77,4 \pm 3,6$	$70,10 \pm 4,81$	$58,40 \pm 4,45^{*,\circ}$	$35,50 \pm 3,01^{*,\circ,\#}$
Сечовина, ммоль/л	$2,60 \pm 0,16$	$3,20 \pm 0,15^*$	$3,60 \pm 0,24^{*,\circ}$	$5,6 \pm 0,5^{*,\circ,\#}$

**Примітки:** \* — статистично значимі відмінності порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; ° — статистично значимі відмінності між I та IIA групами спостереження,  $p < 0,05$ ; ° — статистично значимі відмінності між I та IIB групами спостереження,  $p < 0,05$ ; # — статистично значимі відмінності між IIA та IIB групами спостереження,  $p < 0,05$ .

тей із перинатальною патологією різного ступеня тяжкості для встановлення глибини пошкодження структурно-функціональних елементів нирок та локалізації патологічного процесу. Результати додаткових методів дослідження сечі в дітей основних груп та групи контролю подано в табл. 3, 4. Слід зауважити, що в роботі встановлено абсолютну активність ферментів у сечі, але з урахуванням нестабільності екскреції даних біологічно активних речовин протягом доби також визначено співвідношення до рівня креатиніну сечі, що виділяється з організму з постійною швидкістю [5].

## Обговорення

Результати дослідження класичних маркерів ренальної дисфункції показали, що збільшення ступеня тяжкості перинатальної патології в доношених новонароджених дітей супроводжувалося статистично значимо більшими рівнями креатиніну та сечовини в сироватці крові, а також статистично значимо меншим рівнем ШКФ. Так, незважаючи на відсутність клінічних патологічних симптомів ниркової дисфункції, у дітей I групи обстеження порівняно зі здоровими новонародженими відмічено більш висо-

кий рівень сироваткових креатиніну та сечовини, що може свідчити про напруження процесів адаптації ренальної системи в дітей даної групи. У новонароджених дітей з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня та порушеннями функціонального стану нирок (IIA група) порівняно з попередньою групою обстеження були більш високі рівні даних показників у сироватці крові та менша ШКФ. Відповідно, подальше формування ГПН у критично хворих новонароджених (IIB група) супроводжувалося максимальними рівнями креатиніну та сечовини у сироватці крові та мінімальною ШКФ на третю добу життя, що вказує на суттєві порушення ниркових функцій у дітей даної групи.

Необхідно відмітити, що згідно з існуючими рекомендаціями [11] у 5 дітей (22,7 % випадків) IIB групи обстеження встановлення діагнозу ГПН у динаміці спостереження проведено на основі збільшення рівня креатиніну сироватки крові більше ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень через 48 годин; у 12 дітей (54,6 %) — рівня подинного діурезу менше 0,5 мл/кг/год протягом 6 годин, у 5 дітей (22,7 %) — поєднання обох критеріїв. Відповідно, олігоурічний тип ГПН супроводжу-

**Таблиця 3. Показники активності ХЕ, АсАТ та АлАТ сечі в дітей груп спостереження на першому тижні життя ( $M \pm m$ )**

Показники	III група, n = 45	I група, n = 46	II група	
			IIA група, n = 30	IIB група, n = 22
Креатинін сечі, ммоль/л	1,08 ± 0,06	0,96 ± 0,05	1,40 ± 0,06* <sup>°</sup>	0,90 ± 0,04 <sup>#</sup>
ХЕ, мкмоль/(л • с)	17,40 ± 1,05	13,90 ± 0,99	13,70 ± 1,17*	25,60 ± 2,51 <sup>#,°,*</sup>
ХЕ/креатинін сечі	19,90 ± 1,96	16,80 ± 1,65*	9,30 ± 0,93* <sup>°</sup>	29,60 ± 2,91 <sup>#,°,*</sup>
АсАТ, мкмоль/(мл • год)	2,40 ± 0,11	2,90 ± 0,13*	3,60 ± 0,25* <sup>°</sup>	4,20 ± 0,34 <sup>°,*</sup>
АсАТ/креатинін сечі	2,50 ± 0,17	3,10 ± 0,14*	2,70 ± 0,23	4,8 ± 0,4 <sup>#,°,*</sup>
АлАТ, мкмоль/(мл • год)	1,20 ± 0,06	1,40 ± 0,07*	1,70 ± 0,09* <sup>°</sup>	2,30 ± 0,23 <sup>#,°,*</sup>
АлАТ/креатинін сечі	1,30 ± 0,11	1,60 ± 0,11	1,30 ± 0,09	2,60 ± 0,03 <sup>#,°,*</sup>

**Примітка:** \* — статистично значимі відмінності порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; <sup>°</sup> — статистично значимі відмінності між I та IIA групами спостереження,  $p < 0,05$ ; <sup>°</sup> — статистично значимі відмінності між I та IIB групами спостереження,  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup> — статистично значимі відмінності між IIA та IIB групами спостереження,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 4. Показники активності ЛФ, ЛДГ та ГГТ сечі в дітей груп спостереження на першому тижні життя ( $M \pm m$ )**

Показники	III група, n = 45	I група, n = 46	II група	
			IIA група, n = 30	IIB група, n = 22
Креатинін сечі, мкмоль/л	1079,90 ± 60,54	964,9 ± 46,6	1403,60 ± 61,33* <sup>°</sup>	900,30 ± 41,94 <sup>#</sup>
ЛФ, нмоль/(л • с)	925,70 ± 73,93	1112,60 ± 58,15*	1181,90 ± 82,71*	1474,30 ± 57,36 <sup>#,°,*</sup>
ЛФ/креатинін сечі	0,90 ± 0,08	1,24 ± 0,09*	0,89 ± 0,07 <sup>°</sup>	1,66 ± 0,09 <sup>#,°,*</sup>
ГГТ, нмоль/(л • с)	744,2 ± 28,8	904,90 ± 37,24*	1201,50 ± 47,98* <sup>°</sup>	890,23 ± 53,44 <sup>#,*</sup>
ГГТ/креатинін сечі	0,80 ± 0,05	1,00 ± 0,05*	0,90 ± 0,04	1,06 ± 0,05 <sup>#,*</sup>
ЛДГ, мОД/л	5595,30 ± 61,26	5221,30 ± 77,84*	5233,50 ± 84,14*	5242,10 ± 109,54*
ЛДГ/креатинін сечі	5,90 ± 0,36	6,00 ± 0,39	4,00 ± 0,21* <sup>°</sup>	6,10 ± 0,39 <sup>#</sup>

**Примітки:** \* — статистично значимі відмінності порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; <sup>°</sup> — статистично значимі відмінності між I та IIA групами спостереження,  $p < 0,05$ ; <sup>°</sup> — статистично значимі відмінності між I та IIB групами спостереження,  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup> — статистично значимі відмінності між IIA та IIB групами спостереження,  $p < 0,05$ .

вався порівняно фізіологічним рівнем сироватково-го креатиніну, що пояснює відсутність критичних значень рівнів даного показника в дітей ПБ групи обстеження.

Під час проведеної роботи в сечі дітей груп обстеження в третю добу життя вивчено активність холінестерази (ЕС 3.1.1.7) — єдиного ферменту, що характеризує інтенсивність процесів фільтрації та відображує стан гломерулярного апарату й ступінь його пошкодження [4, 7, 14]. Результати дослідження показали виражені тенденції до меншої активності даного ферменту в сечі доношених новонароджених дітей із клінічними проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (І група) порівняно зі здоровими дітьми. Мінімальна активність ХЕ відмічена у сечі новонароджених дітей, які зазнали впливу тяжких несприятливих перинатальних факторів та характеризувалися порушеннями функціонального стану нирок (ІІА група). Дані зміни активності ферменту ХЕ можуть бути пов'язані, з одного боку, напруженням становлення гломерулярних функцій у здорових новонароджених дітей на фоні відносного дефіциту об'єму циркулюючої крові та, з іншого боку, відносним збереженням механізмів фільтрації в дітей представлених двох груп обстеження на фоні забезпечення фізіологічних потреб у рідині шляхом інфузійної терапії та медикаментозної корекції метаболічних порушень. У дітей ПБ групи спостереження формування ГПН поєднано зі статистично значимо більшою ренальною екскрецією ХЕ порівняно з новонародженими як групи контролю, так і І та ІІА груп спостереження. Це свідчить про розвиток синдрому підвищеної гломерулярної проникливості та порушення процесів фільтрації (утворення первинної сечі) у дітей даної групи спостереження. У роботі відмічено аналогічний характер змін коефіцієнта співвідношення активності ХЕ до рівня креатиніну сечі між дослідними групами з мінімальними значеннями даного показника в дітей ІІА групи та максимальними значеннями — у новонароджених дітей ПБ групи спостереження.

Під час проведеного дослідження діагностовано односпрямований характер змін абсолютної активності АсАТ (ЕС 2.6.1.1) відповідно до зростання ступеня тяжкості перинатальної патології в доношених новонароджених дітей, максимальні значення якої відмічено в групі дітей із проявами тяжкої ренальної дисфункції (ПБ група). Даний фермент є маркером порушень енергетичного клітинного метаболізму, що пов'язано з його участю в процесах утилізації глюкози та відповідною мітохондріальною локалізацією даного ферменту [4, 5]. Також встановлено статистично значимо більший коефіцієнт співвідношення активності АсАТ до рівня креатиніну сечі в дітей із порушеннями процесів постнатальної адаптації тяжкого ступеня та проявами ГПН (ПБ група) порівняно зі здоровими новонародженими та з дітьми І та ІІА груп спостереження. Підвищення

активності даного ферменту в сечі може вказувати на глибокі функціональні й структурні пошкодження каналцевого апарату нирок, що пов'язано з суттєвими порушеннями енергетичних процесів. Визначено позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між ступенем тяжкості перинатальної патології та абсолютною активністю АсАТ у сечі ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,05$ ), співвідношенням АсАТ/креатинін сечі ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

У науковій роботі встановлено статистично значиме підвищення абсолютної активності АлАТ (ЕС 2.6.1.2) у сечі доношених новонароджених дітей зі збільшенням ступеня тяжкості соматичної патології на першому тижні життя. До того ж формування тяжкої ренальної дисфункції асоційовано з максимальними значеннями як абсолютної активності АлАТ у сечі, так і співвідношення абсолютної активності ферменту до рівня креатиніну сечі. За даними літератури, АлАТ знаходиться в цитозолі клітин нефротелію та є головним ферментом, що свідчить про глибокі пошкодження структурних елементів проксимальних каналців [13]. Підвищення активності АлАТ пов'язано з його компенсаторною участю в аланінглюкозному шляху при помірних проявах гіпоксії, унаслідок чого утворюється піруват (приймає участь у глюконеогенезі) та глутамат (використовується в ліпогенезі). У загальній когорті доношених новонароджених дітей між ступенем тяжкості перинатальної патології та абсолютною активністю АлАТ визначено позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ), співвідношенням АлАТ/креатинін сечі — слабкий позитивний кореляційний зв'язок ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ).

У результаті проведеного дослідження встановлено статистично значимо більш високу активність ЛФ (ЕС 3.1.3.1) у сечі доношених новонароджених дітей із проявами перинатальної патології різного ступеня тяжкості, порівняно зі здоровими новонародженими, із максимальним значенням абсолютної ензиматичної активності при формуванні ГПН. Аналіз характеру змін коефіцієнта співвідношення активності ЛФ/креатинін сечі також показав найбільший рівень даного показника в критично хворих новонароджених із проявами тяжкої ренальної дисфункції порівняно як зі здоровими дітьми, так і з пацієнтами ВІГН із порівняно збереженими функціями нирок. Даний фермент, що в нирках знаходиться в корковому шарі, щільно фіксований на матриксі мембран щіткової облямівки нефротелію, на біохімічному рівні приймає участь у функціонуванні системи транспорту глюкози через клітинну мембрану за рахунок її дефосфорилування. Активність ЛФ у сечі збільшується при ураженні проксимальних звивистих каналців нирок, що свідчить про неглибокі пошкодження клітин нефротелію [3, 5, 8]. Між ступенем тяжкості порушень постнатальної адаптації та абсолютною активністю ЛФ у сечі визначено позитивний кореляційний зв'язок се-

редньої сили ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), співвідношенням ЛФ/креатинін сечі — слабкий позитивний кореляційний зв'язок ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ).

Результати наукової роботи показали різноспрямований характер змін абсолютної активності ГТТ (ЕС 2.3.2.2) у сечі та коефіцієнта співвідношення активності ГТТ/креатинін сечі щодо формування тяжкої ренальної дисфункції в доношених новонароджених. Так, у дітей із порушеннями процесів постнатальної адаптації різного ступеня тяжкості порівняно з контрольною групою відмічено статистично значимо більш високу активність даного ферменту. Але в критично хворих новонароджених із проявами ГПН порівняно з дітьми з порушеннями функціонального стану нирок діагностована статистично значимо менша абсолютна активність ГТТ при статистично значимо більш високому коефіцієнті співвідношення активності ГТТ/креатинін сечі. ГТТ також є маркером пошкодження цілісності цитомембран клітин нефротелію проксимальних звивистих каналців та, частково, низхідної частини петлі Генле. Фермент приймає участь у транспорті амінокислот та пептидів у клітину у формі гамма-глутамілпептидів. Даний транспортний механізм характеризується високою продуктивністю, але споживає більше енергії. Збільшення активності ГТТ у сечі спостерігається на ранніх етапах пошкодження нирок, оскільки даний фермент знаходиться більш поверхнево порівняно з іншими [3, 8, 10]. Кореляційні зв'язки між ступенем тяжкості перинатальної патології в доношених дітей та абсолютною активністю ГТТ мають позитивний характер середньої сили ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ), співвідношенням активності ГТТ/креатинін сечі — слабкий позитивний характер ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ).

Під час дослідження вивчено сечову екскрецію загальної ЛДГ (ЕС 1.1.1.27), статистично значимо більшу активність якої показано в доношених новонароджених дітей із порушеннями процесів постнатальної адаптації порівняно зі здоровими новонародженими за відсутності статистично значимої різниці відповідно до зростання ступеня тяжкості перинатальної патології. До того ж формування тяжкої ренальної дисфункції в критично хворих дітей супроводжувалося статистично значимо більш високим значенням коефіцієнта співвідношення активності ЛДГ/креатинін сечі порівняно з новонародженими з порушеннями функціонального стану нирок. Даний фермент локалізований у цитоплазмі клітин, при цьому в корковій речовині нирок превають ізоферменти ЛДГ<sub>1</sub> та ЛДГ<sub>2</sub>, у мозковому шарі та сосочках — ЛДГ<sub>4</sub> та ЛДГ<sub>5</sub>. Збільшення активності цитоплазматичних ферментів вказує на більш глибоке пошкодження та збільшення проникливості клітинних мембран каналців [5]. Ураховуючи, що активація ЛДГ має компенсаторний характер та спрямована на підтримку гліколітичного шляху утворення енергії, можна припустити, що подані зміни ферментурії пов'язані з виснаженням даних

механізмів на фоні значних гіпоксичних пошкоджень нефротелію. При вивченні характеру кореляційних залежностей встановлено слабкий негативний зв'язок між ступенем тяжкості перинатальної патології та абсолютною активністю ЛДГ у загальній когорті новонароджених ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ).

## Висновки

1. Визначення ферментурії, у тому числі співвідношення абсолютної активності ферментів до рівня креатиніну сечі, у доношених новонароджених дітей із клінічними проявами перинатальної патології різного ступеня тяжкості надає змогу оцінити глибину пошкодження структурно-функціональних елементів нирок та локалізацію патологічного процесу.

2. У дітей із клінічними проявами порушень процесів постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості та відносно сталими основними вітальними функціями відмічалось збереження фільтраційної функції нирок, про що свідчила статистично значимо менша активність ХЕ, на фоні лабораторних ознак порушень функціонування каналців, на що вказувала статистично значимо більша активність ферментів сечі, порівняно зі здоровими дітьми.

3. У сечі пацієнтів ВІТН, у яких спостерігалися прояви поліорганної недостатності та які мали ознаки порушень функціонального стану нирок, встановлена мінімальна активність ХЕ поряд із різноспрямованими змінами активності більшості ферментів сечі порівняно як із групою контролю, так і з дітьми без проявів поліорганного пошкодження.

4. Формування тяжкої ренальної дисфункції в дітей із клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня асоційовано зі статистично значимо вищою активністю в сечі маркера гломерулярної фільтрації ХЕ, а також поверхневих ферментів щіткової облямівки (ЛФ, ГТТ), цитозолу (АсАТ) та мітохондрій (АсАТ), що свідчить про глибокі пошкодження структур клубочкової мембрани та клітин нефротелію.

**Перспективи подальших досліджень** спрямовані на розробку комплексної прогностично-діагностичної моделі для своєчасного встановлення ступеня тяжкості ренальної дисфункції в доношених новонароджених дітей із перинатальною патологією.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Рецензенти:** Є.Є. Шунько — завідувач кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, заслужений діяч науки і техніки України, д.м.н., професор, Ю.М. Нечитайло — завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професор.

## Список літератури

1. Багдасарова І.В. Хронічна хвороба нирок та стан замісної ниркової терапії в Україні [Електронний ресурс] / І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна // Український журнал нефрології та діалі-

зу. — 2015. — № 1(45). — Режим доступу: <http://ukrjnd.com.ua/files/file/archive/n45/Bagdasarova.pdf>

2. Биомаркеры ренального поражения при врожденных пороках развития органов мочевой системы у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, О.А. Седашкина [и др.] // Нефрология. — 2012. — Т. 16, № 3. — С. 68-75.

3. Диагностическое значение определения ферментурии у новорожденных с ишемической нефропатией / Н.Ю. Куликова, А.Н. Можжаева, Т.В. Чаша [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 25-29.

4. Диагностическое значение ферментемии и ферментурии у реципиентов с хронической дисфункцией почечного алл-транспортера / М.В. Плеть, А.В. Траилин, Е.Ф. Ефименко [и др.] // Экспериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2013. — № 2. — С. 90-95.

5. Криштафович А.А. Характеристика функциональных нарушений почек у новорожденных при гипоксической энцефалопатии / А.А. Криштафович, К.У. Вильчук // Известия национальной академии Беларуси. Серия медицинских наук. — 2012. — № 4. — С. 54-63.

6. Особенности змін профіброгенного цитокіну TGF- $\beta$  1 та умовно реноспецифічних ферментів у сечі дітей з різними клінічними варіантами мегауретера / Л.Я. Мигаль, І.Є. Сербіна, Г.Г. Нікуліна [та ін.] // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2009. — № 4. — С. 77-83.

7. Фоміна С.П. Прогнозування несприятливого перебігу гломерулонефриту з нефротичним синдромом у дітей: ензимуричні маркери // С.П. Фоміна, І.В. Багдасарова, Л.Я. Мигаль // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — № 4(40). — С. 14-19.

8. Assessment of urinary  $\gamma$ -glutamyltransferase and alkaline phosphatase for diagnosis of diabetic nephropathy / José A.M. De

Carvalho, Sílvia J. Piva, Bruna S. Hausen [et al.] // Clinica Chimica Acta. — 2011. — Vol. 412(15-16). — P. 1407-1411. — doi: 10.1016/j.cca.2011.04.015.

9. Lisowska-Myjak B. Serum and Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury / B. Lisowska-Myjak // Blood Purif. — 2010. — Vol. 29. — P. 357-365.

10. Loboda A.N. The Gamma-Glutamyl Transpeptidase Contents in Serum and Urine in Newborn as an Indicator of Disturbance Kidney Function Due to Asphyxia / A.N. Loboda, V.E. Markevich // CTM. — 2014. — Vol. 6(4). — P. 102-106.

11. Neonatal Acute Kidney Injury / David T. Selewski, Jennifer R. Charlton, Jennifer G. Jetton [et al.] // Pediatrics. — 2015. — Vol. 136, № 3. — P. 463-473.

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

13. Spasovski D. Renal markers for assessment of renal tubular and glomerular dysfunction / D. Spasovski // Nephropharmacol. — 2013. — Vol. 2(2). — P. 23-25.

14. Urinary Activities of Proximal Tubule Enzymes in Neonates Treated with Gentamicin / B. Davidovic-Plavic, T. Vujic, S. Uletilovic [et al.] // JMB. — 2010. — Vol. 29(1). — P. 44-47. — doi: 10.2478/v10011-010-0002-2.

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

Отримано 28.09.16, отримано  
в виправленому вигляді 31.09.16  
Прийнята до друку 04.10.16 ■

Бабинцева А.Г.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці, Україна

## ФЕРМЕНТУРИЯ КАК МАРКЕР РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

**Резюме. Цель** — изучение состояния гломерулярной и тубулярной функций у доношенных новорожденных детей с перинатальной патологией на основании определения активности ферментов мочи. **Материалы и методы.** Обследовано 46 детей с клиническими проявлениями перинатальной патологии умеренной степени тяжести и относительно сохраненными почечными функциями (I группа), 30 критически больных детей с изменениями функционального состояния почек (II группа), 22 критически больного ребенка с проявлениями острого повреждения почек (IIБ группа) и 45 здоровых новорожденных детей (III группа). В моче определяли уровень креатинина и активность ферментов: холинэстеразы, аспартат- и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы. **Результаты.**

У детей I группы отмечалось сохранение фильтрационной функции почек на фоне лабораторных признаков нарушений функционирования канальцев. В моче детей IIА группы установлены разнонаправленные изменения активности большинства ферментов. Формирование острого повреждения почек у детей IIБ группы ассоциировано с максимальной активностью в моче гломерулярных и тубулярных ферментов. **Вывод.** Определение ферментурии у доношенных новорожденных детей с клиническими проявлениями перинатальной патологии разной степени тяжести позволяет оценить глубину повреждения структурно-функциональных элементов почек и локализацию патологического процесса.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, перинатальная патология, ферментурия.

Babintseva A.G.

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

## ENZYMATURIA AS A MARKER OF RENAL DYSFUNCTION IN FULL-TERM NEWBORNS WITH PERINATAL PATHOLOGY

**Summary. Objective** — to study the condition of glomerular and tubular functions in full-term newborns with perinatal pathology on the basis of detection of activity of enzymes contained in urine. **Materials and methods.** We have examined 46 children with clinical signs of perinatal pathology of a moderate severity and relatively preserved renal functions (I group), 30 critically ill children with changes of the renal functions (II group), 22 critically ill children with manifestations of acute renal injury (IIБ group) and 45 healthy newborns (III group). The levels of creatinine and enzymatic activity were detected in the urine: cholinesterase, aspartate and alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, gamma-glutamyl transpeptidase. **Results.** The

I group of children were characterized by preservation of renal filtration function against the background of laboratory signs of disorders of the tubular function. In the urine of children from the IIА group, there were found different changes in the activity of most enzymes. Formation of acute kidney injury in children from IIБ group is associated with highest activity of glomerular and tubular enzymes. **Conclusion.** Detection of enzymaturia in full-term newborns with clinical signs of perinatal pathology of various severities enables to estimate the depth of disorders of the structural and functional elements of the kidneys and localization of the pathological process.

**Key words:** newborns, perinatal pathology, enzymaturia.



СИНЯЧЕНКО О.В.<sup>1</sup>, ЕГУДИНА Е.Д.<sup>2</sup>, БЕВЗЕНКО Т.Б.<sup>3</sup>, ЧЕРНЫШОВА О.Е.<sup>1</sup>, ГЕРАСИМЕНКО В.В.<sup>1</sup>, ДЯДЫК Е.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Лиман, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия», г. Днепр, Украина

<sup>3</sup>ГУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, г. Киев, Украина

<sup>4</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ ШЕНЛЕЙНА — ГЕНОХА, НАЧАВШЕМСЯ В ДЕТСКОМ И ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

**Резюме.** Целью работы стала сравнительная оценка клинико-лабораторных и морфологических проявлений почечной патологии при геморрагическом васкулите Шенлейна — Геноха, начавшегося в детском и взрослом возрасте. Поражение почек отмечено у 71 % от числа больных (независимо от возраста пациентов в дебюте болезни нефропатия встречалась с одинаковой частотой), среди которых нефротический синдром сформировался в 4 % случаев, хроническая болезнь почек II, III, IV и V стадий — в 28 % наблюдений (соотношение 10 : 5 : 1 : 1), причем, по данным нефробиоптатов, у пациентов с трансформацией болезни из ювенильной оказались меньшими степени поражения почечных артериол, клубочков, канальцев и стромы, ниже темпы прогрессирования почечной недостаточности, уровни артериального давления и периферического сосудистого сопротивления, а в целом дебютный возраст больных влияет на последующую частоту IV, V и VI классов геноховского гломерулонефрита, определяет уровень лимфогистиоцитарной инфильтрации сосудистых стенок и депозиций иммуноглобулинов в клубочках и сосудах.

**Ключевые слова:** васкулит геморрагический, почки, дети, взрослые.

Адрес для переписки с авторами:

Синяченко Олег Владимирович

Донецкий национальный медицинский университет

им. М. Горького, ул. Привокзальная, 27, г. Лиман,

Донецкая обл., 84404, Украина

E-mail: synyachenko@ukr.net

© Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Бевзенко Т.Б.,

Чернышова О.Е., Герасименко В.В., Дядык Е.А., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

## Введение

Геморрагический васкулит (ГВ) Шенлейна — Генوخа является одним из наиболее частых вариантов системного васкулита [3, 5, 9], который у детей встречается в 1,4 раза чаще, чем другие нозологические формы сосудистой патологии вместе взятые [19]. Ежегодная заболеваемость ГВ достигает 2 человек на 10 тыс. населения, причем наблюдается повсеместный рост численности таких больных [6, 15].

У 30–60 % от числа пациентов, страдающих ГВ, диагностируется поражение почек [1, 2] (у детей несколько реже [26]). Так называемый геноховский гломерулонефрит (ГГН) возникает у каждого четвертого больного уже в дебюте ГВ [16] и с такой же частотой наблюдается при первом рецидиве заболевания [2, 4]. Подчеркнем, что за последние годы значительно возросло относительное и абсолютное количество лиц с этой формой почечной патологии [7, 25]. Как известно, ГГН может протекать в виде от преходящего мочевого синдрома до клинической картины злокачественного процесса с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью [10, 22, 23].

Существуют данные, что распределение детей и взрослых с ГВ составляет обычно 8 : 1–9 : 1 [13]. Вместе с тем в Китае среди больных детей с хронической болезнью почек на долю ГГН приходится 10 % случаев, а среди взрослых — 18 % [9]. По результатам выполненных нефробиопсий у более чем 1500 детей ГГН оказался самым частым вариантом вторичного гломерулонефрита [25]. Необходимо отметить, что эволюция поражения почек при ювенильном ГВ остается неизученной [4, 8]. В связи с этим целью и задачами данного исследования стало изучить клинико-морфологические признаки поражения почек у больных ГВ и оценить особенности нефропатии при заболевании, начавшемся в детском и взрослом возрасте.

## Материал и методы

Под наблюдением находилось 174 больных ГВ (52,9 % мужчин и 47,1 % женщин, средний возраст —  $26,80 \pm 0,76$  года). Длительность заболевания от первых признаков его манифестации составила  $8,90 \pm 0,62$  года. Больные были распределены на две группы: 1-ю составили 92 человека, у которых болезнь дебютировала в детском возрасте (до 18 лет), а 2-ю — остальные 82 пациента с более старшим возрастом начала ГВ. Средний возраст в дебюте болезни в 1-й группе составил  $11,70 \pm 0,41$  года, а во 2-й —  $24,90 \pm 0,63$  года. В 24,1 % случаев установлена I степень активности заболевания среди всех пациентов, II и III — соответственно в 37,9 %. Серопозитивность по иммуноглобулину (Ig) A ( $> 3$  ммоль/л) отмечена у 39,7 % от числа больных, а по ревматоидному фактору ( $> 14$  МЕ/мл) — у 27 %. Уровни IgA, ревматоидного фактора и креатинина в сыворотке крови исследовали с помощью биохимического анализатора Olympus-AU-640 (Япония),

скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по формуле Кокрофта — Голта. Определяли индекс прогрессирования нефропатии (ИПН) по формуле:  $\text{ИПН} = S^2 : T$ , где S — стадия хронической болезни почек, T — длительность ГГН.

На предыдущих этапах течения ГВ кожные высыпания имели место у всех без исключения больных, а на момент обследования — в 67,8 % случаев. Поражение суставов диагностировано в 48,3 %, сердца — в 33,3 %, печени — в 21,8 %, центральной нервной системы — в 18,4 %, желудочно-кишечного тракта — в 17,8 %, скелетных мышц — в 16,1 %, поджелудочной железы — в 10,9 %, селезенки — в 8,1 %, легких — в 5,8 %, увеит — в 3,5 %, лейкоцитокластная энантема — в 2,9 %, хейлит — в 1,7 % случаев. Индекс тяжести ГВ как частное от деления суммы выявленных признаков на общее их число составил  $6,30 \pm 0,25$  о.е. Сугубо почечная форма заболевания диагностирована в 24,1 % случаев, кожно-суставно-почечная — в 16,1 %, кожно-почечная — в 13,2 %, кожная и кожно-суставная — соответственно в 9,2 %, суставно-почечная — в 7,5 %, кожно-суставно-абдоминально-почечная — в 6,9 %, кожно-суставно-абдоминальная — в 4 %, кожно-абдоминально-почечная — в 3,5 %, суставно-абдоминальная — в 2,9 %, суставно-абдоминально-почечная — в 2,3 %, абдоминально-почечная — в 1,2 %.

У 24 больных (15 мужчин и 9 женщин) в возрасте  $27,50 \pm 2,19$  года с длительностью болезни  $10,20 \pm 1,77$  года и с I–II стадией хронической болезни почек выполнена нефробиопсия. Дебют болезни в детском возрасте отмечен в 15 наблюдениях, а во взрослом — в 9 (средний возраст при первых проявлениях ГВ составил  $16,90 \pm 1,84$  года); I, II и III степени активности заболевания установлены соответственно у 11, 7 и 6 пациентов. Артериальная гипертензия (среднее давление более 115 мм рт.ст.) констатирована у каждого второго обследованного (уровень —  $111,00 \pm 2,61$  мм рт.ст., а показатель периферического сосудистого сопротивления —  $2,30 \pm 0,11$  дин  $\times$  с  $\times$  см $^{-8}$ ). Содержание в сыворотке крови IgA составило  $4,20 \pm 0,09$  ммоль/л, ревматоидного фактора —  $8,90 \pm 1,69$  МЕ/мл.

Нефробиопсию выполняли на фоне атаралгии под контролем ультразвукового исследования почки. Использовалась методика True-Cut («настоящего среза») с применением высокоскоростного пистолета Biopsy-Bard. Гистологические срезы почек окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим (на гликопротеины) и по ван Гизону (коллагеновые и эластические волокна), ставилась PAS-реакция. Кроме того, проводили иммуноферментный (с пероксидазной меткой) и иммунофлюоресцентный методы исследования тканей почек. Изучали отложения IgA, IgG, IgM, C3- и Cq1-компонентов комплемента. Микроскопическое исследование осуществляли на микроскопах Olympus-AX40 и Olympus-AX70-Provis с цифровой видеокамерой Olympus-DP50. Пора-

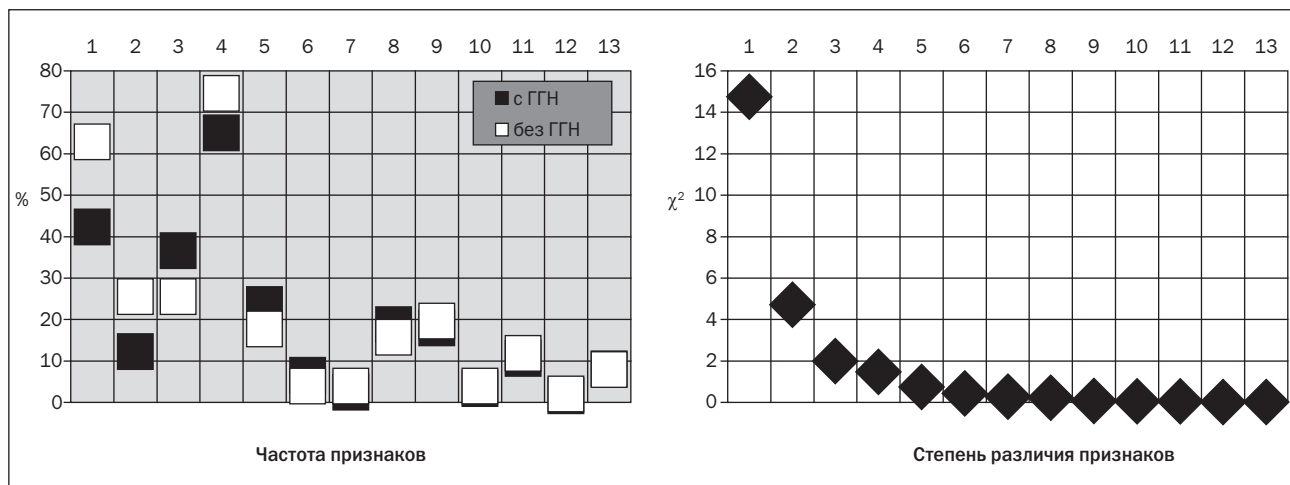
жение отдельных почечных структур (клубочков, канальцев, стромы, сосудов) оценивали в баллах (от 0 до 3). При этом подсчитывали средний показатель повреждений (СПП) по формуле:  $СПП = (a + 2b + 3c) : (a + b + c + d)$ , где a, b, c — число больных соответственно с 1, 2 и 3 баллами, а d — число больных с отсутствием данного признака.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена путем компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и стандартные ошибки (m), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (τ), критерии дисперсии Брауна — Форсайта (BF),

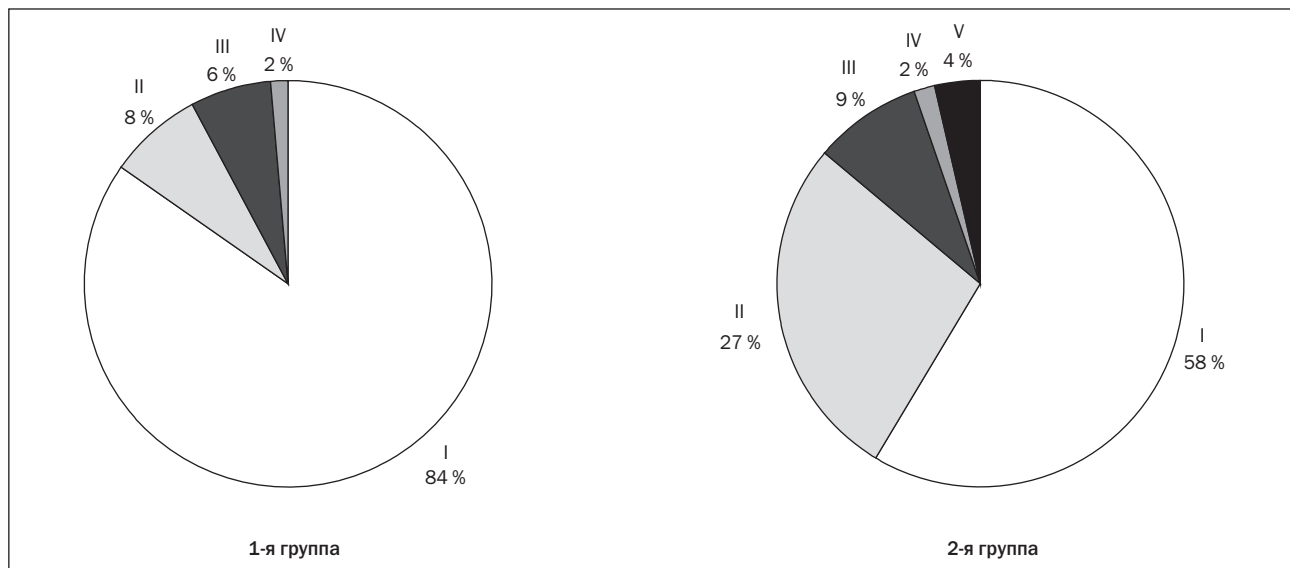
множественной регрессии (R), Стьюдента (t), Уилкоксона — Рао (WR), Макнемара — Фишера ( $\chi^2$ ) и достоверность статистических показателей (p).

Как показал однофакторный дисперсионный анализ Брауна — Форсайта, на развитие ГН оказывает воздействие тяжесть мышечного синдрома (BF = 3,67; p = 0,044). В свою очередь, по результатам выполненного многофакторного анализа Уилкоксона — Рао не установлено влияния почечной патологии на интегральный клинический характер артикулярного синдрома и рентгено-сонографические признаки поражения суставов.

ГН оказывает воздействие на развитие изменений межфаланговых суставов стоп (BF = 5,68; p = 0,020) и лигаментоза коленных сочленений (BF = 3,66; p = 0,047), которые в случаях нефропатии встречаются чаще (p < 0,001), что подтверждает анализ Макнемара — Фишера (соответственно



**Рисунок 1. Различия частоты отдельных признаков ГВ у больных с ГН и без нефропатии: 1 — суставы; 2 — скелетные мышцы; 3 — сердце; 4 — кожа; 5 — печень; 6 — легкие; 7 — лейкоцитокластная энантема; 8 — желудочно-кишечный тракт; 9 — центральная нервная система; 10 — увеит; 11 — поджелудочная железа; 12 — хейлит; 13 — спленомегалия**



**Рисунок 2. Распределение больных ГВ по стадиям хронической болезни почек**

$\chi^2 = 13,73$  и  $\chi^2 = 19,77$ ). По результатам непараметрического корреляционного анализа Кендалла, существуют прямые связи почечной патологии с поражением височно-нижнечелюстных и суставов пальцев стоп (соответственно  $\tau = +0,175$ ;  $p = 0,018$  и  $\tau = +0,255$ ;  $p = 0,001$ ), формированием лигаментоза и тендовагинитов ( $\tau = +0,190$ ;  $p = 0,011$  и  $\tau = +0,171$ ;  $p = 0,022$ ). С учетом представленных данных сделано заключение, что при ГВ артрит межфаланговых сочленений пальцев ног и лигаментоз являются факторами риска ГГН.

При наличии ГГН средние значения СКФ составили  $102,70 \pm 2,68$  мл/мин, а ИПН —  $0,830 \pm 0,096$  о.е. В случаях почечной патологии артериальная гипертензия зарегистрирована в 3,5 раза чаще ( $\chi^2 = 10,84$ ;  $p = 0,001$ ), что указывает на ее ренальный генез. Показатели среднего артериального давления при ГГН были на 8 % выше, чем у остальных пациентов ( $t = 3,66$ ;  $p < 0,001$ ), а периферического сосудистого сопротивления — на 11 % ( $t = 2,76$ ;  $p = 0,007$ ).

Нефротический синдром установлен у 5 больных (4,1 % от числа с ГГН), а соотношение II, III, IV и V стадий хронической болезни почек составило 10 : 5 : 1 : 1. Показатель ИПН ассоциируется с возрастом больных в дебюте ГВ (BF = 5,62;  $p < 0,001$ ), степенью активности заболевания (BF = 7,81;  $p < 0,001$ ), поражением кожи (BF = 5,55;  $p = 0,001$ ) и желудочно-кишечного тракта (BF = 2,96;  $p = 0,023$ ), уровень артериального давления — с вовлечением в процесс поджелудочной железы (BF = 2,23;  $p = 0,011$ ), периферическое сосудистое сопротивление — печени (BF = 10,87;  $p < 0,001$ ), селезенки (BF = 3,37;  $p = 0,038$ ) и сердца (BF = 5,24;  $p = 0,007$ ).

Нужно подчеркнуть, что больные 1-й и 2-й группы совершенно не отличались между собой по частоте поражения почек, тогда как нефротический

синдром и хроническая болезнь почек V стадии имели место только в случаях начала заболевания во взрослом возрасте (соответственно  $\chi^2 = 5,84$ ;  $p = 0,016$  и  $\chi^2 = 18,54$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2). Артериальная гипертензия зарегистрирована в 1-й группе в 1,6 раза реже ( $\chi^2 = 6,46$ ;  $p = 0,011$ ), а снижение СКФ — в 2,4 раза ( $\chi^2 = 10,35$ ;  $p = 0,001$ ). Уровни ИПН, среднего давления и сосудистого сопротивления у больных с трансформацией ГВ из ювенильного оказались меньшими на 64 % ( $t = 2,77$ ;  $p = 0,007$ ), 5 % ( $t = 2,73$ ;  $p = 0,007$ ) и 14 % ( $t = 3,77$ ;  $p < 0,001$ ), а величина СКФ — на 20 % большей ( $t = 2,16$ ;  $p = 0,032$ ).

При ГВ выполнение нефробиопсии показано для оценки прогнозирования течения хронической болезни почек [12]. Как хорошо известно, наиболее типичным морфологическим признаком ГГН является наличие депозитов IgA в эндотелии капилляров и мезангиуме клубочков [11], а также гломерулярные отложения IgG, IgM, C3, C1q [18] и инфильтрация почечных структур клетками с рецепцией CD45 (фодрина) и CD68 (гликопротеина макрофила) [14]. У взрослых больных примерно в 1/4–1/3 случаев ГГН встречается III морфологический тип (класс), тогда как у детей превалирует II [17, 24]. ГГН зачастую рассматривают как вариант IgA-нефропатии (системная форма IgA-нефропатии [21]), но прогноз патологии почек при ГВ значительно хуже, чем при первичном IgA-нефрите [20].

По нашим данным (рис. 3), IV и V классы ГГН встречались только у пациентов с началом ГВ во взрослом возрасте, а VI — исключительно в детском ( $\chi^2 = 100,08$ ;  $p < 0,001$ ). От возраста в дебюте заболевания существует дисперсионная зависимость Брауна — Форсайта тяжести поражения почечных канальцев (BF = 4,43;  $p = 0,047$ ), а с выраженностью сосудистых изменений имеет место прямая параметрическая корреляционная связь Пирсона

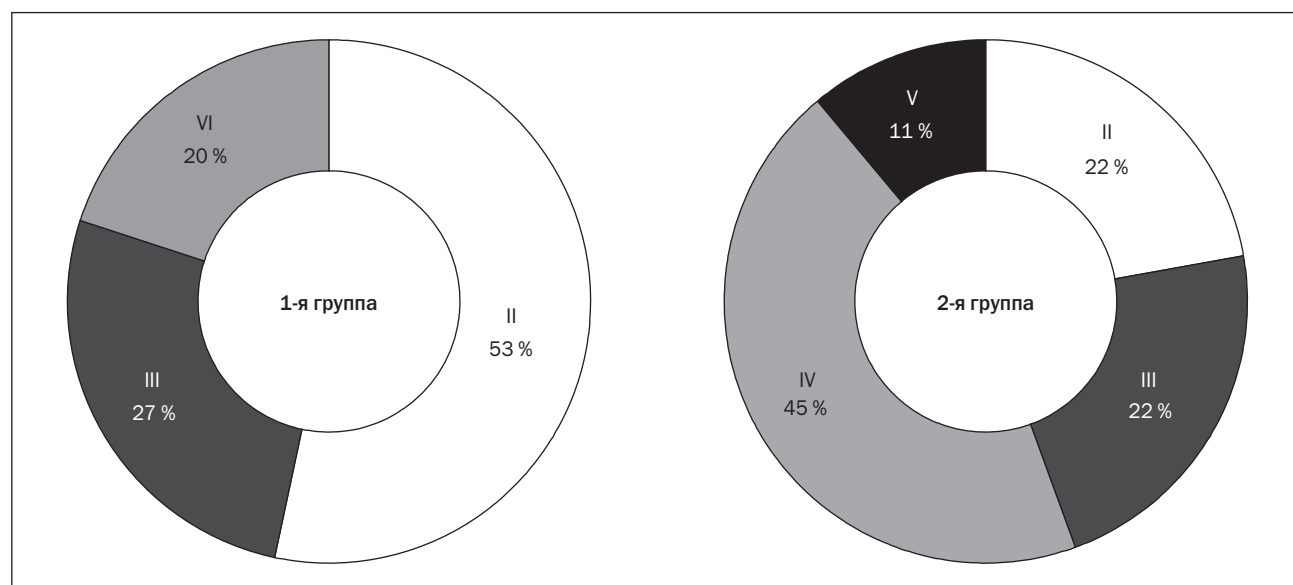


Рисунок 3. Распределение больных ГВ по морфологическим классам ГГН

Таблица 1. Связь морфологических признаков ГГН с возрастом больных в дебюте ГВ

Структура почек	Депозиты	Частота (%)	Характер связей			
			Влияние		Корреляции	
			BF	p BF	$\tau$	p $\tau$
Клубочки	IgA	100,0	0,23	0,791	+0,291	0,046
	IgG	91,7	0,62	0,613	+0,022	0,881
	IgM	75,0	2,89	0,047	+0,090	0,540
	C3	41,7	2,26	0,112	+0,057	0,698
	C1q	25,0	2,39	0,099	+0,178	0,223
Сосуды	IgA	54,2	10,03	< 0,001	+0,045	0,758
	IgG	37,5	5,49	< 0,001	+0,300	0,040
	IgM	16,7	5,13	0,015	+0,101	0,490
	C3	12,5	0,03	0,868	+0,077	0,597
	C1q	4,2	1,25	0,276	-0,051	0,726

( $r = +0,437$ ;  $p = 0,042$ ). Если у больных основной группы СПП сосудов, клубочков, стромы и канальцев соответственно составил  $0,620 \pm 0,075$  о.е.,  $0,960 \pm 0,061$  о.е.,  $0,760 \pm 0,062$  о.е. и  $0,600 \pm 0,076$  о.е., то в контрольной группе интегральные гломерулярные повреждения были большими на 25 % ( $t = 2,81$ ;  $p = 0,010$ ), а интерстициальные — на 30 % ( $t = 2,68$ ;  $p = 0,014$ ).

Утолщение и расщепление капиллярных петель обнаружено во всех случаях ГГН, пролиферация эндотелия сосудов — в 54,2 %, фибриноидное набухание их стенки, эластофиброз и лимфогистиоцитарная инфильтрация — соответственно в 50 %, инфильтрация капилляров полиморфноядерными лейкоцитами и гиалиноз артериол — в 45,8 %, плазматическое пропитывание сосудов — в 37,5 %, пролиферация капиллярных эндотелиоцитов и периваскулярный склероз — в 33,3 %, склероз сосудистых стенок — в 29,2 %, их фибриноидный некроз и дисмукоидоз — в 20,5 %. У пациентов 2-й группы в 2,3 раза чаще отмечали лимфогистиоцитарную инфильтрацию сосудов ( $\chi^2 = 4,44$ ;  $p = 0,035$ ). Морфологическая картина ГГН напоминала первичный мезангиопролиферативный гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом. Частота депозитов IgA, IgG, IgM, C3 и C1q в капиллярах клубочков и артериолах представлена в табл. 1. Возраст начала болезни влияет на отложения в клубочках IgM, а в сосудах — IgA, IgG и IgM. При этом существуют прямые корреляции возраста больных в дебюте ГВ с гломерулярной депозицией IgA и сосудистой IgG.

## Выводы

1. Независимо от возраста пациентов в дебюте ГВ почечная патология в виде ГГН встречается с одинаковой частотой у 7 из 10 взрослых больных, у которых может формироваться нефротический синдром и выше темпы прогрессирования хронической болезни почек.

2. Развитие ГГН тесно связано с общей активностью заболевания, тяжестью висцеральных экстраренальных признаков, вовлечением в процесс скелетных мышц, межфаланговых сочленений стоп и формированием лигаментоза коленных суставов.

3. При ГГН у пациентов с началом болезни во взрослом возрасте большие степени поражения почечных артериол, клубочков, канальцев и стромы, выше уровни артериального давления и периферического сосудистого сопротивления.

4. Дебютный возраст ГВ влияет на последующую частоту IV, V и VI морфологических классов ГГН, определяет дисперсионные и прямые корреляционные связи с уровнями лимфогистиоцитарной инфильтрации сосудистой стенки и депозиции в клубочках и сосудах IgA, IgG, IgM.

## Конфликт интересов

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

## Список литературы

1. Aggarwal R. HLA-DRB1 in Henoch-Schönlein purpura: A susceptibility study from North India / R. Aggarwal, A. Gupta, J. Naru [et al.] // *Hum. Immunol.* — 2016. — Vol. 77, № 7. — P. 555-558.
2. Albaramki J. Henoch-Schönlein purpura in childhood a fifteen-year experience at a tertiary hospital / J. Albaramki // *J. Med. Liban.* — 2016. — Vol. 64, № 1. — P. 13-17.
3. Barut K. Diagnostic approach and current treatment options in childhood vasculitis / K. Barut, S. Şahin, A. Adroviç, O. Kasapoçur // *Turk. Pediatri Ars.* — 2015. — Vol. 50, № 4. — P. 194-205.
4. Calvo-Río V. Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center / V. Calvo-Río, J.L. Hernández, F. Ortiz-Sanjuán [et al.] // *Medicine.* — 2016. — Vol. 95, № 28. — E. 4217.
5. Carman M. Henoch-Schönlein purpura in the ED / M. Carman, J. Forsman // *Am. J. Nurs.* — 2016. — Vol. 116, № 5. — P. 57-60.
6. Elfving P. Estimating the incidence of connective tissue diseases and vasculitides in a defined population in Northern Savo area in 2010 / P. Elfving, O. Marjoniemi, H. Niinistö [et al.] // *Rheumatol. Int.* — 2016. — Vol. 36, № 7. — P. 917-924.
7. Fidan K. Changing trends in pediatric renal biopsies: analysis of pediatric renal biopsies in national nephrology registry data / K. Fidan, I. Isik Gonul, B. Büyükkaragöz [et al.] // *Ren. Fail.* — 2016. — Vol. 38, № 8. — P. 1228-1233.
8. Gaskill N. Recurrent adult onset Henoch-Schönlein purpura: a case report / N. Gaskill, B. Guido, C. Mago [et al.] // *Dermatol. Online J.* — 2016. — Vol. 22, № 8. — P. 163-169.
9. Gur G. Preschool education impact on child development / G. Gur, N. Cakar, S. Kiremitci [et al.] // *Arch. Argent. Pediatr.* — 2016. — Vol. 114, № 5. — P. 366-369.
10. Hahn D. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP) / D. Hahn, E.M. Hodson,

N.S. Willis, J.C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Vol. 7, № 8. — E. 005128.

11. Hu X. A lower proportion of regulatory b cells in patients with Henoch-Schoenlein purpura nephritis / X. Hu, J. Tai, Z. Qu [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, № 3. — E. 0152368.

12. Jarasvaraparn C. Henoch-Schönlein without purpura: a case report and review literature / C. Jarasvaraparn, C. Lertudomphonwanit, K. Pirojsakul [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2016. — Vol. 99, № 4. — P. 441-445.

13. Jelusić M. Vasculitides in childhood: a retrospective study in a period from 2002 to 2012 at the department of paediatrics, university hospital centre Zagreb / M. Jelusić, L. Kostić, M. Frković [et al.] // *Reumatizam.* — 2015. — Vol. 62, № 2. — P. 6-10.

14. Kaneko M. Local leukocyte proliferation as a target for cyclophosphamide in the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis grade VI / M. Kaneko, Y. Ikezumi, T. Yamada [et al.] // *Nephrology.* — 2016. — Vol. 21, № 1. — P. 68-71.

15. Khanna G., Sargar K., Baszys K.W. Pediatric vasculitis: recognizing multisystemic manifestations at body imaging / G. Khanna, K. Sargar, K.W. Baszys // *Radiographics.* — 2015. — Vol. 35, № 3. — P. 849-865.

16. Lardhi A.A. Henoch-Schönlein purpura in children from the eastern province of Saudi Arabia / A.A. Lardhi // *Saudi Med. J.* — 2012. — Vol. 33, № 9. — P. 973-978.

17. Liu L.J. Clinical characteristics of Henoch-Schönlein purpura in children / L.J. Liu, J. Yu, Y.N. Li // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* — 2015. — Vol. 17, № 10. — P. 1079-1083.

18. Mao S. Clinico-pathological association of Henoch-Schoenlein purpura nephritis and IgA nephropathy in children / S. Mao, X. Xuan, Y. Sha [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2015. — Vol. 8, № 3. — P. 2334-2342.

19. Mao Y. Incidence and clinical features of paediatric vasculitis in Eastern China: 14-year retrospective study, 1999–2013 / Y. Mao,

L. Yin, H. Xia [et al.] // *J. Int. Med. Res.* — 2016. — Vol. 44, № 3. — P. 710-717.

20. Mohey H. Validation of the absolute renal risk of dialysis/death in adults with IgA nephropathy secondary to Henoch-Schönlein purpura: a monocentric cohort study / H. Mohey, B. Laurent, C. Mariat // *BMC Nephrol.* — 2013. — Vol. 14, № 1. — P. 169-170.

21. Oh H.J. Clinical outcomes, when matched at presentation, do not vary between adult-onset Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy / H.J. Oh, S.V. Ahn, D.E. Yoo // *Kidney Int.* — 2012. — Vol. 82, № 12. — P. 1304-1312.

22. Park C.H. The optimal cut-off value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting prognosis in adult patients with Henoch-Schönlein purpura / C.H. Park, D.S. Han, J.Y. Jeong [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, № 4. — E. 0153238.

23. Vogt B. Nephrology update: glomerular disease in children / B. Vogt // *FP Essent.* — 2016. — Vol. 444, № 5. — P. 30-40.

24. Ye Q. 24h urinary protein levels and urine protein/creatinine ratios could probably forecast the pathological classification of HSPN / Q. Ye, S.Q. Shang, A.M. Liu [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, № 5. — E. 0127767.

25. Yin X.L. Twenty-three-year review of disease patterns from renal biopsies: an experience from a pediatric renal center / X.L. Yin, M.S. Zou, Y. Zhang [et al.] // *J. Nephrol.* — 2013. — Vol. 26, № 4. — P. 699-707.

26. Zhao Y.L. Obesity increases the risk of renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura / Y.L. Zhao, Z.J. Liu, X.M. Bai [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 2015. — Vol. 174, № 10. — P. 1357-1363.

Поступила 05.09.16,  
поступила в исправленном виде 14.09.16,  
принята в печать 15.09.16 ■

Синяченко О.В.<sup>1</sup>, Єгудіна Є.Д.<sup>2</sup>, Бевзенко Т.Б.<sup>3</sup>, Чернишова О.Є.<sup>1</sup>, Герасименко В.В.<sup>1</sup>, Дядик О.О.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Лиман, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна

<sup>3</sup>ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ, Україна

<sup>4</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ВАСКУЛІТІ ШЕНЛЕЙНА — ГЕНОХА, ЩО ПОЧАВСЯ В ДІТЯЧОМУ І ДОРОСЛОМУ ВІЦІ

**Резюме.** Метою роботи стала порівняльна оцінка клініко-лабораторних і морфологічних проявів ниркової патології при геморагічному васкуліті Шенлейна — Геноха, що почався в дитячому та дорослому віці. Ураження нирок відзначено у 71 % від числа хворих (незалежно від віку пацієнтів у дебюті хвороби нефропатія зустрічалася з однаковою частотою), серед яких нефротичний синдром сформувався у 4 % випадків, хронічна хвороба нирок II, III, IV і V стадій — у 28 % спостережень (співвідношення 10 : 5 : 1 : 1), причому, за даними нефробиоптатів,

у пацієнтів із трансформацією хвороби з ювенільної виявилися меншими ступені ураження ниркових артерій, клубочків, каналців й стромы, нижчими темпи прогресування ниркової недостатності, рівні артеріального тиску та периферійного судинного опору, а в цілому дебютний вік хворих впливає на подальшу частоту IV, V і VI класів генохівського гломерулонефриту, визначає рівень лімфогістіоцитарної інфільтрації судинних стінок й депозицій імуноглобулінів в клубочках та судинах.

**Ключові слова:** васкуліт геморагічний, нирки, діти, дорослі.

Syniachenko O.V.<sup>1</sup>, Yegudina E.D.<sup>2</sup>, Bevzenko T.B.<sup>3</sup>, Chernyshova O.E.<sup>1</sup>, Gerasymenko V.V.<sup>1</sup>, Dyadyk E.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Lyman, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy», Dnipro, Ukraine

<sup>3</sup>State Scientific Institution «Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» of State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

## KIDNEY DAMAGE IN HEMORRHAGIC VASCULITIS OCCURRING IN CHILDHOOD AND ADULTHOOD

**Summary. Introduction.** Nephropathy is diagnosed in 30–60 % of patients with hemorrhagic vasculitis (HV) (Schönlein Henoch purpura) and occurred in each fourth of them in the onset of the disease and with the same incidence at first recurrence of the pathological process. In recent years, the relative and absolute number of patients with this form of glomerular disease significantly increased. According to the results of the kidney biopsy in

children, Henoch glomerulonephritis (HGN) is the most common variant of the secondary immunoglobulin (Ig) A nephritis. The nature of the clinical course and morphological manifestations of the HGN in patients with HV, which began in childhood and adulthood, remains unexplored. This was the purpose and objectives of this study. **Materials and methods.** The study included 174 patients with HV (83 % of men and 47 % of women). In 92

cases, vasculitis debuted in children (on average in 12 years), and in 82 — in the adults (on average in 25 years). I, II and III degree of activity of pathological process are set at a ratio of 1 : 2 : 2. Seropositivity for high levels of IgA occurred in 40 % of cases, by the presence of rheumatoid factor — in 27 %. At the time of the survey, cutaneous syndrome was diagnosed in 68 % of patients in the form of urticarial, hemorrhagic, papule-nodular, papule-necrotic, pustular-ulcerative, necrotic-ulcerative, nodose-ulcerative and polymorphic forms, and articular syndrome — in 48 %. In 24 cases, kidney biopsy was performed. **Results.** Renal disease was revealed in 71 % of patients with HV, while on the background of nephropathy the integral index of the severity of extrarenal pathology was significantly higher. According to the characteristics of the articular syndrome, patients with nephropathy and without it differed little among themselves. The severity of muscle syndrome has the impact on the development of the HV. In turn, renal pathology significantly influenced the development of changes in interphalangeal joints of the feet and ligamentosis of knee joints. There is a direct connection between the renal pathology and lesion of maxillary joints and formation of tendovaginitis. Nephrotic syndrome is diagnosed in 4 % of patients with HV, and chronic renal disease — in 28 % (the ratio of I, II, III and IV its stages was 10 : 5 : 1 : 1). The rate of progression of renal pathology has influenced by patients' age at the onset of HV, the degree of disease activity, lesions of skin and gastrointestinal tract, the level of

mean arterial pressure has been influenced by the involvement in the process of the pancreas, the peripheral vascular resistance — the liver, spleen and heart. Nephrotic syndrome and chronic kidney disease stage IV took place only in cases of onset of the disease in adulthood, hypertension was registered 1.6 times more likely, and decreased glomerular filtration rate — 2.4 times. IV and V morphological classes of HGN were found only in patients with the beginning of HV in adulthood, and VI — exceptionally in children. Morphology of the HGN in both groups resembled mesangioproliferative primary glomerulonephritis with tubulointerstitial component. In patients with disease onset in adulthood, lymphohistiocytic infiltration of blood vessels observed 2.3 times more frequently. Age at the onset glomerulonephritis affects the deposition in glomeruli IgM, and in vessels — IgA, IgG and IgM. And there are direct correlations between the age of the patients and glomerular deposition of IgA and vascular IgG. **Conclusions.** Regardless of the age of the patients, nephropathy occurs with the same frequency at the onset of HV, but in cases of onset of the disease in adulthood, the course of HGN is less favorable, followed by nephrotic syndrome, higher incidence of lesions of renal glomeruli and stroma in the process of studying of kidney biopsies data, as well as different rates of progression of renal failure, levels of the lymphohistiocytic infiltration of the vascular wall and deposition of immune complexes in the glomeruli and vessels.

**Key words:** hemorrhagic vasculitis, kidney, children, adults.



УДК 616.61-002-031.82

DOI: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84324



## МІЖНАРОДНИЙ КУРС ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ REENA™ «Клінічний випадок у нефрології»

16 вересня 2016 року в Grand Admiral Resort & SPA (Ірпень) пройшов міжнародний курс післядипломної освіти REENA™ «Клінічний випадок у нефрології». Цей захід проведено кафедрою нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика згідно з реєстром МОЗ України під патронатом IPNA/ESPN.

Філософія курсу була побудована на клінічному аналізі окремих випадків та індивідуалізації діагностики й лікування з огляду на світові рекомендації та стандарти якості. Церемонію відкриття заходу розпочав акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України професор Любомир Антонович Піриг, який висвітлив тривалий шлях нефрології до її становлення як окремої дисципліни (<https://www.youtube.com/watch?v=d65XQMon0gE>). *Світ настільки багатий, що інколи ми вимушені спрочувати його, щоб осмислити.*

Академічний курс складала 3 секції, першу від професор Ашот Олександрович Саркісян (Вірменія), який представив доцента кафедри нефрології і НЗТ Стеллу Вікторівну Кушніренко. Майстер-клас С.В. Кушніренко був присвячений САКУТ-

синдрому «Вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів: генетичні розлади» (<https://www.youtube.com/watch?v=8QmjFw1ZVb8>). С.В. Кушніренко продемонструвала домінуючу роль САКУТ-синдрому в структурі причин хронічної хвороби нирок у дітей, керуючись даними європейського реєстру — ESPN/ERA-EDTA Registry 2013 і результатами, отриманими при аналізі структури хронічних хвороб нирок (ХХН) у дітей м. Києва за 2006–2015 роки. Наведені аспекти пренатальної і постнатальної діагностики САКУТ-синдрому, еволюція перебігу — від ускладнених інфекцій сечової системи до формування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Скринінг і спостереження за дітьми з САКУТ-синдромом стало невід’ємною частиною стратегії лікування й профілактики ХХН. Домінування САКУТ-синдрому в структурі ХХН у дитячому віці визначає вектор розвитку сучасної дитячої нефрології. Міждисциплінарний підхід до ведення дітей з САКУТ-синдромом, за участю уролога і нефролога, повинен стати основою профілактики прогресування ХХН.



Проф. Д.Д. Іванов і проф. А.О. Саркісян



Проф. Франко Ферраріо



*Проф. А.О. Саркісян і акад. Л.А. Пиріг*



*Проф. С.В. Кушніренко*



*Проф. О.О. Дядик*



*Учасники курсу*



*Доц. С.О. Ротова і проф. О.О. Дядик*



*К.м.н. М.Д. Іванова*

Друга доповідь, присвячена дитячому уролітіазу, була представлена професором А.О. Саркісяном (<https://www.youtube.com/watch?v=YwfyU128koo>). Ця патологія не відноситься до поширених у дитячій нефрології, проте викликає величезний інтерес в міждисциплінарному полі спеціалістів.

Клінічний випадок рецидивуючої інфекції сечових шляхів як навчальний аспект був описаний в майстер-класі професора Д.Д. Іванова. Національні особливості профілактики рецидивів інфекції виходять за рамки рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU, 2016). У нашій практиці широко використовують уроантисептики, терапію інфекцій нижніх сечових шляхів не починають з антибіотика за відсутності ризик-факторів, а в разі необхідності в дитей застосовують переважно цефіксим, успішно використовують профілактичне лікування фурамагом і Макмірором, а також препаратом УроПак-36 українського виробника, який містить саме 36 мг проантиціанідину А. Певні непорозуміння можуть виникати з дитячими дозами уроантисептиків. Наприклад, Макмірор дозволений для застосування вагітним у країні-виробнику Італії, а також дітям із періоду новонародженості, у Росії — із двох років, в Україні — із шести. Проте Макмірор за рахунок високої ефективності й відсутності резистентності *Escherichia coli* швидко й надовго позбавляє від дизуричних симптомів, усуває бактеріурію й лейкоцитурію. Швидко усунення уропатогенів і запалення захищає уроепітелій від пошкодження, що означає запобігання хронізації циститу. Застосування Макмірору призводить до нормалізації біоценозу кишечника, знижуючи в ньому титр патогенної *Escherichia coli*. Читання робить людину знаючою, розмови — винахідливою, звичка записувати — точною.

Друга секція, модератором якої була завідувачка кафедри патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П.Л. Шупика професор Олена Олександрівна Дядик, була присвячена прогресуючій ХХН у дітей і дорослих. Доповідь професора Д.Д. Іванова «Фармакогенетичне лікування ХХН в клінічних випадках» представлена на <https://www.youtube.com/watch?v=ZvjpcQGv9y8&t=1s>. *Ті, хто мають терпіння, здібні створювати шовк із листя й мед із пелюсток троянд*. Проте кропітка генетична діагностика дозволяє індивідуалізувати та персоніфікувати лікувальний підхід, зменшити відсоток побічних дій лікування та отримати економічний ефект.

Практичний приклад такого підходу був продемонстрований у виступі к.б.н. Олександра Олександровича Мельника «Прогнозування резистентності до клопідогрелю» (<https://www.youtube.com/watch?v=O0stQaAJPJl>). Як показали численні дослідження, при призначенні терапії клопідогрелем частина хворих не реагує на його прийом, тобто несприйнятливий до клопідогрелю. Це обумовлене алельним станом гена CYP2C19, що впливає на метаболізм цього лікарського препарату. При призначенні клопідогрелю необхідно враховувати наявність у пацієнтів

алельних варіантів гена CYP2C19. Алель CYP2C19\*1 обумовлює повністю функціонуючий метаболізм клопідогрелю, а при виявленні алелей CYP2C19\*2 або CYP2C19\*3 необхідно вибрати альтернативні антиагреганти, такі як тикагрелор або прасугрел.

Друга доповідь професора А.О. Саркісяна «Нирково-замісна терапія у пацієнтів з амілоїдозом та при сімейній середземноморській лихоманці» була присвячена навчальному аспекту (<https://www.youtube.com/watch?v=McMgVmXTZW4>). Цей виступ також викликав чималий інтерес, адже в Україні таких пацієнтів небагато, а ексклюзивний підхід до них потребує знань. *У світі немає нічого, що можна було б знати абсолютно*.

Третя секція, модератором якої був професор Франко Ферраріо (Італія), була присвячена морфологічній діагностиці в практиці сучасного лікаря. Лекція «Патоморфологічні інструменти в нефрологічній практиці» (<https://www.youtube.com/watch?v=wcc64-gB64k>) із перекладом викликала жвавий інтерес серед лікарів, адже досвід закордонних учених і їх можливості вражають. Клінічний випадок криоглобулінемічного гломерулонефриту навела к.мед.н. М.Д. Іванова (<https://www.youtube.com/watch?v=pveH8qvWJPQ>). *Усе життя людина схиляється перед красою*.

Складний діагноз у клінічних випадках був презентований професором О.О. Дядик і доцентом С.О. Роговою як майстер-клас (<https://www.youtube.com/watch?v=3OQzYFGNkPpA>). Його родзинкою було обґрунтування проведення повторної біопсії нирки задля призначення ритуксимабу при позитивній реакції на CD20 (В-лімфоцити) у нефробіоптаті та нагадування про важливість ретельного збирання анамнезу хвороби й сім'ї.

Формат курсу був схвалений лікарями та учасниками конференції. *У цьому світі немає слабких людей, є ті, що зупиняються у своєму намаганні бути сильними*.

Від організатора заходу: готель «Grand Admiral Resort & SPA» (вул. Варшавська, 116, Ірпінь, 08200, Україна) отримав у 2016 році у Швейцарії винагороду «Найкращий СПА України».

Інформаційний спонсор: Видавничий дім «За-славський».

Інтернет-ресурс: [www.nephrology.kiev.ua](http://www.nephrology.kiev.ua)

Відеозапис і оформлення: GT Medical. GT Medical — це інноваційний професійний сервіс, який використовує всі можливості дистанційної освіти лікарів терапевтичного профілю за допомогою мережі Інтернет. Використовуйте довідкову інформацію на сайті <http://gt-medical.com.ua/uk/>; слідкуйте за оновленнями на сторінці Facebook <https://www.facebook.com/GTMbloknot/>; підпишіться на канал Youtube. Пишіть про те, що вам необхідно, на адресу [info@gt-medical.com.ua](mailto:info@gt-medical.com.ua), і ми викладемо інформацію на сайті протягом тижня. Розвивайтеся разом з нами!

**Підготував професор Д. Іванов ■**

## 2016 EUROPEAN GUIDELINES ON CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION IN CLINICAL PRACTICE

### ЄВРОПЕЙСЬКЕ КЕРІВНИЦТВО З ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ — 2016

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/29/2315>

#### 2.4.5. Клінічні умови, що впливають на ризик розвитку серцево-судинних захворювань

##### 2.4.5.1 Хронічна хвороба нирок

###### Ключове повідомлення

ХХН асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань незалежно від їх традиційних факторів ризику.

Гіпертензія, дисліпідемія й цукровий діабет поширені серед пацієнтів з ХХН. Крім того, медіатори запалення й промоутери кальцифікації судин викликають їх пошкодження, і це може пояснити, чому ХХН пов'язана з серцево-судинними захворюваннями навіть після корекції звичайних ризик-факторів<sup>146</sup>. Зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) є важливою ознакою поступового збільшення ризику смертності від серцево-судинних захворювань, починаючи з < 75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що поступово зростає й наближається до трикратного ступеня ризику у пацієнтів зі значеннями 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Термінальна стадія захворювання нирок пов'язана з дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Незалежно від рШКФ збільшення екскреції альбуміну також асоціюється з ризиком кардіоваскулярної смертності; відносний ризик становить ~2,5 при вираженій протеїнурії<sup>147</sup>. Дослідження, що оцінюють, наскільки точна стратифікація кардіоваскулярних ризиків з урахуванням рівнів рШКФ, проводяться<sup>148</sup>, проте немає єдиної думки про визначення рівня ниркової функції, тобто яка формула, на основі креатиніну чи цистатину-С, найкращим чином визначає розвиток кардіоваскулярних захворювань<sup>149, 150</sup>. На підставі даних робоча група вирішила класифікувати пацієнтів з тяжкою ХХН (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) як «дуже високого ризику», а тих, які мають помірну ХХН (СКФ 30–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), — «високого ризику» (табл. 5).

###### Обмеження у доказах

Роль різних маркерів ХХН у стратифікації ризику серцево-судинних захворювань залишається неясною.

#### 2.4.5 Clinical conditions affecting cardiovascular disease risk

##### 2.4.5.1 Chronic kidney disease

###### Key message

CKD is associated with an increased risk of CVD, independent of conventional CVD risk factors.

Hypertension, dyslipidaemia and DM are common among patients with CKD. In addition, inflammatory mediators and promoters of calcification cause vascular injury and may explain why CKD is associated with CVD even after adjustment for conventional risk factors<sup>146</sup>. A decreasing estimated glomerular filtration rate (eGFR) is an important sign of a gradually increasing risk for CVD-related mortality, starting at < 75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and gradually increasing to an approximate three-fold risk in patients with values of 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. End-stage renal disease is associated with a very high CV risk. Independent of eGFR, increased albumin excretion is also associated with CV mortality risk; the RR is ~2.5 in overt proteinuria<sup>147</sup>. Studies assessing whether the accuracy of CV risk stratification improves with the addition of eGFR levels are emerging<sup>148</sup>, but there is no consensus on which measure of renal function (i.e. which formula, and creatinine- or cystatine-C-based) best predicts CVD<sup>149, 150</sup>. Based on the evidence, the Task Force decided to classify patients with severe CKD (GFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) as «very high risk» and those with moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) as «high risk» (see Table 5).

###### Gap in evidence

The contribution of various CKD markers to CVD risk stratification remains unclear.

**Таблиця 5. Категорії ризику**

<b>Дуже високий ризик</b>	Суб'єкти з будь-чим із зазначеного: — задокументовані кардіоваскулярні захворювання або однозначні дані досліджень. Задокументовані кардіоваскулярні події, включаючи ГІМ, гострий коронарний синдром, коронарну ревазуляризацію та процедури з ревазуляризації інших артерій, інсульт та ТІА, аневризму аорти та персистуючу артеріальну гіпертензію. Однозначні задокументовані кардіоваскулярні події за даними досліджень включають бляшку, виявлену при коронарній ангіографії або ультразвуковому дослідженні сонних артерій. Це НЕ включає поступове зростання параметрів візуалізації таких як товщина інтими-медії сонної артерії; — ЦД з пошкодженням органів-мішеней, наприклад протеїнурія або паління як виражений ризик-фактор, або виражена гіперхолестеринемія, або виражена гіпертензія; — тяжка ХХН (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ); — розрахунковий БАЛ ≥ 10 %
<b>Високий ризик</b>	Суб'єкти: — з дуже вираженими поодинокими ризик-факторами: рівнем холестерину > 8 ммоль/л (> 310 мг/дл) (сімейна гіперхолестеринемія) або АТ ≥ 180/110 мм рт.ст.; — більшість інших людей з ЦД, окрім молодих людей з ЦД 1-го типу й без основних ризик-факторів, можуть бути в групі помірного або низького ризику; — помірна ХХН (ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ); — розрахунковий БАЛ ≥ 5 % і < 10 %
<b>Помірний ризик</b>	БАЛ ≥ 1 % та < 5 % протягом 5 років. Здебільшого особи середнього віку
<b>Низький ризик</b>	БАЛ < 1 %

**Table 5. Risk categories**

<b>Very high-risk</b>	Subjects with any of the following: — Documental CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documental clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally document CDV on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery; — DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension; — Severe CKD (GFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ); — A calculated SCORE ≥ 10 %
<b>High-risk</b>	Subjects with — Markedly elevated single risk factor, in particular cholesterol > 8 mmol/L (> 310 mg/dL) (e.g. in familia hypercholesterolaemia) or BP ≥ 180/110 mmHg; — Most other people with DM (with the exception of young people with type I DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk); — Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ); — A calculated SCORE ≥ 5 % and < 10 %
<b>Moderate-risk</b>	SCORE is ≥ 1 % and < 5 % at 10 years. Many middle-ages subjects belong to this category
<b>Low-risk</b>	SCORE < 1 %

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова

За редакцією акад. НАМН України, члена-кор. НАН України, д.м.н., проф. Л.А. Пирога ■

## Резюме керівництва NGC (2016): КАНАГЛІФЛОЗИН, ДАПАГЛІФЛОЗИН І ЕМПАГЛІФЛОЗИН ЯК МОНОТЕРАПІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ

## Guideline Summary NGC (2016): CANAGLIFLOZIN, DAPAGLIFLOZIN AND EMPAGLIFLOZIN AS MONOTHERAPIES FOR TREATING TYPE 2 DIABETES

*Національний інститут охорони здоров'я та догляду (NICE)*

14 червня 2016 – політика зовнішнього веб-сайта канагліфлозину (Інвокана, Інвокамет) і дапагліфлозину (Фарксіга, Ксігдуо XR): Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) посилює існуюче попередження про ризик гострого пошкодження нирок при лікуванні діабету 2-го типу препаратами канагліфлозин (Інвокана, Інвокамет) і дапагліфлозин (Фарксіга, Ксігдуо XR). Грунтуючись на останніх даних, вони переглянули необхідність попередження на етикетках препаратів про гостре пошкодження нирок і додали рекомендації щодо мінімізації цього ризику.

### Основні рекомендації

Канагліфлозин, дапагліфлозин і емплагліфлозин як монотерапія рекомендовані як опції вибору для лікування діабету 2-го типу в дорослих, яким протипоказаний метформін або які його не переносять, і коли дієта та фізичні вправи поодинож не забезпечують адекватного глікемічного контролю, тільки якщо:

А) в іншому випадку буде призначено інгібітор дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) та

В) сульфонілсечовина або піоглітазон не підходять.

Дорослі, лікування яких канагліфлозином, дапагліфлозином або емплагліфлозином як монотерапія не було рекомендоване керівництвом Національного інституту охорони здоров'я та догляду (NICE), але було розпочате в рамках Національної служби охорони здоров'я (NHS), перш ніж це керівництво було опубліковано, повинні мати змогу продовжувати лікування, поки вони та їх лікуючий лікар від NHS не вважатимуть за доцільне його припинити.

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

June 14, 2016 – Canagliflozin (Invokana, Invokamet) and Dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR) External Web Site Policy: The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has strengthened the existing warning about the risk of acute kidney injury for the type 2 diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). Based on recent reports, they have revised the warnings in the drug labels to include information about acute kidney injury and added recommendations to minimize this risk.

### Major Recommendations

Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies are recommended as options for treating type 2 diabetes in adults for whom metformin is contraindicated or not tolerated and when diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control, only if:

A) dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor would otherwise be prescribed and

B) sulfonylurea or pioglitazone is not appropriate.

Adults whose treatment with canagliflozin, dapagliflozin or empagliflozin as monotherapy is not recommended in this National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidance, but was started within the National Health Services (NHS) before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

*Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова*

*За редакцією акад. НАМН України, члена-кор. НАН України, д.м.н., проф. Л.А. Пирого* ■



МЕЛЬНИК А.А.  
Специализированный медицинский центр «Оптима-Фарм», г. Киев, Украина

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ N-АЦЕТИЛ-β-D-ГЛЮКОЗАМИНИДАЗЫ КАК РАННЕГО МАРКЕРА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

**Резюме.** При многих заболеваниях почек N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG) экскретируется в моче в больших количествах. Значительное увеличение активности NAG отмечено при первичном и вторичном повреждении почек, отравлении тяжелыми металлами, трансплантации почек, опухоли почек, гипертензии, преэклампсии у беременных, диабетической нефропатии, поликистозе, гломерулонефрите. Разработаны коммерческие наборы для измерения активности NAG с использованием колориметрического (биохимического) и иммуноферментного (ELISA) методов исследования.

**Ключевые слова:** повышение активности N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче, диабетическая нефропатия, поликистоз, преэклампсия у беременных, гломерулонефрит, колориметрический и иммуноферментный методы определения активности NAG в моче.

Почечная недостаточность — это патологическое состояние, при котором почки частично или полностью утрачивают способность поддерживать постоянство химического состава внутренней среды организма, что приводит к нарушению водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, расстройству гемостаза, азотемии. В результате в организме нарушаются содержание и распределение воды и солей, задерживаются нелетучие кислоты и азотистые продукты обмена. Возникают условия для артериальной гипертензии, анемии, кровоточивости, изменяется гормональная регуляция и др. Различают острую и хроническую почечную недостаточность (рис. 1).

Диагностика почечной патологии, особенно на ранних стадиях, является чрезвычайно важной и актуальной проблемой для современной урологии и нефрологии. Одним из перспективных направлений является исследование специфических белков, которые указывают на повреждение почек. За последнее десятилетие для выявления повреждения почек широкое распространение получили лабораторные тесты, основанные на определении в моче

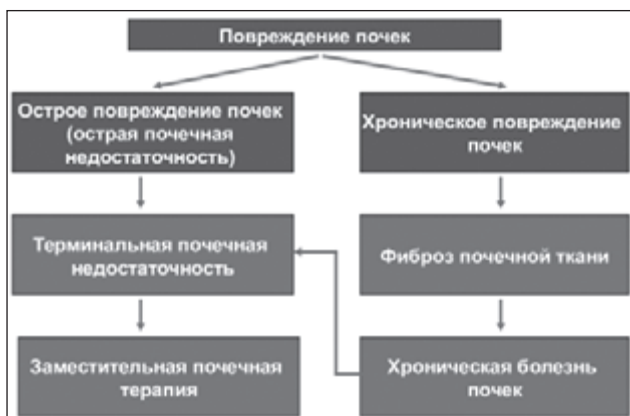
уникальных белков-биомаркеров. В настоящее время в моче и сыворотке крови выделено более 60 биомаркеров для оценки нарушения функции почек. Для того чтобы биомаркер имел значимость для клиники, существуют определенные критерии и требования [1, 2]. Идеальный биомаркер должен обладать следующими характеристиками:

- определяться в легкодоступных образцах биоматериала (кровь или моча);
- быстро анализироваться с использованием стандартизированных методов;
- должен быть высокочувствительным и специфичным с широким диапазоном динамических изменений;

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

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

- значимым для прогнозирования клинических исходов;
- пригодным для мониторинга хода лечения;



**Рисунок 1. Современные представления о повреждении почек**

- определяющим основное место повреждения почечной ткани;

- отражающим этиологию повреждения почки.

Биомаркеры сгруппированы согласно их связи с видом и механизмом повреждения почки [3]. Классификация почечных биомаркеров представлена в табл. 1.

В последнее время для выявления тубулоинтерстициального повреждения почек широкое распространение получили лабораторные тесты, основанные на определении в моче белков-биомаркеров, которые продуцируются клетками проксимальных канальцев в ответ на различные повреждающие стимулы и поступают в просвет нефрона (NAG, NGAL, KIM-1, кластерин, GST- $\alpha$ ,  $\beta_2$ -микроглобулин, остеоопонтин, цистатин С, нетрин-1, RBP, IL-18, HGF, CYR61, NHE-3, фетуин-А, альбумин) (рис. 2). Из них наиболее специфичным маркером считается N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase — NAG).

**Таблица 1. Классификация почечных биомаркеров (патофизиологическая, топическая и рабочая классификации)**

Патофизиологическая классификация		
1	Биомаркеры почечной функции	Креатинин, клиренс креатинина, мочевины, цистатин С, Mg <sup>2+</sup> , ангиотензиноген мочи
2	Биомаркеры оксидативного стресса	Продукты перекисного окисления липидов (8(A2)-изопростан, 4-OH-2-ноненал), продукты деградации поврежденной ДНК (8-OH-dG), конечные продукты гликилирования AGE (пентозидин)
3	Биомаркеры структурного и клеточного повреждения	Маркеры повреждения подоцитов (подоцитурия, нефрин, подоцин, подокаликсин), маркеры повреждения тубулоинтерстиция (NGAL, NAG, KIM-1, L-FABP), экскреция альбумина с мочой
4	Маркеры иммунного ответа	Иммуноглобулины (IgG, экскреция IgA, IgM с мочой), компоненты комплемента (C3d, C4d), хемокины (MCP-1, IP-10, CXCL 16, MIF), противовоспалительные медиаторы (VCAM-1, IL-18, TNFR-1)
5	Маркеры фиброза	TGF- $\beta$ , CTGF, Big-H3, коллаген IV типа
6	Маркеры апоптоза	Аннексин V
Топическая классификация		
1	Клубочек	Альбумин, цистатин С сыворотки, $\alpha_1$ -микроглобулин, $\beta_2$ -микроглобулин и др.
2	Проксимальный каналец	NAG, NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин С мочи, IL-18 и др.
3	Дистальный каналец	GST, NGAL
4	Собираательная трубка	Калибиндин D28
5.	Петля Генле	Остеопонтин, NHE-3
Рабочая классификация		
1	Белки, экспрессия которых повышается	NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18
2	Функциональные маркеры	Цистатин С сыворотки
3	Низкомолекулярные белки мочи	Цистатин С мочи, $\alpha_1$ -микроглобулин, $\beta_2$ -микроглобулин
4	Внутриклеточные ферменты	NAG, GST- $\alpha$ , GST-p, ГТПП, ЩФ

**Примечания:** NGAL — нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин, KIM-1 — молекула почечного повреждения, IL-18 — интерлейкин-18, L-FABP — печеночный белок, связывающий жирные кислоты, GST — глутатион-S-трансфераза, NHE-3 — натрий-водородный обменник 3, TGF- $\beta_1$  — фактор роста опухолей  $\beta_1$ , CTGF — фактор роста соединительной ткани, NAG — N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза, ГТПП — гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ — щелочная фосфатаза.

## Общая характеристика и свойства фермента N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы

NAG (EC: 3.2.1.30) — лизосомальный фермент, присутствующий во многих тканях организма и являющийся наиболее активным ферментом из всех глюкозидаз, обнаруженных в лизосомах клеток [4, 5] (рис. 3).

Наиболее высокая активность NAG выявлена в почках, где фермент секретируется эпителием проксимальных канальцев и участвует в деградации мукополисахаридов и гликопротеинов. Фермент расщепляет химические гликозидные и аминокислотные связи сахаров, которые образуют структурные компоненты во многих тканях. Это необходимо для утилизации различных частей клетки, включая клеточную мембрану. В норме из-за высокой молекулярной массы (~ 140 кДа) NAG не проходит через гломерулярный барьер. При повреждении клеток эпителия происходит высвобождение NAG, что приводит к увеличению концентрации фермента в первичной моче (рис. 4).

Повышение активности NAG в моче рассматривается как специфический маркер раннего, субклинического повреждения проксимальных канальцев и окружающей их соединительной ткани при острых и хронических заболеваниях почек [6]. NAG стабилен в моче, устойчив к изменению pH и температуры, имеет несколько изоферментов, отличающихся по своей локализации в организме. Так, при повреждении почек наблюдается увеличение общей активности фермента и его

V-изоформы в моче [7]. Активность NAG в моче значительно повышается при первичном и вторичном повреждении почек, отравлении тяжелыми металлами, трансплантации почек, опухоли почек, гипертензии, преэклампсии, что происходит задолго до изменения показателей тестов, применяемых для оценки функций почек [8]. При изучении NAG в моче было установлено отсутствие корреляции между активностью фермента и уровнем протеинурии, скорости клубочковой фильтрации, экскреции креатинина с мочой,  $\beta_2$ -микропротеинурией. Так как данный показатель является исключительно стабильным, не изменяется у пациентов с постуральной протеинурией, не зависит от бактериального загрязнения мочи, отсутствия зависимости от уровней лейкоцит- и эритроцитурии, его принято считать наиболее точным и широко распространенным маркером



Рисунок 3. Структура N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы

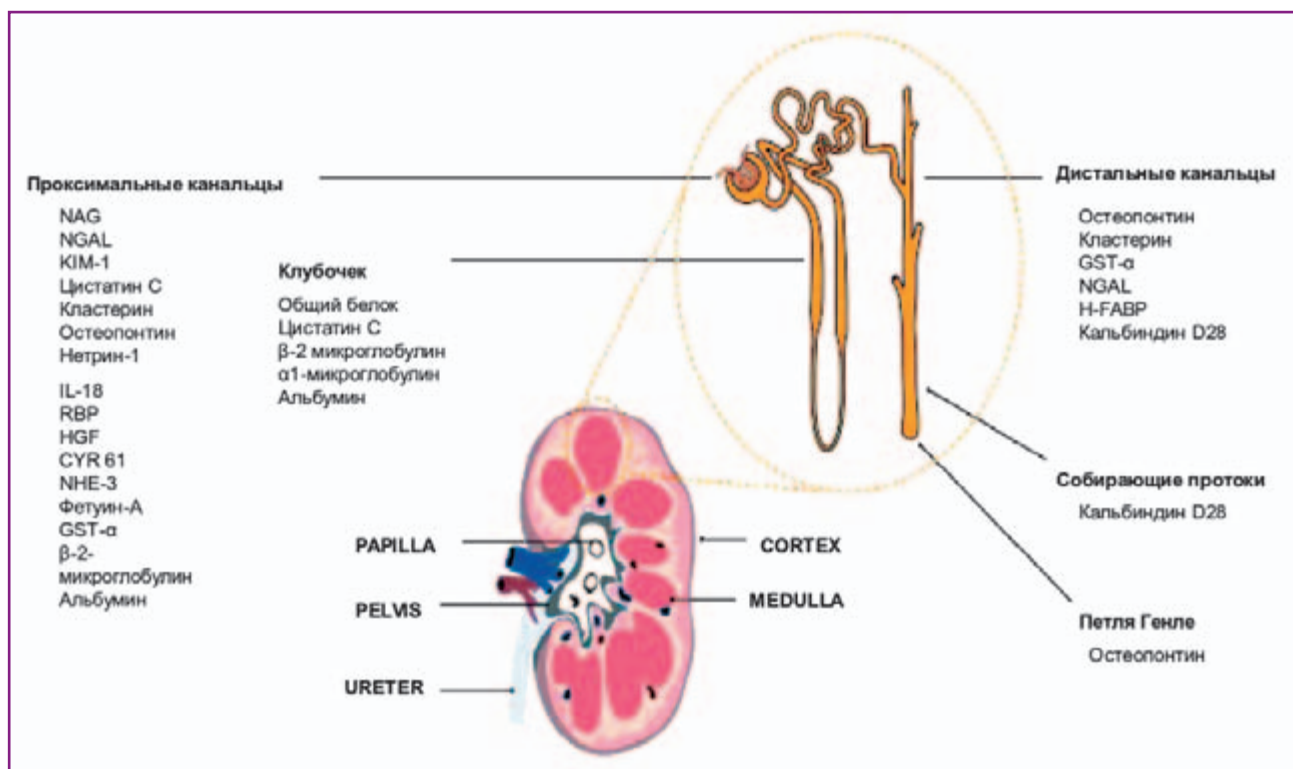


Рисунок 2. Основные белки-биомаркеры, продуцируемые клетками в ответ на повреждение почки

тубулярного повреждения почек. Активность NAG хорошо коррелирует с гистологическими признаками травмы проксимальных канальцев и служит маркером, отражающим эффективность лечения. Введение крысам токсинов, повреждающих проксимальные канальцы, таких как гентамицин и ртуть, вызывает значительное увеличение концентрации NAG в моче [9, 10]. В экспериментах на животных, которые служили моделями нефротоксичности, активность NAG возвращается к исходному уровню при применении антиоксидантной терапии [11]. В исследовании J. Westhyzen и др. [12] было показано, что концентрация в моче NAG является достаточно чувствительным тестом при остром повреждении почек у взрослых. NAG в моче ингибируется мочевиной, промышленными растворителями и тяжелыми металлами [13, 14]. Увеличение экскреции NAG отмечено при острых заболеваниях почек различной этиологии, после операций на сердце и трансплантации почки [15–17]. Повышенная экскреция NAG в моче наблюдается при диабетической нефропатии [18].

### Диагностическое значение N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы при различных нарушениях функции почек

#### 1. NAG и диабетическая нефропатия у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Диабетическая нефропатия (ДН) была подробно изучена датским ученым С. Mogensen и др. [19, 20]. Эти классические исследования показывают, что у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) ДН

развивается после 10 лет от начала заболевания. В начале заболевания ДН отмечается развитие микроальбуминурии (МАУ) (более 30 мг/сутки), которая в дальнейшем прогрессирует до макроальбуминурии (более 300 мг/сутки) со снижением скорости клубочковой фильтрации и заканчивается терминальной почечной недостаточностью [21]. Однако данные последних исследований показывают, что альбуминурия является очень вариабельным показателем и может не проявляться у некоторых больных, имеющих прогрессивное развитие ДН [22–24]. К сожалению, гистопатологическое исследование, являющееся «золотым стандартом», редко используется на практике, так как для этого требуется проведение биопсии почки у пациентов с СД. Повреждение почки при диабетической нефропатии происходит с развитием конкретного сосудистого поражения (рис. 5).

В настоящее время изменились возможности и стандарты диагностики диабетической патологии почек благодаря внедрению в медицинскую практику новых методов лабораторной диагностики [25]. Современные скрининговые тесты позволяют выявлять ДН только 1-й клинической стадии — стадии микроальбуминурии, пропуская при этом начальные структурные и функциональные нарушения, которые развиваются задолго до повышения экскреции альбумина. Следует отметить, что экскреция альбумина с мочой может зависеть от нескольких факторов, таких как концентрация предсердного натрийуретического пептида в плазме, аргинина, вазопрессина, ангиотензина II, альдостерона, глюкозы в крови натощак, гликированного гемоглобина, артериального давления [26]. Поэтому выделение альбумина с мочой может

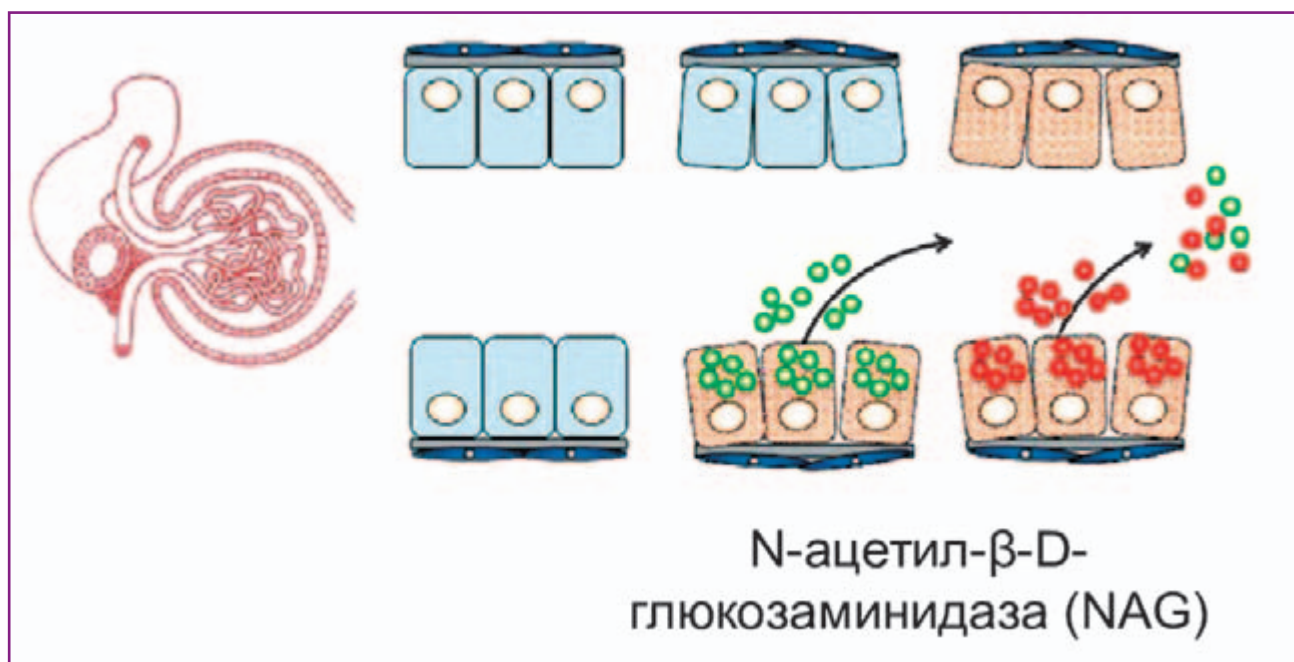
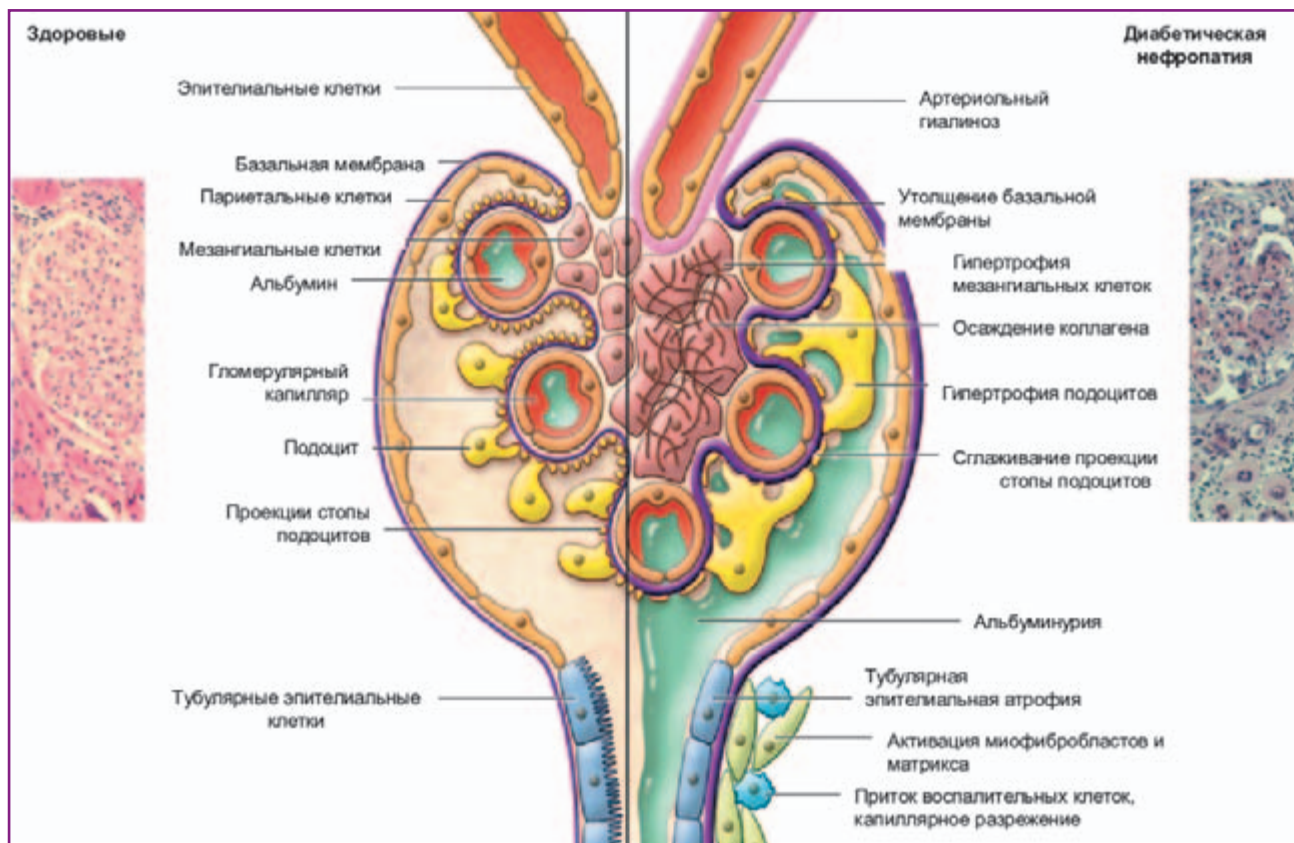


Рисунок 4. NAG секретируется клетками проксимальных канальцев путем экзоцитоза через люминальные мембраны в канальцевый просвет после повреждения клеток и выделяется с мочой

изменяться у отдельных пациентов. Кроме того, существуют межиндивидуальные вариации, которые достигают 47 %. С учетом этих факторов все результаты, которые изначально были положительными для альбуминурии, должны быть в дальнейшем подтверждены исследованием повторной, второй пробы, собранной в другой день, а в случае расхождений между первым и вторым образцом мочи необходимо проведение третьего исследования [27]. Появление МАУ уже свидетельствует о наличии склероза не менее 20–25 % нефронов, а прогрессирование до стадии макроальбуминурии — о потере 50–70 % клубочков, что подтверждает необратимое поражение почек, когда эффективность проводимой терапии крайне ограничена и прогрессивное снижение фильтрационной функции становится неизбежным. Наиболее ранние признаки поражения почек можно обнаружить уже в первые 5 лет от начала заболевания СД1 [28]. По мнению многих исследователей, именно в этот период начало профилактических мероприятий с целью предупреждения прогрессирования диабетической нефропатии является наиболее эффективным.

Во многих научных работах показано, что увеличение экскреции NAG в моче выявляется еще до повышения уровня альбуминурии и прогрессивно возрастает с появлением МАУ [29]. Согласно данным V. Vaidya и др. [30], более низкое содержание NAG у больных СД1 с ДН на стадии МАУ является

предиктором последующего снижения уровня альбуминурии до нормы по сравнению с пациентами с высоким содержанием NAG в моче, у которых МАУ прогрессировала до макроальбуминурии. В исследовании E. Kern и др. [31] проводилось измерение концентрации NAG в моче у больных СД1 с МАУ и макроальбуминурией по сравнению с группой контроля (здоровые пациенты). Было выявлено, что экскреция NAG — независимый предиктор развития МАУ и макроальбуминурии с высоким уровнем значимости. По данным этих исследователей, риск макроальбуминурии увеличивается более чем в 2 раза на каждые 50 % повышения в моче активности NAG от исходного уровня, а также возрастает почти на 9 % при каждом увеличении единицы NAG в моче от начального уровня до появления макроальбуминурии. На основании этих данных был сделан вывод о том, что у пациентов с СД1 измерение NAG в моче может служить более информативным маркером ДН, чем исследование уровня альбуминурии. A. Mohammadi-Karakani и др. [32] подтвердили, что экскреция NAG в моче является более ранним маркером поражения почек, чем МАУ и снижение фильтрационной функции. В исследовании диабетической нефропатии G. Sheira и др. [33] обнаружили повышенные значения NAG в моче по сравнению с контрольной группой. Было зафиксировано, что даже при отсутствии каких-либо клинических признаков микрососудистых осложнений мочевого экскреция NAG неизменно



**Рисунок 5. Повреждение почки при диабетической нефропатии**

повышена, что указывает на субклиническую дисфункцию почечных канальцев и может проявляться еще до возникновения клубочкового повреждения. Эти результаты согласуются с результатами других исследований [34, 35], которые определили, что изменения в активности NAG в моче могут отражать активность заболевания, а также остаточную функциональную способность почек. В работе J. Kuźniar и др. [36] показано, что увеличение экскреции NAG при протеинурических заболеваниях клубочков может происходить даже при отсутствии морфологических признаков повреждения канальцев клеток, что, вероятно, отражает повышенную активность лизосом этих клеток в связи с повышенным захватом белков. J. Navago и др. [37] установили, что изменения активности NAG при микроальбуминурии, вероятно, происходят потому, что тубулярные клетки могут реабсорбировать повышенное количество альбумина. Кроме того, F. Nauta и др. [38] установили, что NAG в моче повышается в 9 раз у нормоальбуминемических пациентов с диабетом по сравнению с контрольной группой.

## 2. NAG и диабетическая нефропатия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Группа исследователей из Аргентины [39] обнаружили, что уровни NAG в моче были значительно увеличены у пациентов с МАУ по сравнению с пациентами, имеющими нормоальбуминурию. Наблюдалась значительная корреляция между экскрецией NAG и альбумино-креатининовым коэффициентом (АКК), что подтверждает предыдущие исследования, проведенные у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [40–42]. Несмотря на относительно небольшое количество пациентов в данном исследовании, ученые все же констатировали, что уровень NAG является повышенным у больных СД2 с микроальбуминурией. Эти данные свидетельствуют о возможности использования показателя уровня NAG в моче в качестве дополнительного маркера для выявления раннего повреждения почек у больных СД2. В другом исследовании (S. Kim и др. [43]) были сделаны следующие основные выводы:



Рисунок 6. Здоровая почка и поликистоз почки

1. Уровни NAG в моче показали положительную корреляцию с уровнем АКК.

2. Уровень NAG в моче может лучше отражать снижение скорости клубочковой фильтрации.

3. Увеличение активности NAG в моче связано с гликированным альбумином и стимулируется постпрандиальной глюкозой у пациентов с СД2.

4. Уровень NAG положительно коррелирует с возрастом и длительностью сахарного диабета и обратно коррелирует с индексом массы тела.

Что касается уровня NAG мочи в сочетании с альбуминурией, то хорошо известно, что эти уровни всегда выше у пациентов со значительной альбуминурией [44–47]. В отличие от обычной линейной зависимости между уровнем NAG в моче и уровнем альбуминурии первый значительно увеличен у пациентов с нормальной или умеренной альбуминурией среди больных СД2 по сравнению с пациентами без сахарного диабета. А. Танака и др. [48] показали, что у 62 % пациентов с СД2 с нормальной или умеренной альбуминурией значительно увеличен уровень NAG в моче. Ученые сделали вывод, что показатель NAG в моче является более чувствительным маркером по сравнению с альбумином для раннего выявления диабетического повреждения почек. На основании результатов данного исследования и предыдущих публикаций о гликированном альбумине исследователи допускают, что увеличение уровня NAG в моче может быть связано с колебаниями глюкозы в плазме и снижением секреции инсулина у пациентов с СД2.

## 3. NAG и поликистоз почек

Поликистоз почек — наследственное заболевание, которое характеризуется беспорядочным образованием множества кист в почках (рис. 6).

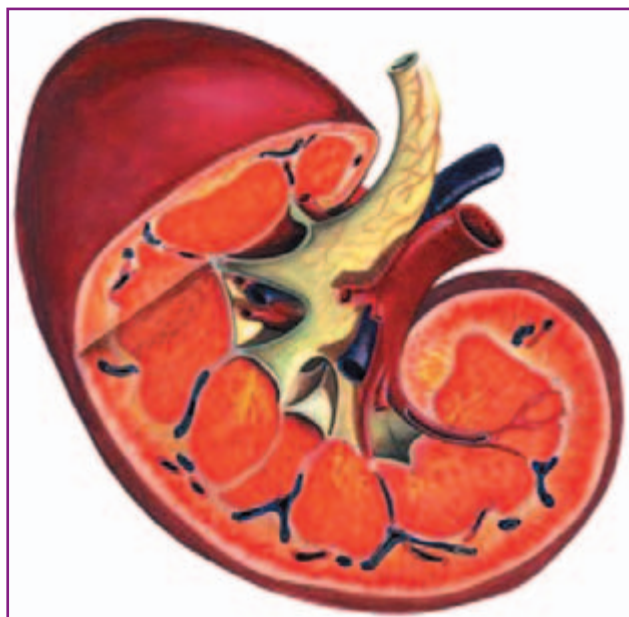


Рисунок 7. Преэклампсия может дать осложнения на почки (канальцевый некроз, некроз коркового вещества)

Киста представляет собой незлокачественные круглые мешочки, которые содержат в себе водянистую жидкость. При этом почки становятся большими, однако в них уменьшено количество нормально функционирующей ткани. Фактором развития поликистоза почек является наследственный фактор.

Давно признано, что измерение креатинина сыворотки или клиренс креатинина не являются чувствительным инструментом для диагностики поликистоза почек. Тем не менее врачи обычно используют креатинин сыворотки, вероятно из-за низкой стоимости исследования, для мониторинга развития заболевания. Ошибка такого подхода заключается в том, что к тому времени, когда обнаружен повышенный уровень креатинина сыворотки, объем почек уже существенно увеличен и кисты почек уничтожили большую часть почечной паренхимы [49]. При этом креатинин сыворотки в качестве лабораторного показателя при заболевании поликистозом почки означает, что потенциально терапевтические агенты, которые являются эффективными для ингибирования роста кисты, могут не оказать никаких клинических преимуществ. В настоящее время для скрининга данного заболевания рекомендуется использовать магнитно-резонансную терапию [50].

Одним из биомаркеров, который может применяться для мониторинга заболевания поликистозом почек, может служить измерение активности NAG. Так, в работе Н. Park и др. [51] было показано, что показатель NAG/креатинин может представлять собой полезный и функциональный маркер у больных с поликистозом почек. Действительно, показатель NAG в моче имеет ряд преимуществ при использовании его как нового биомаркера. Во-первых, активность NAG является достаточно стабильной, с небольшой суточной вариацией. Во-вторых, фермент является очень чувствительным к тубулярному повреждению. Даже незначительные изменения эпителиальных клеток щеточной каемки проксимальных канальцев приводят к экскреции NAG в моче, а повышение активности фермента прямо коррелирует с тубулярным повреждением. В-третьих, уровень NAG можно легко определить с помощью спектрофотометрического анализа. Исследователи отмечают, что при проведении иммуногистохимического анализа окрашивание было наиболее сильным вдоль внутренней части кисты и проксимальных канальцев эпителиальных клеток. Так, клетки, которые были зажаты с помощью соседних кист, имели более сильное окрашивание по сравнению с контрольными нормальными клетками. На основании этого предполагают, что ишемия, вызванная ростом кист в смежной ткани, может быть ключевым фактором в продуцировании NAG, а увеличение ее активности является объяснением высвобождения NAG из ближайших сжатых канальцев.

#### 4. NAG при преэклампсии у беременных

Под термином «преэклампсия беременности» понимают все патологические состояния, которые возникают только во время беременности, приводят к осложнениям беременности и со стороны матери, и со стороны плода, чаще всего прекращаются после беременности и иногда переходят в экстрагенитальную патологию. Преэклампсия встречается у 6–8 % беременных в развитых странах и превышает 20 % в развивающихся. Основными ошибками при ведении беременности и родов, ведущими к тяжелым осложнениям для матери и плода, являются: несвоевременное выявление преэклампсии в амбулаторных условиях, поздняя госпитализация беременных, недооценка степени тяжести преэклампсии в условиях стационара, неадекватная терапия, необоснованное пролонгирование беременности при отсутствии положительного эффекта от лечения, нерациональное родоразрешение. На сегодняшний день преэклампсия остается одним из самых тяжелых осложнений беременности. Последствия преэклампсии могут касаться почек (рис. 7).

Во время беременности проводилось изучение изменения уровней активности NAG. Было установлено, что при нормально протекающей беременности уровень NAG в моче повышается в 3–4 раза по сравнению с нормальным в 3-м триместре. Однако у женщин с преэклампсией он повышается в десятки раз независимо от триместра и не снижается до нормального уровня через 6–18 месяцев после родов, как у женщин с беременностью без осложнений [52]. Многочисленные данные, полученные за последние годы, позволяют позиционировать NAG как потенциальный маркер преэклампсии у беременных или раннего тубулярного повреждения почек [53, 54].

#### 5. NAG и другие заболевания почек

С. Vazzi [55] и другие ученые обследовали 136 пациентов с первичным гломерулонефритом (74 пациента с идиопатической мембранозной нефропатией, 44 — с первичным фокальным сегментарным гломерулосклерозом и 18 — с болезнью минимальных изменений). Было обнаружено, что экскреция NAG в моче может рассматриваться как надежный маркер тубулотоксичной протеинурии на ранних стадиях этих заболеваний. L. Orfeas и др. [56] обнаружили, что пациенты, имеющие повышенную активность NAG в моче, имели значительно более высокую распространенность сепсиса, олигурии и фракционную экскрецию натрия по сравнению с теми, кто имел низкие значения NAG.

#### Современные методы определения N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы

До недавнего времени определение активности NAG было сложным процессом, так как для этого требовались длительные и трудоемкие методики.

Однако в связи с разработкой и, в конечном итоге, производством коммерческих наборов это стало возможным осуществлять в любой клинико-диагностической лаборатории при наличии биохимического анализатора или иммуноферментного ридера для считывания плашек. В настоящее время для определения активности NAG в моче используют биохимические (колориметрические) или иммуноферментные (ELISA — ферментсвязанный иммуносорбентный метод) методы исследования.

Для колориметрических методов определения NAG применяются различные субстраты, такие как 2-метокси-4-(2-нитровинил)-фенил-2-ацетамид-2-деокси- $\beta$ -D-глюкопиранозид, p-нитрофенил N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминида, 4-метилумбеллиферил-N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминида, 3-крезолсульфофталиеинил-N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминид.

Компании-производители наборов для определения NAG:

1. Diazyme (США) — колориметрический метод.
2. Roche Diagnostics (США) — колориметрический метод.
3. GenWay Biotech Inc. (США) — колориметрический метод.
4. Praill Price Richardson Diagnostics Ltd (Великобритания) — колориметрический метод.
5. Leadman (КНР) — колориметрический метод.
6. USCN Life Science (КНР) — метод ELISA.
7. Cusabio (США) — метод ELISA.

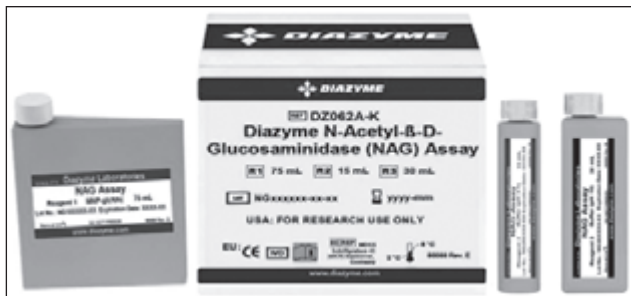


Рисунок 8. Набор для определения NAG компании Diazyme (США)



Рисунок 9. Набор для определения NAG компании Roche Diagnostics (Германия)

## Определение NAG колориметрическим методом (биохимический анализ)

### 1. Набор компании Diazyme (США) для определения NAG

#### Принцип метода

NAG гидролизует 2-метокси-4-(2-нитровинил)-фенил-2-ацетамид-2-деокси- $\beta$ -D-глюкопиранозид (MNP-GlcNAc) до 2-метокси-4-(2'-нитровинил)-фенола. Образующийся продукт реакции измеряется при длине волны 505 нм. Линейность NAG — до 200 Ед/л (рис. 8).

### 2. Набор компании Roche Diagnostics (Германия) для определения NAG

#### Принцип метода

5 мкл образца мочи инкубируется с 100 мкл раствора субстрата 3-крезолсульфофталиеинил-N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминида в течение 20 мин при 37 °C (рис. 9). Реакция останавливается добавлением раствора, содержащего карбонат натрия. Оптическая плотность измеряется при длине волны 580 нм. Единицы измерения — Ед/л.

### 3. Набор компании PPR Diagnostics Ltd (Великобритания) для определения NAG

Ферментативная активность NAG определяется с использованием субстрата 2-метокси-4-(2-нитровинил)-фенил-2-ацетамид-2-деокси- $\beta$ -D-глюкопиранозид (MNP-GlcNAc) (рис. 10).

#### Принцип метода

2-метокси-4-(2-нитровинил)-фенил-2-ацетамид-2-деокси- $\beta$ -D-глюкопиранозид (MNP-Glc-NAc) гидролизует N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазой с высвобождением 2-метокси-4-(2-нитровинил)-фенола, который при добавлении щелочного буфера изменяет цвет. Измерение при длине волны 505 нм (рис. 11).

## Определение NAG методом ELISA (иммуноанализ)

### 1. Набор компании Cusabio (США) для определения NAG

#### Принцип метода

Используется конкурентное ингибирование фермента с применением метода иммуноанализа.



Рисунок 10. Набор для определения NAG компании Praill Price Richardson Diagnostics Ltd (Великобритания)

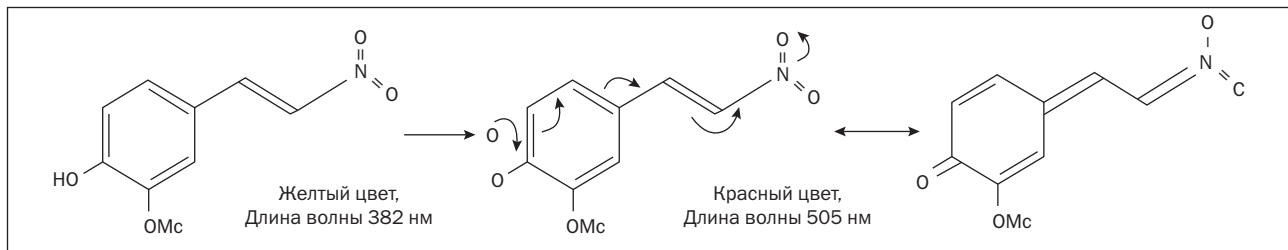


Рисунок 11. Принцип изменения цвета при измерении активности NAG

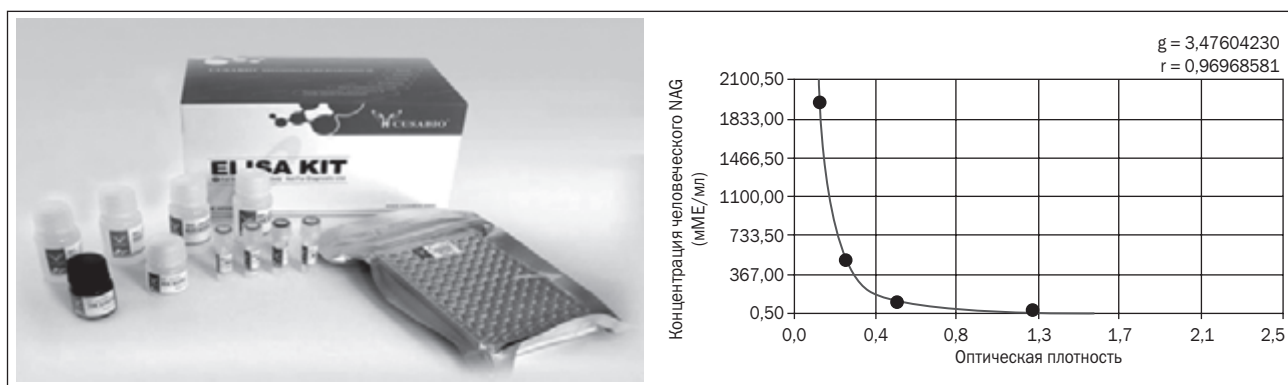


Рисунок 12. Набор для определения NAG компании Cusabio методом ELISA и пример калибровочного графика (оптическая плотность и концентрация NAG)

При этом антитела, специфичные к NAG, предварительно нанесены в лунки микропланшета. Образцы мочи и стандарты добавляют в лунки с пероксидазой хрена (HRP), конъюгированной NAG. Реакция конкурентного ингибирования запускается между NAG (образцом или стандартом) и HRP-конъюгированным NAG с предварительно покрытыми антителами, специфичными для NAG. Чем больше количество NAG в образце, тем меньше антител связываются с HRP-конъюгированным NAG. После промывки удаляется несвязанный реагент, добавляется раствор субстрата в лунки, и происходит окрашивание, которое обратно пропорционально количеству NAG в образце, т.е. работает принцип «меньше — значит больше» (чем меньше сигнал, тем больше концентрация NAG). Развитие окраски останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют интенсивность окрашивания с помощью ридера (рис. 12). Пределы измерения — 5–2000 мМЕ/мл.

Важно помнить, что в зависимости от используемого набора для определения NAG ее активность может быть выражена в таких единицах, как ЕД/л, МЕ/л, мМЕ/мл, ЕД/ммоль, нг/мл. Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила свой собственный референтный интервал.

Таким образом, определение активности NAG как раннего биомаркера повреждения почек является особенно актуальным для практической медицины, так как:

— дает возможность проводить доклиническую диагностику диабетической нефропатии и назначать терапию с последующим замедлением прогрессирования патологического процесса почек;

— осуществлять мониторинг таких заболеваний, как нефротический синдром, гломерулонефрит, преэклампсия, инфекции мочевыводящих путей;

— проводить быструю диагностику острого повреждения почек в условиях военных действий, чрезвычайных ситуациях, когда необходимо принять быстрое решение;

— служит индикатором нефротоксичности при действии определенных лекарственных средств и химических агентов.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Список литературы

1. Kolesnikov S.V., Borisov A.S. *Biomarkery ostrogo pochechnogo povrezhdeniya: klinicheskii aspekty* // *Nephrologia i dialys.* — 2013. — T. 15, № 3. — С. 184-190.
2. Devarajan P. *Biomarkers for the Early Detection of Acute Kidney Injury* // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2011 April. — Vol. 23(2). — P. 194-200.
3. 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. — Vol. 5. — № 2. — P. 102-108.
4. Bosomworth M.P., Aparicio S.R., Hay A.W. *Urine N-acetyl-β-D glucosaminidase — a marker of tubular damage?* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — 620-626.
5. Skálová S. *The diagnostic role of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment* // *S. Skálová* // *Acta Medica.* — 2005. — Vol. 48. — P. 75-80.
6. Liangos O., Perianayagan M.C., Vaidya V.S. et al. *Urinary N-acetyl-beta-(D) — glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adheres outcomes in acute renal failure* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — 18(3). — 904-912.
7. Mohkam M. *The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases* // *M. Mohkam, A. Ghafari* // *J. Ped. Nephrology.* — 2015. — Vol. 3. — P. 84-91.

8. Assay of Urinary N-Acetyl- $\beta$ -glucosaminidase in a Centrifugal Analyzer Powell / C. Samuel, J. Scaro, E. Wilson, Z.K. Shihabi // *Clin. Chem.* — 1983. — Vol. 29. — P. 1717-1719.
9. Li J., Li Q.X., Xie X.F. et al. Differential roles of dihydropyridine calcium antagonist nifedipine, nitrendipine and amlodipine on gentamicin-induced renal tubular toxicity in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 2009. — 620. — 97-104.
10. Xu Z., Yang J., Yu J. et al. Effects of BSO, GSH, Vit-C and DMPS on the nephrotoxicity of mercury // *Toxicol. Ind. Health.* — 2007. — 23. — 403-410.
11. Ali B.H., Al Moundhri M.S., Tag Eldin M. et al. The ameliorative effect of cysteine prodrug L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2007. — 21. — 547-553.
12. Westhuyzen J., Endre Z.H., Reece G. et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — 18. — 543-551.
13. Bondiou M.T., Bourbouze R., Bernard M. et al. Inhibition of A and B N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary isoenzymes by urea // *Clin. Chim. Acta.* — 1985. — 149. — 67-73.
14. Vaidya V.S., Ramirez V., Ichimura T. et al. Urinary kidney injury molecule-1 (Kim-1): a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2005.
15. Price R. The role of NAG (N-acetyl-beta-d-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity // *Clin. Nephrol.* — 1992. — Vol. 38. — P. 14-19.
16. Zheng J., Xiao Y., Yao Y. et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children // *Pediatr. Cardiol.* — 2013. — Vol. 34, № 4. — P. 880-886.
17. Damman K., Masson S., Hillege H.L. et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure // *JACC Heart Fail.* — 2013. — Vol. 1, № 5. — P. 417-424.
18. Marchewka Z., Kuzniar J., Dlugosz A. Enzymuria and beta-2-microglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies // *Int. Urol. Nephrol.* — 2001. — Vol. 33. — P. 673-676.
19. Mogensen C.E., Christensen C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — 311(2). — 89-93.
20. Mogensen C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — 310(6). — 356-360.
21. Rocco M.V., Berns J.S. KDOQI in the era of global guidelines // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — 54(5). — 781-787.
22. Vaidya V.S. et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase // *Kidney Int.* — 2011. — 79(4). — 464-470.
23. Mottl A.K., Kwon K.S., Mauer M., Mayer-Davis E.J., Hogan S.L., Kshirsagar A.V. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population // *J. Diabetes Complications.* — 2013. — 27(2). — 123-127.
24. Perkins B.A., Ficociello L.H., Silva K.H., Finkelstein D.M., Warram J.H., Krolewski A.S. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 348(23). — 2285-2293.
25. Шестакова М.В. Современное понятие «хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение // *Сахарный диабет.* — 2008. — 2. — 4-7.
26. Pedersen M.M., Christiansen J.S., Pedersen E.B., Mogensen C.E. Determinants of intraindividual variation in kidney function in normoalbuminuric insulin-dependent diabetic patients: importance of atrial natriuretic peptide and glycaemic control // *Clin. Sci.* — 1992. — 83. — 445-51.
27. Kania K., Byrnes E.A., Beilby J.P., Webb S.A., Strong K.J. Urinary proteases degrade albumin: implications for measurement of albuminuria in stored samples // *Ann. Clin. Biochem.* — 2010. — 47(Pt 2). — 151-7.
28. Dedov I.I., Shestakov M.V. Saharniy diabet i chronicheska-ya bolezni pochek. — M.: Meditsinskoye informatsionnoe agentstvo, 2009. — 482 c.
29. Nauta F.L., Boertien W.E., Bakker S.J., van Goor H., van Oeveren W., de Jong P.E., Bilo H., Gansevoort R.T. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes // *Diabetes Care.* — 2011 Apr. — 34(4). — 975-981. [Epub 2011 Feb 9]
30. Vaidya V.S., Niewczas M.A., Ficociello L.H., Johnson A.C., Collings F.B., Warram J.H., Krolewski A.S., Bonventre J.V. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase // *Kidney Int.* — 2011 Feb. — 79(4). — 464-470. [Epub 2010 Oct 27]
31. Kern E.F., Erhard P., Sun W., Genuth S., Weiss M.F. Early Urinary Markers of Diabetic Kidney Disease: A Nested Case-Control Study From the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // *Am. J. Kidney Dis.* — 2010 May. — 55(5). — 824-834.
32. Mohammadi-Karakani A., Asgharzadeh-Haghighi S., Ghazi-Khansari M., Hosseini R. Determination of urinary enzymes as a marker of early renal damage in diabetic patients // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2007. — 21(6). — 413-417.
33. Sheira G., Noreldin N., Tamer A., Saad M. Urinary biomarker N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase can predict severity of renal damage in diabetic nephropathy // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* — 12 February 2015. — 14. — 4.
34. Kaneko K., Chiba M., Hashizume M., Kunii O., Sasaki S., Shimoda T. et al. Renal tubular dysfunction in children living in the Aral Sea Region // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — 88. — 966-8.
35. Abdel Shakour S., Hefnawy H., Yamani M., Azmi Y. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in children with diabetes as an early marker of diabetic nephropathy // *East Mediterr. Health J.* — 2002. — 8. — 24-30.
36. Kuźniar J., Marchewka Z., Lembas-Bogaczyk J., Kuźniar T.J., Klinger M. Etiology of increased enzymuria in different morphological forms of glomerulonephritis // *Nephron. Physiol.* — 2004. — 98. — 8-14.
37. Navarro J.F., Mora C., Muros M., Maca M., Garca J. Effects of pentoxifylline administration on urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion in type 2 diabetic patients: a short-term, prospective, randomized study // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — 422. — 264-70.
38. Nauta F., Bakker S., Oeveren W., Navis G., van der Heide J.J., van Goor H. et al. Albuminuria, proteinuria, and novel urine biomarkers as predictors of long-term allograft outcomes in kidney transplant recipients // *Am. J. Kidney Dis.* — 2011. — 57. — 733-43.
39. Bouvet B.R., Paparella C.V., Arriaga S., Monje A.L., Amarilla A.M., Adriana M. Almará I A. Evaluation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a marker of early renal damage in patients with type 2 diabetes mellitus // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 58/8. — 798-801.
40. Nauta F.L., Boertien W.E., Bakker S.J., van Goor H., van Oeveren W., de Jong P.E. et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes // *Diabetes Care.* — 2011. — 34. — 975-81.
41. Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Fus I., Warwas M. Urinary activities of cathepsin B, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // *Med. Sci. Monit.* — 2006. — 12. — CR210-14.
42. Udomah F.P., Ekpenyong Ekrikpo U., Effa E., Salako B., Arije A., Kadiri S. Association between Urinary N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase and Microalbuminuria in Diabetic Black Africans // *Int. J. Nephrol.* — 2012. — 235234.
43. Kim S.R., Lee Yong-ho, Lee Sang-Guk, Eun Seok Kang, Bong-Soo Cha, Kim Jeong-Ho, Lee Byung-Wan. Urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase, an early marker of diabetic kidney disease, might reflect glucose excursion in patients with type 2 diabetes // *Medicine.* — 2016. — 95. — 27. — P. 1-8.
44. Fu W.J., Xiong S.L., Fang Y.G. et al. Urinary tubular biomarkers in short-term type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study // *Endocrine.* — 2012. — 41. — 82-8.

45. Nauta F.L., Boertien W.E., Bakker S.J. et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes // *Diabetes Care*. — 2011. — 34. — 975-81.
46. Patel D.N., Kalia K. Efficacy of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase to evaluate early renal tubular damage as a consequence of type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study // *Int. J. Diabetes Developing Countries*. — 2015. — 35. — 449-57.
47. Sheira G., Noreldin N., Tamer A. et al. Urinary biomarker N-acetyl-beta-D-glucosaminidase can predict severity of renal damage in diabetic nephropathy // *J. Diabetes Metab. Disord.* — 2015. — 14. — 4.
48. Tanaka A., Shima K., Fukuda M. et al. Tubular dysfunction in the early stage of diabetic nephropathy // *Med. J. Osaka Univ.* — 1989. — 38. — 57-63.
49. Grantham J.J., Torres V.E., Chapman A.B., Guay-Woodford L.M., Bae K.T., King B.F. Jr, Wetzel L.H., Baumgarten D.A., Kenney P.J., Harris P.C., Klahr S., Bennett W.M., Hirschman G.N., Meyers C.M., Zhang X., Zhu F., Miller J.P., CRISP Investigators: Volume progression in polycystic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354. — 2122-2130.
50. Serra A.L., Kistler A.D., Poster D., Strucker M., Wuthrich R.P., Weishaupt D., Tschirch F. Clinical proof-of-concept trial to assess the therapeutic effect of sirolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: SUISSSE ADPKD study // *BMC Nephrol.* — 2007. — 8. — 13.
51. Park H.C., Hwang J.H., Kang Ah-Young et al. Urinary N-acetyl- $\beta$ -D glucosaminidase as a surrogate marker for renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: 1 year prospective cohort study? // *BMC Nephrology*. — 2012. — 13. — 93.
52. Hultberg B., Isaksson A., Krutzen E., Nilsson-Ehle P. Urinary Excretion of N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in Normal and Complicated Pregnancy // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1989. — Vol. 27. — P. 487-489.
53. Semczuk-Sikora A., Sikora P., Semczuk M., Biadun U. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) excretion in women with pregnancy complicated with hypertension // *Ginekol. Pol.* — 2003. — Vol. 74. — P. 1269-1275.
54. Jacob M., Wilfred G., Kanagasabapathy A.S., Balasubramanian N. Urinary N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in the Prediction of Preeclampsia and Pregnancy-induced Hypertension // *ANZJOG.* — 2008. — Vol. 10. — P. 28-31.
55. Bazzi C., Petrini C., Rizza V., Arrigo G., Napodano P., Paparella M. et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — 17. — 1890-6.
56. Orfeas L., Mary C., Vishal S. et al. (Urinary N-Acetyl-(D)-Glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — 18. — 904-12.

Получено 07.09.16 ■

Мельник О.О.  
Спеціалізований медичний центр «Оптима-Фарм», м. Київ, Україна

#### ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ N-АЦЕТИЛ- $\beta$ -D-ГЛЮКОЗАМІНІДАЗИ ЯК РАНЬОГО МАРКЕРА ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК

**Резюме.** При багатьох захворюваннях нирок N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідаза (NAG) екскретується в сечі у великих кількостях. Значне збільшення активності NAG відзначено при первинному та вторинному пошкодженні нирок, отруєнні тяжкими металами, трансплантації нирок, пухлині нирок, гіпертензії, преєклампсії у вагітних, діабетичній нефропатії, полікістозі, гломерулонефриті. Розроблено комерційні наборо-

ри для вимірювання активності NAG із використанням колориметричного (біохімічного) та імуноферментного (ELISA) методів дослідження.

**Ключові слова:** підвищення активності N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідази (NAG) у сечі, діабетична нефропатія, полікістоз, преєклампсія у вагітних, гломерулонефрит, колориметричний і імуноферментний методи визначення активності NAG у сечі.

Melnyk O.O.  
Specialized Medical Center «Optima-Pharm», Kyiv, Ukraine

#### DIAGNOSTIC ROLE OF N-ACETYL- $\beta$ -D-GLUCOSAMINIDASE AS AN EARLY MARKER OF KIDNEY DAMAGE

**Summary.** In many diseases of the kidneys, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) in the urine is excreted in large quantities. A significant increase in NAG activity is observed at the primary and secondary kidney damage, heavy metal poisoning, kidney transplantation, kidney tumor, hypertension, preeclampsia in pregnant women, diabetic nephropathy, polycystic kidneys, glomerulonephritis. Commercial kits have been developed to

measure the activity of NAG using a colorimetric (biochemical) and enzyme-linked immunosorbent (ELISA) methods of research.

**Key words:** increased activity of N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in the urine, diabetic nephropathy, polycystic kidneys, preeclampsia in pregnant women, glomerulonephritis, colorimetric and enzyme immunoassay methods for determining urinary NAG.

УДК 616.92/.93

DOI: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84328



ТАРАН О.І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,  
кафедра нефрології і нирково-замісної терапії, м. Київ, Україна

## ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА З ПАТОЛОГІЄЮ НИРОК І ЛИХОМАНКОЮ НЕВІДОМОЇ ЕТІОЛОГІЇ

**Резюме.** Встановлення причини лихоманки нез'ясованої етіології — доволі складний процес, який в практиці лікаря передбачає знання діагностичних алгоритмів для встановлення етіології хвороби, що супроводжується лихоманкою. У практиці нефролога призначення лікування лихоманкового синдрому набуває актуальності з огляду на необхідність максимально швидкої верифікації діагнозу захворювання, яке призвело до розвитку нефропатії, неможливість застосування всіх протизапальних препаратів з огляду на їх вторинні ефекти, що можуть посилюватись в умовах ураження нирок, часто — їх нефротоксичність; а також залежність дози медичних препаратів від функціонального стану нирок.

**Ключові слова:** лихоманка, класифікація, етіологічні чинники, діагностичні алгоритми, вторинні нефропатії, функціональний стан нирок.

У науково-практичній літературі з різних спеціальностей час від часу з'являються публікації, присвячені лихоманці невідомої етіології (ЛНЕ).

Встановлення причин ЛНЕ — доволі складний процес, який в практиці лікаря передбачає знання діагностичних алгоритмів для встановлення етіології хвороби, що супроводжується лихоманкою.

Виявлення ЛНЕ відразу ставить перед лікарем питання доцільності шонайшвидшого призначення лікування цього стану до встановлення його етіології. На жаль, часто емпірично призначаються антибактеріальна терапія, нестероїдні протизапальні препарати, кортикостероїди без достатніх на це підстав із можливим погіршенням стану хворого (генералізація інфекції, погіршення перебігу ревматичних хвороб, небажані вторинні ефекти лікарських засобів тощо). Безумовно, до встановлення етіологічного чинника ЛНЕ можуть розглядатись ситуації призначення ліків проти лихоманкового синдрому, але це кожен раз повинен бути ретельний індивідуальний підхід. У практичній діяльності лікар повинен у разі стабільності стану пацієнта в першу чергу встановити причину лихоманки, а потім призначити лікування.

ЛНЕ визначається як поява температури тіла більше 38,3 °С під час кількох вимірювань протягом 3 тижнів за відсутності чітко встановленого діагнозу. У переважній кількості пацієнтів аналіз клінічного перебігу хвороби і проведення рутинного лабораторного дослідження (загальний аналіз крові, посів сечі) дозволяють встановити етіологію лихоманки. Левова частка лихоманкового синдрому припадає на вірусні хвороби (наприклад, гострі респіраторні вірусні інфекції), що зазвичай минають протягом 1–2 тижнів.

В 1991 році D.N. Durack зі співавт. надали класифікаційні категорії ЛНЕ, які не втратили свого значення дотепер (табл. 1).

Для виявлення етіологічних чинників ЛНЕ та диференціальної діагностики необхідні знання

Адреса для листування з автором:

Таран Олена Іванівна

E-mail: olena\_taran@ukr.net

© Таран О.І., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

щодо основних їх підгруп і захворювань, які вони спричиняють (табл. 2).

Діагностика інфекційного захворювання повинна бути проведена за 3 доби. Чим довше триває лихоманка, тим менша ймовірність її інфекційної етіології. У пацієнтів із тривалою ЛНЕ необхідно виключати наявність злоякісного новоутворення, автоімунного захворювання або агравацію пацієнта.

Виявлення злоякісних захворювань — досить кропітка праця, із застосуванням сучасних діагностичних інструментальних методів дослідження та залученням профільних лікарів-спеціалістів.

Серед ревматичних хвороб, ознакою яких часто буває ЛНЕ, найшвидше діагностуються ті, що, окрім типової клініки захворювання, підтверджуються даними серологічної діагностики (СЧВ, васкуліти, ревматична гарячка, ревматоїдний артрит). Найчастіше автоімунними чинниками ЛНЕ є захворювання, які важко виявити навіть за допомогою серологічних досліджень (юнацький ревматоїдний артрит, темпоральний артеріїт, ревматична поліміалгія у людей похилого віку).

Гепатит та ускладнення цирозу печінки, тромбози глибоких вен, безумовно, є потенційними

**Таблиця 1. Класифікація категорій ЛНЕ (адаптовано)**

Категорія	Характеристика та терміни обстеження	Основні етіологічні чинники
Класична	Лихоманка > 38,3 °С. Тривалість > 3 тижнів. Обстеження протягом щонайменше 3 візитів у поліклініці або 3 днів в стаціонарі	Інфекції, злоякісні хвороби, ревматичні хвороби
Нозокоміальна	Лихоманка > 38,3 °С. Пацієнт перебуває в стаціонарі протягом ≥ 24 годин, проте під час госпіталізації не було лихоманки або він був у інкубаційному періоді	Ентероколіт ( <i>Clostridium difficile</i> ), побічна дія ліків, тромбоемболія легеневої артерії, синусит, септичний тромбофлебіт
Імунодефіцитна (нейтропенічна)	Лихоманка > 38,3 °С. Кількість нейтрофілів ≥ 500 мм <sup>3</sup> . Обстеження щонайменше протягом 3 днів	Опортуністичні бактеріальні інфекції, аспергильоз, кандидоз, вірус герпесу
Пов'язана з ВІЛ	Лихоманка > 38,3 °С. Тривалість > 4 тижнів для амбулаторних та > 3 днів — для стаціонарних хворих. Підтверджена ВІЛ-інфекція	Цитомегаловірус, пневмонія, викликана <i>Pneumocystis carini</i> , побічна дія ліків, саркома Капоші, лімфома

**Таблиця 2. Підгрупи етіологічних чинників ЛНЕ (адаптовано за Roth A.E., Basello G.M., 2003)**

Інфекційні хвороби	Злоякісні хвороби	Ревматичні (автоімунні) хвороби	Інші захворювання
Туберкульоз (особливо позалегаєвий)	Хронічний лейкоз	Ревматоїдний артрит ювенільний (хвороба Стілла) і дорослих	Гепатити (алкогольний, лupoїдний або гранулематозний)
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів	Мієломна хвороба	Синдром Рейтера	Тромбоз глибоких вен (нижня черевна, кінцівок)
Простатит	Лімфома	Системний червоний вовчак (СЧВ)	Саркоїдоз
Ендокардит	Нирковоклітинний рак	Васкуліти	Ускладнення цирозу печінки
Остеомієліт	Метастатичний рак	Ревматична поліміалгія	Побічна дія ліків
ВІЛ	Карцинома товстого кишечника	Запальні захворювання кишечника	Агравація хворого*
Хвороба Лайма	Гепатома	Ревматична гарячка	—
Синусит, гайморит	Рак іншої локалізації (підшлункова залоза, шлунок, легені)	Темпоральний артеріїт	—
Цитомегаловірус	Мієлодиспластичний синдром	—	—
Вірус Епштейна — Барр	Саркоми	—	—
Абсцеси різної локалізації (черевна порожнина, зуби, таз тощо)	—	—	—

**Примітка:** \* — агравацію у пацієнта, особи з мінімальними медичними знаннями, необхідно запідозрити у разі ЛНЕ тривалістю більше 6 місяців без клінічних ознак будь-якого захворювання.

чинниками ЛНЕ, але зустрічаються нечасто. Необхідна обізнаність лікарів щодо ЛНЕ, що викликана застосуванням ліків, які часто викликають гарячку (табл. 3).

Вважається, що майже у 20 % випадків ЛНЕ не вдається встановити точний діагноз. При цьому прогноз стану зазвичай сприятливий.

Майже всі підгрупи етіологічних чинників ЛНЕ (табл. 2) можуть ускладнитись розвитком вторинної нефропатії (гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит, пієлонефрит, ниркові васкуліти, паранеопластична нефропатія, мієломна нирка, амілоїдоз), тому алгоритм діагностичного пошуку часто виконується в нефрологічному кабінеті поліклініки або стаціонарі з залученням фахівців інших спеціальностей. До моменту встановлення етіологічного чинника ЛНЕ необхідно оцінити анамнестичні дані та фізикальне обстеження і, в разі виявлення ознак будь-якої хвороби, провести специфічне обстеження.

При збиранні анамнезу необхідно звернути особливу увагу на контакти з людьми, які мали подібні ознаки (особи з інфекційними хворобами); на епізоди попередніх інструментальних обстежень; на малі оперативні втручання (екстракція зубів, розтин гнійних утворень шкіри тощо); нещодавні подорожі, особливо в ендемічні регіони (малярія, туберкульоз тощо); контакти з тваринами. Опитування хворого повинно включати обов'язково виявлення можливого захворювання на патологію кишечника, лімфому, ревматизм (або іншу ревматичну хворобу). Обов'язково з'ясувати, чи приймає пацієнт ліки. З

сімейного анамнезу необхідне опитування щодо спадкової хвороби з лихоманкою (сімейна середземноморська гарячка — «періодична» хвороба).

Огляд хворого передбачає можливе виявлення травм шкірного покриву, наявності гнійної інфекції (стрептодермія, фурункульоз) шкіри, різноманітної висипки; наявності слідів внутрішньовенних інекцій (наркомани).

За відсутності ознак хвороби необхідно призначити загальний аналіз крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), посів крові і сечі на стерильність, загальний аналіз сечі, оглядову рентгенографію органів грудної клітки, реакцію Манту, електроліти, біохімічний аналіз крові з рутинним набором показників (печінкові проби, протеїнограма).

Загальний аналіз крові відразу надає багато інформації щодо шляхів диференціально-діагностичного пошуку етіологічного чинника ЛНЕ (табл. 4).

Застосування інструментальних методів дослідження повинно залежати від даних анамнезу та фізикального обстеження пацієнта, а не від пасивного дотримання алгоритму. З візуалізуючих методів обстеження застосовуються рентгенологічні, ультразвукові, радіонуклідні та інші методи (деякі приклади застосування візуалізуючих методах наведені в табл. 5).

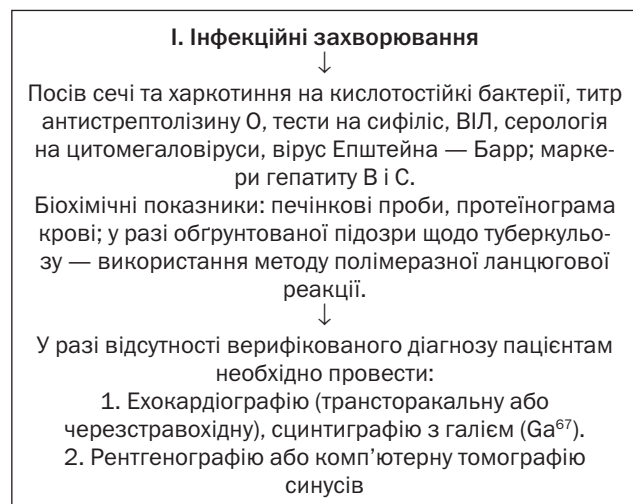
Більш інвазивні тести, такі як люмбальна пункція або біопсія (нирки, кісткового мозку, лімфатичних вузлів), показані тоді, коли наявна відповідна клініка захворювання або джерело лихоманки залишається невідомим, незважаючи на ретельне обстеження.

**Таблиця 3. Ліки, що спричиняють лихоманку (адаптовано за Roth A.E., Basello G.M., 2003)**

Назва лікарського засобу	Найуживаніші ліки в нефрологічній практиці
Алопуринол	+
Ацетилсаліцилова кислота	+++
Гепарин	+
Гідралазин	-
Гіпотіазид	+++
Еритроміцин	+
Ізоніазид	- \ +
Ібупрофен	+
Каптоприл	++
Клофібрат	++
Метилдопа	+
Метоклопрамід	+
Нефідипін	+++
Новокаїнамід	- \ +
Пеніцилін	+
Фурадонін	++
Хінідин	- \ +
Циметидин	- / +
Препарати впливу на центральну нервову систему (карбамазепін, галоперидол, хлорпромазин та ін.)	+

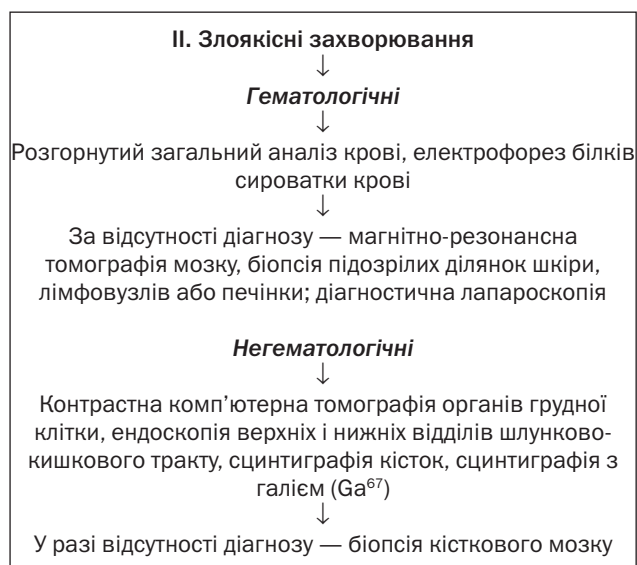
У разі, якщо етіологічний чинник не буде встановлений, необхідно проводити комп'ютерну томографію органів черевної порожнини (з контрастуванням) та зарахувати пацієнта до відповідної категорії захворювань з формулюванням попереднього діагнозу [2].

На рис. 1 надається алгоритм діагностики ЛНЕ при інфекційних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії.



**Рисунок 1. Алгоритм діагностики ЛНЕ при інфекційних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії**

На рис. 2 надається алгоритм діагностики ЛНЕ при злоякісних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії.



**Рисунок 2. Алгоритм діагностики ЛНЕ при злоякісних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії**

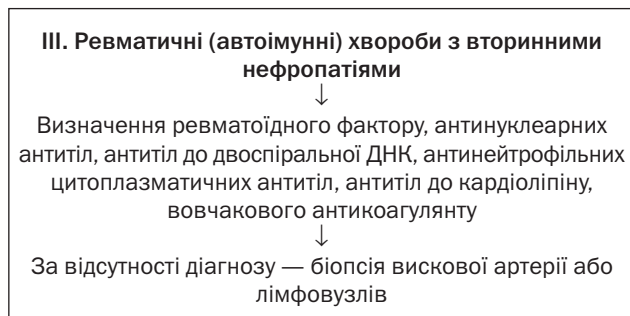
На рис. 3 надається алгоритм діагностики ЛНЕ при ревматичних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії.

**Таблиця 4. Діагностичний пошук етіологічного чинника ЛНЕ за показниками периферичної крові**

Зміни показників периферичної крові	Можливі захворювання з ЛНЕ
Анемія	Ревматичні хвороби Злоякісні пухлини Сепсис (бактеріальний ендокардит) Хвороби крові (лейкози)
Нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом вліво та патологічною зернистістю нейтрофілів	Запальний інфекційний процес
Нейтропенія	Інфекційний процес
Лімфоцитоз	Цитомегаловірусна інфекція Вірус Епштейна — Барр Лейкози
Лейкоцитоз з «молодими» клітинами до появи мієлоцитів	Захворювання крові
Агранулоцитоз	Лейкози Інфекційні хвороби
Еозинофілія	Лихоманка медикаментозного походження Злоякісні новоутворення (рідше — лімфосаркома, лейкози)

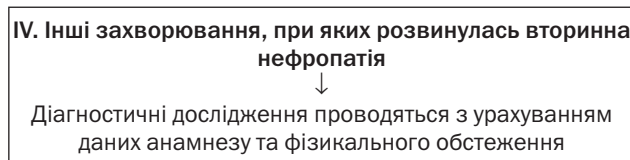
**Таблиця 5. Інструментальні методи обстеження у пацієнтів із ЛНЕ**

Метод обстеження	Можливий діагноз
Рентгенографія органів грудної клітки	Туберкульоз, злоякісна пухлина, пневмоцистна пневмонія
Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з контрастуванням	Злоякісна пухлина, абсцес
Магнітно-резонансна томографія	Злоякісна пухлина. Запальний процес
Ехокардіографія	Бактеріальний ендокардит
Ультразвукове дослідження нирок з доплерографією	Тромбоз глибоких вен



**Рисунок 3. Алгоритм діагностики ЛНЕ при ревматичних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії**

На рис. 4 надається алгоритм діагностики ЛНЕ при інших хворобах, що призвели до розвитку нефропатії.



**Рисунок 4. Алгоритм діагностики ЛНЕ при інших хворобах, що призвели до розвитку нефропатії**

Г.В. Дзяк і А.М. Василенко (2015) пропонують проводити діагностику ЛНЕ в три етапи, зі специфічним алгоритмом пошукових методів.

**Перший етап** — верифікація інфекційних вогнищ на базі даних про загальні ознаки інфекційних захворювань (озноб, пітливість, інтоксикація, запальна відповідь периферичної крові та ймовірні ознаки сепсису — повторні озноби, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, поліорганні ураження тощо) та проведення лабораторних і інструментальних методів обстеження.

**Другий етап** — виключення онкологічного захворювання, підозра щодо якого виникає при вираженій інтоксикації, відсутності гострих запальних змін у периферичній крові та збільшення ШОЕ; появи мігруючих тромбофлебітів на тлі гіперкоагуляції; розвитку анемії; можливій появі паранеопластичних ознак (узлова еритема, склеродермія, остеоартропатії, нефропатія). Найчастіше лихоманковий синдром притаманний пухлинам нирок і печінки, саркомам, мієломній хворобі. Лихоманка з ознобами притаманна лімфомам, лімфосаркомам, гіпернефромі. Особлива проблема, на думку авторів, — рання діагностика лейкозів, оскільки лихоманка та погіршення загального стану хворого не має лабораторних підтверджень аж до появи бластних клітин у периферичній крові. Часто стан розцінюється як септичний з відповідним необґрунтованим призначенням протизапальних та антибактеріальних препаратів. На цьому етапі обстеження рекомендується на тлі рутинних аналізів крові, сечі і біо-

хімії крові визначати онкомаркери щодо окремих видів пухлинного процесу:

- $\alpha$ -фетопротеїн (первинний рак печінки);
- СА 19-9 (рак підшлункової залози);
- СЕА (рак товстого кишечника);
- PSA (рак передміхурової залози).

Інструментальні методи дослідження включають ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, лімфовузлів грудної клітки; біопсію лімфовузлів; лапароскопію.

**Третій етап** — виключення ревматичних захворювань. При обстеженні для верифікації діагнозу використовують серологічні (імунологічні) дослідження з визначенням показників, притаманних окремим видам захворювань. Але найскладніше діагностується хвороба Стілла (ювенільний ревматоїдний артрит) з тривалою лихоманкою без характерних лабораторних ознак.

Не можна не погодитись з думкою авторів [1] щодо застосування при діагностиці ЛНЕ не тотального, а селективного обстеження відповідно до клінічної ситуації. Особливо це має значення в нефрологічній практиці, коли необхідно якнайшвидше встановити патогенез нефропатії, особливо в разі тяжкого її перебігу (протеїнурія переважанення при мієломі, нефротичний синдром, швидке падіння функції нирок, формування артеріальної гіпертензії; розвиток гострого ушкодження нирок (мієоглобінурична нирка при дерматоміозиті); активність захворювання, на тлі якого розвинулась нефропатія). Вже на перших етапах діагностики хвороби найбільш інформативними є серологічні (імунологічні) дослідження, іноді — інструментальні (біопсія).

У практиці нефролога питання призначення терапії лихоманкового стану набуває актуальності з огляду на необхідність максимально швидкої верифікації захворювання, яке призвело до розвитку нефропатії, неможливість застосування майже всіх протизапальних препаратів з огляду на їх вторинні ефекти, що посилюються в умовах ураження нирок, часто — їх нефротоксичність; залежність дози медичних препаратів від функціонального стану нирок.

До встановлення етіологічного чинника лихоманки не можна призначати антибактеріальну терапію, яка може значно погіршити перебіг таких ревматичних хвороб, як СЧВ, ниркові васкуліти, а необґрунтоване призначення кортикостероїдів може призвести до генералізації інфекції. У той же час при вагомих підозрах на ревматичну природу хвороби (ревматична поліміалгія, дерматоміозит та ін.) або лімфопроліферативне захворювання можливе призначення глюкокортикоїдів *ex juvantibus* з діагностичною метою та можливою антифебрильною дією. Лікар-нефролог повинен також мати інформацію щодо туберкулоstaticчної дії фторхінолонів III–IV покоління і не застосовувати їх у разі ЛНЕ до встановлення етіологічного чинника.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Дзяк Г.В., Василенко А.М., Потобашиный В.А., Василенко В.А. Лихорадка неясного генеза. Принципы диагностического поиска // *Здоровье Украины*. — 2015. — № 4. — С. 22-24.

2. Roth A.R., Basello G.M. Approach to the Adult Patient with fever of Unknown Origin // *Am. Fam. Physician*. — 2003. — № 68. — P. 2223-2228.

Отримано 02.10.16 ■

Таран Е.И.

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

### ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА С ПАТОЛОГИЕЙ ПОЧЕК И ЛИХОРАДКОЙ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Резюме.** Установление причины лихорадки неясной этиологии — достаточно сложный процесс, который в практике врача предполагает знание диагностических алгоритмов для установления этиологии болезни, сопровождающейся лихорадкой. В практике нефролога назначение лечения лихорадочного синдрома приобретает актуальность с учетом необходимости максимально быстрой верификации диагноза заболевания, которое привело к развитию нефропатии,

невозможности применения всех противовоспалительных препаратов с учетом их вторичных эффектов, которые могут усиливаться в условиях поражения почек, часто — их нефротоксичности; а также зависимости дозы медицинских препаратов от функционального состояния почек.

**Ключевые слова:** лихорадка, классификация, этиологические факторы, диагностические алгоритмы, вторичные нефропатии, функциональное состояние почек.

Таран О.І.

Shupyk National Medical University of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### EXAMINATION OF A PATIENT WITH RENAL PATHOLOGY AND IDIOPATHIC FEVER

**Summary.** Determination of causes of idiopathic fever is a fairly complicated process that in medical practice requires knowledge of the diagnostic algorithms for determining disease etiology accompanied by fever. For a nephrologist, the choice of the febrile syndrome treatment becomes very important due to the need for a quick verification of the disease deemed responsible for the development of ne-

phropathy, the practitioner's inability to use most anti-inflammatory drugs due to their secondary effects that can also intensify under kidney failure, quite often due to their nephrotoxicity; and also due to the correlation of the drug dosage and the functional condition of kidneys.

**Key words:** fever, classification, etiologic factors, diagnostic algorithms, secondary nephropathies, renal functionality.

УДК 618.19-006.6-06:616.61

DOI: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84329

РОТОВА С.О.<sup>1</sup>, ДЯДИК О.О.<sup>4</sup>, ТИМОЩУК Л.<sup>2</sup>, БІЛИК С.Д.<sup>3</sup>, РЕПИНСЬКА Г.Г.<sup>3</sup><sup>1</sup>Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Інститут сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна<sup>3</sup>КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна<sup>4</sup>Кафедра патологічної та топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

## УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ СОЛІДНИХ ПУХЛИНАХ

**Резюме.** У роботі детально описано клінічний випадок дебюту раку молочної залози з нефротичним синдромом.

**Ключові слова:** нефротичний синдром, гломерулонефрит, паранеопластичний синдром, рак молочної залози.

Протягом декількох століть відомо про тісний зв'язок між злоякісними новоутвореннями й ураженням нирок. Але й на сьогодні ця проблема є актуальною.

Прояви злоякісних пухлин, у тому числі і початкові, часто приховуються під маскою уражень, що отримали назву паранеопластичних синдромів. Перші повідомлення щодо походження цих синдромів з'явилися понад 100 років тому (Trousseau, 1891; Herba, 1868), однак досі лікарі недостатньо обізнані.

Паранеопластичний синдром — етіопатологічний симптомокомплекс, що патогенетично пов'язаний із злоякісними новоутвореннями, але напряму не залежить від об'єму пухлини або стадії новоутворення, від об'єму або поширеності метастазів.

Ураження нирок, що виникають на тлі злоякісних пухлин, мають різні як симптоматичні прояви, так і патогенез. Поняття паранеопластичної гломерулопатії було введено в 1922 році Galloway. В 1939 році в Парижі вперше прозвучала доповідь про випадок нефротичного синдрому (НС) і хвороби Ходжкіна. Перше переконливе клініко-патологічне дослідження було опубліковано в 1966 році Lee і співавт. [6].

Паранеопластичні нефропатії, які безпосередньо не пов'язані з поширеністю пухлини, її інвазією або метастазуванням, можуть виникати внаслідок дії біологічно активних субстанцій (антигени, фактори росту, цитокіни, гормони), що продукуються клітинами пухлини, та утворення антитіл до пухлинних антигенів [8].

Паранеопластичні нефропатії виникають у 2–15 % випадків злоякісних пухлин і можуть бути першим проявом захворювання (у 20–45 % хворих паранеопластичне ураження нирок встановлюють до виявлення пухлини, у 40–55 % — одночасно з пухлиною, у 6–15 % — після встановлення діагнозу неоплазії).

Ураження нирок у межах паранеопластичного синдрому часто клінічно проявляється симптоматикою НС. Серед хворих із НС злоякісні новоутворення різної локалізації виявляються у 10 разів частіше, ніж у загальній популяції. Імовірність паранеопластичної етіології НС значно підвищується у пацієнтів старшого віку.

У даній статті наводиться випадок неоплазії молочної залози, першим проявом якого був НС.

Пацієнтка Т., 44 роки, надійшла до Київської обласної клінічної лікарні 14.04.2016 зі скаргами на виражену слабкість, швидку втомлюваність, виражені набряки на нижніх кінцівках, зменшення кількості сечі (до 200–300 мл/добу), нудоту.

В анамнезі даних щодо захворювання нирок немає.

Адреса для листування з авторами:

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

© Ротова С.О., Дядик О.О., Тимошук Л., Білик С.Д.,  
Репинська Г.Г., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Перші симптоми захворювання з'явилися на початку березня 2016 року, коли хвора відмітила набряки на обличчі (колоорбітальна ділянка), але на це не звернула уваги. Надалі з'явилась пастозність нижніх кінцівок і зменшення кількості сечі (до 400 мл/добу). Пацієнтка звернулась до поліклініки за місцем проживання. Загальний аналіз крові від 09.03.2016: гемоглобін — 114 г/л, еритроцити —  $4,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , ретикулоцити — 7 %, лейкоцити —  $8,0 \cdot 10^9/\text{л}$  (е. — 1 %, п. — 4 %, с. — 74 %, л. — 16 %, м. — 5 %), тромбоцити —  $192 \cdot 10^9/\text{л}$ , швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 32 мм/год.

Біохімічний аналіз крові від 09.03.2016: загальний білок — 58 г/л, креатинін — 192 мкмоль/л, сечовина — 15 ммоль/л, глюкоза — 5,3 ммоль/л, загальний холестерин — 6,05 ммоль/л, тригліцериди — 1,02 ммоль/л, калій — 3,9 ммоль/л, натрій — 142 ммоль/л.

Швидкість клубочкової фільтрації — 27 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (СКД-ЕРІ).

Загальний аналіз сечі від 09.03.2016: питома вага — 1010, білок — 11,34 г/л, лейкоцити — 10–20 в п/з, еритроцити — мало змінені, покривають усе п/з, циліндри: зернисті — 2–3 в п/з, гіалінові — 1–2 в п/з, солі — аморфні урати у великій кількості.

Даний стан був розцінений як захворювання з ураженням нирок, пацієнтка направлена до нефрологічного відділення за місцем проживання. Проводилась симптоматична терапія. Стан хворої залишався тяжким, азотемія зростала: креатинін — 192–220–300 мкмоль/л, набряки не зменшувались. У зв'язку з погіршенням стану хвора була госпіталізована до Центру нефрології та діалізу обласної лікарні.

*Анамнез життя.* У дитячі та юнацькі роки вважала себе практично здоровою. В анамнезі патологію нирок заперечує. Протягом життя періодично виникали болі в епігастральній ділянці; спостерігалась у гастроентеролога за приводу хронічного гастриту.

Працює вчителем. Проходила щорічні обов'язкові медичні профілактичні огляди! Гінекологічний огляд (за даними медичної документації) був проведений при надходженні в стаціонар 09.03.2016.

Не палить, алкоголем не зловживає.

Спадковий та алергічний анамнез необтяжений.

Об'єктивно: при надходженні стан хворої розцінювався як середнього ступеня тяжкості.

Правильної тілобудови, підвищеного живлення (зріст — 174 см, маса тіла — 100 кг, індекс маси тіла — 33 кг/м<sup>2</sup>).

Температура тіла — 36,8 °С. Артеріальний тиск — 140/90 мм рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) — 82 за 1 хвилину, пульс ритмічний, частота дихання — 19 за 1 хвилину.

Шкіра чиста, блідо-рожевого кольору, помірної вологості, тургор збережений.

Пальпаторно щитоподібна залоза безболісна, симптом ковтка негативний.

Пальпуються збільшені пахвові лімфатичні вузли справа 3,0 × 2,5 см, безболісні при пальпації.

Межі відносної серцевої тупості: права — по правому краю грудини, ліва — на 0,5 см вліво від лівої серединно-ключичної лінії, верхня — III міжребер'я зліва.

Серцева діяльність ритмічна, тони звучні, над верхівкою серця і в точці Боткіна вислуховується короткий систолічний шум, не пов'язаний з I тоном.

Перкуторно над легеньми визначається легеневий тон.

При аускультатії вислуховували везикулярне дихання.

Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт при поверхневій пальпації м'який, помірно болісний в епігастрії. При глибокій пальпації чутливий за ходом ободової кишки.

Печінка пальпаторно не збільшена, безболісна.

Селезінка та нирки не пальпуються.

Симптом поколювання негативний з обох боків.

Набряки нижніх кінцівок до пахвинних складок, на дотик щільні, теплі.

При надходженні в стаціонар у показниках лабораторних аналізів крові виявлено (дані наведені у табл. 1, 2): анемія легкого ступеня, гіпопротейнемія, азотемія, гіперхолестеринемія, підвищення сечової кислоти та гаммаглутамілтранспептидази (ГГТ).

З боку інших біохімічних показників крові без змін.

Електрокардіографія: ЧСС — 86 за 1 хв, ритм синусовий, правильний. Вертикальне положення електричної осі серця. Помірні дифузні зміни міокарда.

Ехокардіографія 18.04.2016: клапанний апарат без видимої патології і порушення функції. Ущіль-

**Таблиця 1. Показники загального аналізу крові хворої**

Показник	14.04.2016	25.04.2016
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	3,8	3,8
Гемоглобін, г/л	103	113
Лейкоцити, г/л	6,3	12,9
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	287	280
ШОЕ, мм/год	37	27

нення стулок аортального клапана, порожнини серця не збільшені, скоротлива здатність міокарда збережена.

Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок 18.04.2016: права нирка — положення звичайне, розміри — 113 × 42 мм, паренхіма — 14–15 мм, конкрементів немає. Ліва нирка — положення звичайне, розміри — 113 × 46 мм, паренхіма — 14–15 мм, конкрементів немає. Мисково-лоханкова система не розширена.

Комп'ютерна томограма (КТ) органів грудної порожнини (з приводу збільшених пахвових лімфатичних вузлів) 19.04.2016: на серії КТ-сканів: легені розправлені; у плевральних порожнинах рідина, щільністю  $+3,6 \pm 5,4$  НУ, висота рівня справа — 39 мм, зліва — 36 мм. Справа і зліва плевродіафрагмальні спайки. Корені легень структуровані.

Легеневий малюнок незмінений, невелика кількість вузликів фіброзу.

Трахея, бронхи без ознак компресії. Видно одиничні, незбільшені лімфатичні вузли середостіння, множинні незбільшені пахвинні лімфатичні вузли справа і зліва, з яких невелика кількість збільшені — до 15 × 14 мм. Кісткове електронне вікно без деструкції.

Клінічна картина та лабораторні дані свідчать, що у пацієнтки нефротичний синдром неясного генезу. Для визначення нозологічної форми нефротичного синдрому та морфологічної характеристики ураження нирок було рекомендовано проведення пункційної біопсії нирок.

21.04.2016 виконана пункційна біопсія нирки.

**Патоморфологічне дослідження:** у біоптатах за наявності 13 клубочків один повністю гіалінізова-

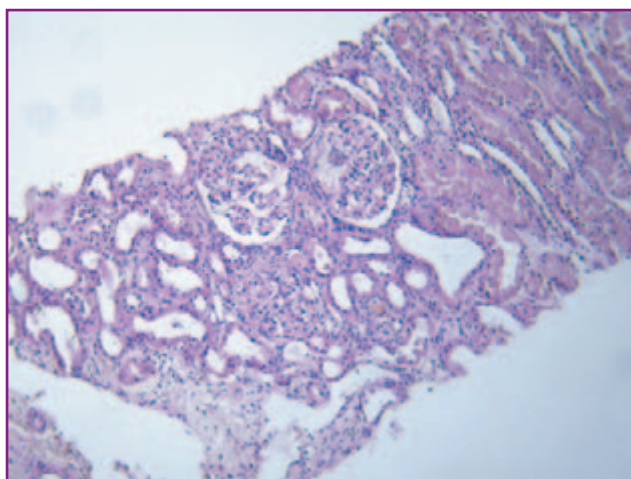
**Таблиця 2. Показники біохімічного аналізу хворої**

Показник	14.04.2016	25.04.2016
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	36	29
Аланінамінотрансфераза, Од/л	25	34
Білірубін непрямий, мкмоль/л	17	20,8
Креатинін, мкмоль/л	228	350
Сечовина, ммоль/л	31	46
Загальний білок, г/л	44	43
Глюкоза, ммоль/л	4,5	4,5
Лактатдегідрогеназа, Од/л	255	
Загальний холестерин, ммоль/л	7,71	9,3
Калій, ммоль/л	5,3	5,7
Натрій, ммоль/л	127	125
Кальцій, ммоль/л	0,82	0,71
Гаммаглутамілтранспептидаза, Од/л	136,3	
Сечова кислота, мкмол/л	733,1	733,1
Аналіз крові на АВsAg, Ab-HVcor, Ab-HCV	Негативний	
Імуноферментний аналіз на антитіла до ВІЛ	Негативний	
Аналіз крові на системні захворювання (антиядерні антитіла, антитіла IgG до двоспіральної ДНК, хроматину, SS-A 52/60, SS-B, Sm, Scl-70, RNP)	Негативний	

**Таблиця 3. Показники загального аналізу сечі хворої**

Показник	14.04.2016	25.04.2016
Питома вага	1020	1018
Білок, г/л	16,5	10,0
Лейкоцити, в п/з	100–110	50–80
Еритроцити, в п/з	Мало змінені 18–20	До 100
Циліндри: гіалінові, в п/з	1–2	0–1
Добова протеїнурія, г	11,0	12,0

ний, в клубочках переважно вогнищева (сегментарна) нерівномірна від слабкого до помірного ступеня вираженості проліферація мезангіальних клітин, набряк частин ендотеліальних клітин, в деяких клубочках лізис частин капілярних петель, у просвіті деяких капілярних петель зустрічаються моноцити, поодинокі поліморфноядерні лейкоцити; вогнищеве нерізде збільшення мезангіального матриксу, вогнищеве потовщення капілярних петель, в поодиноких клубочках капілярні петлі потовщені за рахунок фібриноїдного некрозу; точкові зрощення периферійних капілярних петель з капсулою Боумена від 1/3 до всього периметра в частині клубочків, в одному з клубочків — клітинний півмісяць, який займає до 1/3 периметра, в одному — клітинний півмісяць із ділянками фібриноїдного некрозу до 1/2 об'єму; вогнищеве нерівномірне потовщення базальної мембрани капсули Боумена, в деяких клубочках різке потовщення капсули Боумена за рахунок склерозу (рис. 1, 2). У каналцях різко виражені дистрофічні зміни (за типом зернистої, гіалінокраплинної дистрофії), ділянки пінистих клітин (як прояв протеїнурії), некроз великих груп клітин, вогнища субатрофії, атрофії каналців із потовщенням тубулярної базальної мембрани; зустрічаються надмірно кістозно розширені каналці, в просторі яких білкові маси. У просторі частини каналців — білкові маси, злушені клітини, гіалінові циліндри, в поодиноких каналцях — гемінові циліндри. У стромі — набряк, великі зони початкового інтерстиціального фіброзу, вогнищеві (як в кірковому, так і в мозковому шарах) інтертубулярні, перитубулярні, периваску-



**Рисунок 1.** Хвора, 44 р. Клубочки із сегментарною нерівномірною проліферацією мезангіальних, ендотеліальних клітин, в одному клубочку — вогнищевий лізис частин капілярних петель, зрощення периферійних капілярних петель з капсулою Боумена від 1/3 до всього периметра, в одному з клубочків — клітинний півмісяць із ділянками фібриноїдного некрозу до 1/2 об'єму. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$

лярні, перигломерулярні лімфогістіоцитарні з домішкою плазматичних клітин інфільтрати (рис. 3). Зустрічаються відмежовані клітинні інфільтрати типу гранулематозного запалення; в одній із таких ділянок серед клітин зміненого каналцевого епітелію — багатоядерні епітеліальні клітини, які розташовані за периферією внутрішньоканальцевих циліндрів (PAS-позитивні), у другій ділянці — велике вогнище відкладення гомогенних безструктурних мас (можливо, коагуляційний некроз) серед обмеженого клітинного інфільтрату. В судинах дрібного калібру — потовщення стінки за рахунок дисмукоїдозу, в частині судин — фібриноїдний некроз, вогнищева клітинна інфільтрація; в судинах середнього калібру — вогнищевий дисмукоїдоз, явища спазму, склерозу.

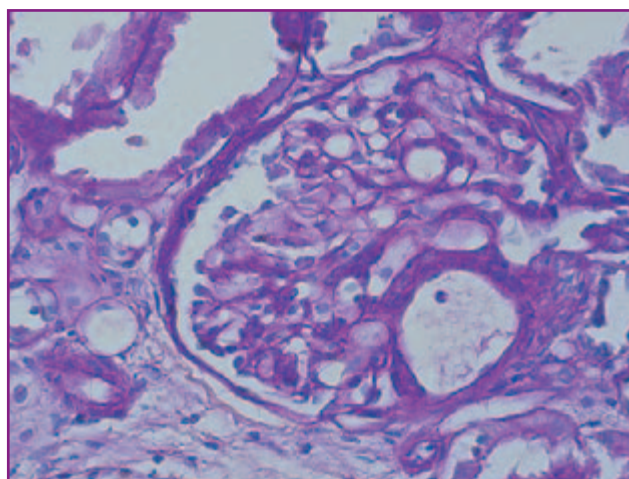
**Забарвлення конго червоним** — негативне.

### Імуногістохімічне дослідження

**IgA:** в клубочках вогнищеві гранулярні депозити в мезангіумі, в ендотелії капілярів — від ++ до +++; вогнищеві субепітеліальні депозити, в стромі проміж каналців, в перитубулярних капілярах депозитів — від ++ до +++; в клітинних інфільтратах депозитів — від ++ до +++; в епітелії численних каналців — від ++ до +++.

**IgG:** в клубочках вогнищеві гранулярні дрібні депозити в мезангіумі, в ендотелії деяких капілярних петель — від + до ++, в стромі проміж каналців, в перитубулярних капілярах депозитів — до ++, в клітинних інфільтратах — до ++, в уражених каналцях депозитів — від ++ до +++.

**IgM:** в клубочках вогнищеві гранулярні депозити в мезангіальній зоні, в ендотелії капілярних петель — до ++, в стромі проміж каналців, в перитубулярних капілярах — від ++ до +++.



**Рисунок 2.** Хвора, 44 р. Клубочок із вогнищевим лізисом частин капілярних петель, нерівномірне потовщення капілярних петель і базальної мембрани капсули Боумена, початковий перигломерулярний фіброз, точкові зрощення периферійних капілярних петель з капсулою Боумена. Забарвлення за PAS-реакцією,  $\times 400$

**С3:** в клубочках вогнищеві гранулярні депозити в мезангіальній зоні, в ендотелії капілярів — від + до ++, депозити в стромі проміж каналців, в перитубулярних капілярах, серед клітинних інфільтратів — до ++, депозити в багатьох уражених каналцях у вигляді зернистості — до +++.

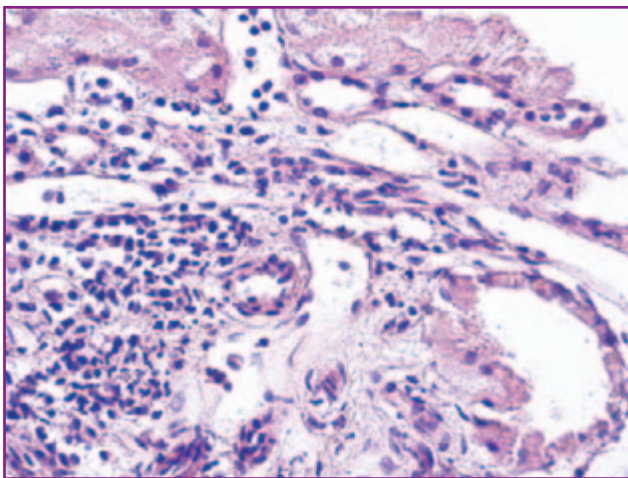
**CD20:** багато В-лімфоцитів у клітинних інфільтратах різної локалізації (рис. 4).

**CD138:** поодинокі позитивні клітини (плазматичні клітини) в деяких клітинних інфільтратах, гранулярні депозити в епітелії уражених каналців.

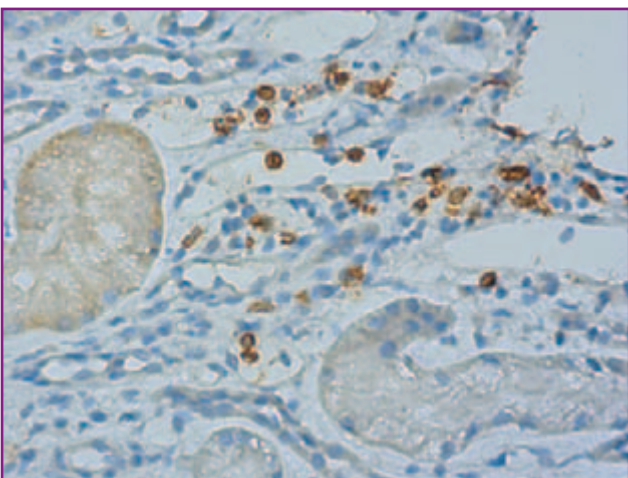
**λ- та κ-легкі ланцюги імуноглобуліну:** в клубочках вогнищеві гранулярні депозити в мезангіумі частини клубочків, в деяких капілярних петлях — від +

до ++, в ділянках лізису капілярних петель депозитів — до +, в стромі проміж каналців, в частині перитубулярних капілярів депозитів — до +, в епітелії уражених каналців багато депозитів у вигляді зернистості — від ++ до +++ (рис. 5, 6).

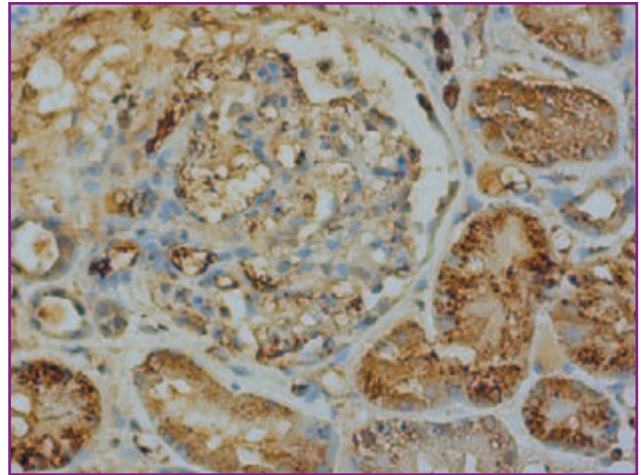
**Висновок:** морфологічні, імуногістохімічні дані свідчать на користь фокально-сегментарного гло-



**Рисунок 3.** Хвора, 44 р. В каналцях виражені дегенеративні зміни, в стромі — набряк, зони початкового інтерстиціального фіброзу, ділянкові інтертубулярні, перитубулярні, периваскулярні лімфогістіоцитарні з домішкою плазматичних клітин інфільтрати. В судинах дрібного калібру потовщення стінки за рахунок дисмукоїдозу, фібриноїдного некрозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 400

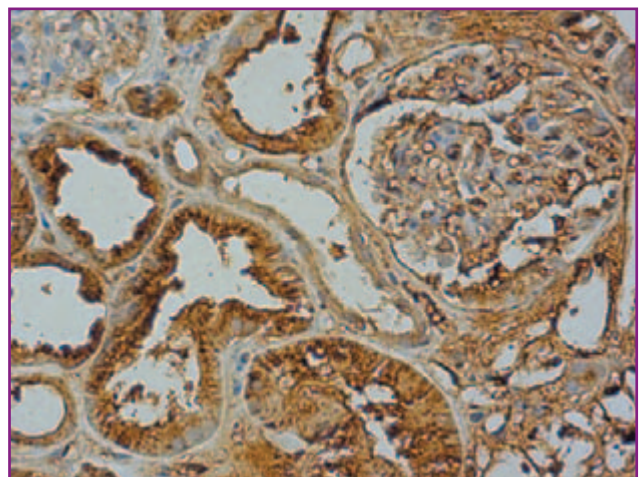


**Рисунок 4.** Хвора, 44 р. Багато В-лімфоцитів у клітинному інфільтраті. Імуногістохімічне дослідження з маркером CD20, × 400



**Рисунок 5.** Хвора, 44 р. Клубочок з клітинним півмісяцем із вогнищевими гранулярними депозитами в мезангіумі, в частині капілярних петель — до ++, в ділянках лізису капілярних петель депозитів — до +, в стромі проміж каналців, в частині перитубулярних капілярів депозитів — до +, в епітелії уражених каналців багато депозитів у вигляді зернистості — від ++ до +++.

Імуногістохімічне дослідження з маркером до κ-легких ланцюгів імуноглобуліну, × 400



**Рисунок 6.** Хвора, 44 р. Клубочок з клітинним півмісяцем із вогнищевими гранулярними депозитами в мезангіумі, в частині капілярних петель — до ++, в ділянках лізису капілярних петель депозитів — до +, в стромі проміж каналців, в частині перитубулярних капілярів депозитів — до +, в епітелії уражених каналців багато депозитів у вигляді зернистості — до +++.

Імуногістохімічне дослідження із маркером до λ-легких ланцюгів імуноглобуліну, × 400

мерулонефриту з переважною депозицією IgA, наявністю слабо проявлених депозитів  $\lambda$ - та  $\kappa$ -легких ланцюгів імуноглобуліну, наявністю екстракапілярного компонента, вираженим тубулоінтерстиціальним компонентом, великою кількістю В-лімфоцитів у клітинних інфільтратах.

Дані морфологічного дослідження не дозволяють виключити системність захворювання та вторинний характер ураження нирок, можливо, початок хвороби легких ланцюгів (Light Chain Deposition Disease).

За результатами морфологічного дослідження та клініко-лабораторними даними у пацієнтки було встановлено: фокально-сегментарний гломеруло-нефрит, нефротичний синдром. Вторинна артеріальна гіпертензія. Анемія.

Згідно з рекомендаціями KDIGO (2012) було розпочато патогенетичну терапію метилпреднізолоном за схемою [5].

У зв'язку з виявленням при морфологічному дослідженні  $\kappa$ - і  $\lambda$ -легких ланцюгів, що може свідчити про початок хвороби легких ланцюгів, та наявністю збільшених лімфатичних вузлів діагностичний пошук було продовжено з метою виключення/підтвердження захворювання, яке призвело до ураження нирок (а саме неопроцесу) [9].

При ретельному повторному обстеженні лікарем-нефрологом було виявлено ущільнення в правій молочній залозі. Пацієнтка направлена до лікаря-мамолога.

УЗД молочної залози 26.04.2016: молочні залози передменопаузального типу, інфільтровані, структурованість втрачена, шкіра обох залоз потовщена від 3,3 до 5,3 мм, також інфільтрована, диференціація шкіри та клітковини втрачена або частково втрачена, ретромамарні лімфатичні вузли не візуалізуються, лімфатичні вузли в аксіальних впадинах простежуються до  $6 \times 9$  мм.

Висновок лікаря-мамолога: можливе захворювання (саucer) молочної залози, найбільш імовірна інфільтративно-набрякова форма.

Для уточнення діагнозу та подальшого лікування пацієнтка була переведена до онкогінекологічного відділення.

Клінічна симптоматика раку молочних залоз може супроводжуватися як незначними загальноклінічними симптомами (загальна слабкість, запаморочення, втрата апетиту), так і проявами інтоксикації та метастатичного ураження органів і систем. Також перебіг хвороби різний залежно від віку та гормонального стану жінки. Іноді симптоми самої пухлини відходять на другорядний план, а паранеопластичні процеси симптоматично можуть домінувати, випереджаючи симптоми самої пухлини і тим самим створюючи різні клінічні маски пухлинного процесу протягом досить тривалого часу [2].

Паранеопластичне ураження нирок є нечастою, але надзвичайно важливою формою вторин-

них нефропатій. Широкий діагностичний пошук неопроцесу є стандартним комплексом обстеження і у молодому віці з вперше виявленим НС, тому що захворювання на рак стало епідемією століття. Прогнози Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) свідчать про світову тенденцію збільшення захворювань на рак від 14 мільйонів у 2012 році до 22 мільйонів у наступні десятиліття. За даними ВООЗ, до 2035 року у 24 мільйонів чоловік щорічно будуть діагностувати рак [1].

Поінформованість лікарів у проблемі паранеопластичних реакцій, у тому числі паранеопластичного ураження нирок, що нерідко є першим проявом пухлини, має велике значення для своєчасної діагностики та лікування злоякісної пухлини.

У хворих старшої вікової групи з перше виявленою нефропатією ретельно проведений онкопошук дозволяє в більшості випадках запобігти ускладненням агресивних схем лікування НС, який помилково був визнаний як первинний.

Таким чином, солідні злоякісні пухлини є реальною причиною в розвитку ураження нирок, що необхідно враховувати у диференціальній діагностиці вторинних нефропатій — гломеруло-нефриту та амілоїдозу.

Знання лікарями загальної практики всього спектра асоційованих з пухлинами нефропатій, своєчасна їх діагностика та проведення комплексу заходів профілактики та лікування дозволяє загальмувати розвиток хронічної ниркової недостатності, підтримати якість життя у даної надзвичайно складної категорії пацієнтів.

**Конфлікт інтересів:** не заявлений.

## Список літератури

1. ВООЗ. Информационный бюллетень № 297, февраль 2014 г.
2. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Нефропатии при злокачественных новообразованиях (лекция) // Альманах клинической медицины. — 2014. — № 30.
3. Ярыгина В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии: Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
4. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease // British medical journal. — 1922. — Т. 2, № 3234. — С. 1201.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis // Kidney Int. — 2012. — 2(Suppl.). — P. 139-274.
6. Lee J.C., Yamauchi H., Hopper J. Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome // Ann. Intern. Med. — 1966. — № 64. — P. 41-51.
7. Pai P., Bone J.M., McDicken I., Bell G.M. Solid tumour and glomerulopathy // Q.J. Med. — 1996. — № 89. — P. 361-367.
8. Ronco P.M. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity // Kidney Int. — 1999. — № 56. — P. 355-377.
9. Fogo A.B. Diagnostic atlas of renal pathology: a companion to Brenner and Rector's the kidney / A.B. Fogo, M. Kashgarian. — 2<sup>nd</sup> ed. — 2012. — P. 80-94, 190-212.

Отримано 25.09.16 ■

Ротова С.О.<sup>1</sup>, Дядык Е.А.<sup>4</sup>, Тимошук Л.<sup>2</sup>, Билык С.Д.<sup>3</sup>, Репинская Г.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Институт семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

<sup>3</sup>КУ КОР «Киевская областная клиническая больница», г. Киев, Украина

<sup>4</sup>Кафедра патологической и топографической анатомии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

### ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

**Резюме.** В статье подробно описывается клинический случай дебюта нефротического синдрома как первое проявление рака молочной железы.

**Ключевые слова:** нефротический синдром, гломерулонефрит, паранеопластический синдром, рак молочной железы.

---

Rotova S.O.<sup>1</sup>, Diadyk O.O.<sup>4</sup>, Tymoshchuk L.<sup>2</sup>, Blyk S.D.<sup>3</sup>, Repynska H.H.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Family Medicine of P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Municipal Institution of Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Clinical Hospital», Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>Department of Pathological and Topographic Anatomy of P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### KIDNEY DAMAGE IN SOLID TUMORS

**Summary.** The article describes in detail the clinical case of the onset of breast cancer with nephrotic syndrome.

**Key words:** nephrotic syndrome, glomerulonephritis, paraneoplastic syndrome, breast cancer.

## Коментар спеціаліста



КУЧЕР О.В.,

*професор кафедри гематології та трансфузіології НМАПО імені П.Л.Шупика, д.м.н.*

**Коментар спеціаліста  
на статтю Ротової С.О., Дядик О.О.,  
Тімощук Л., Білик С.Д., Репинської Г.Г.  
«Ураження нирок при солідних пухлинах»**

Значна поширеність злоякісних новоутворень серед населення, особливо у регіонах з високою техногенною небезпекою, та високий рівень смертності обумовлюють актуальність проведення досліджень щодо визначення найбільш інформативних критеріїв ранньої діагностики злоякісного процесу у хворої людини, в тому числі визначення спектра неспецифічних реакцій, об'єднаних у паранеопластичні синдроми.

Відомо, що паранеопластичні нефропатії виникають у 2–15 % випадків злоякісних пухлин та можуть бути першими проявами захворювання. Ураження нирок у рамках паранеопластичного синдрому найчастіше проявляється клінічними ознаками нефротичного синдрому із швидким розвитком ниркової недостатності. Це слід враховувати при проведенні диференціальної діагностики вторинних нефропатій — гломерулонефриту та амілоїдозу.

Слід зазначити, що сучасний рівень терапії онкологічних захворювань у великій кількості випадків дозволяє досягнути курабельності злоякісного процесу. Саме тому знання лікарями всього спектра асоційованих з пухлинами нефропатій дозволять своєчасно проводити комплекс профілактичних заходів, а в разі виникнення захворювання своєчасно його діагностувати та призначити лікування з метою мінімізації ризику розвитку ниркової недостатності, віддалення початку дорогої замісної ниркової терапії та покращення якості життя хворих.

Наведений клінічний випадок демонструє не тільки труднощі у діагностиці паранеопластичної нефропатії, але й недостатню увагу лікарів до проведення диспансерного огляду, метою якого насамперед є виявлення загрозливих для життя станів. ■

## СИМПОЗИУМ № 217 «ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ N-АЦЕТИЛ- $\beta$ -D-ГЛЮКОЗАМІНІДАЗИ (NAG) ЯК РАНЬОГО МАРКЕРА ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК»

*Проводять:* кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

*Рекомендовано:* нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

### **Шановні колеги!**

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся зі статтею **О.О. Мельника «Диагностическая роль N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы (NAG) как раннего маркера повреждения почек»**, що надрукована на с. 37 цього номера журналу.

## Питання до симпозиуму № 217 «Діагностична роль N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінази (NAG) як раннього маркера пошкодження нирок»

### **1. Використовувати ферменти у медицині можна:**

- А. Як лікарські препарати.
- Б. Для діагностики захворювань.
- В. Для корекції захворювань, пов'язаних з порушеннями функціонування ферментів.
- Г. Як аналітичні реактиви.
- Д. Усі відповіді правильні.

### **2. Локалізація NAG у клітині:**

- А. Лізосоми.
- Б. Мітохондрії.
- В. Ядро.
- Г. Рибосоми.
- Д. Ендоплазматичний ретикулум.

### **3. NAG бере участь у розщепленні:**

- А. Нуклеїнових кислот.

Б. Ліпідів.

- В. Мукополісахаридів та глікопротеїнів.
- Г. Вуглеводів.

### **4. NAG належить до такого класу ферментів:**

- А. Гідролази.
- Б. Оксидоредуктази.
- В. Трансферази.
- Г. Ліази.
- Д. Ізомерази.

### **5. Яка молекулярна вага NAG?**

- А. ~ 50 кДа.
- Б. ~ 100 кДа.
- В. ~ 140 кДа.
- Г. ~ 200 кДа.
- Д. ~ 240 кДа.

**6. NAG є специфічним маркером ушкодження:**

- А. Дистальних канальців.
- Б. Проксимальних канальців.
- В. Петлі Генле.
- Г. Збірних протоків.
- Д. Клубочків.

**7. За якої патології нирок активність NAG у сечі підвищується?**

- А. Первинне й вторинне пошкодження нирок.
- Б. Полікістоз нирок.
- В. Прееклампсія у вагітних.
- Г. Діабетична нефропатія.
- Д. Усі відповіді правильні.

**8. З якими з показників корелює активність NAG?**

- А. Рівень протеїнурії.
- Б. Швидкість клубочкової фільтрації.
- В. Екскреція креатиніну.
- Г.  $\beta_2$ -мікропротеїнурія.
- Д. рН і температура.

**9. Що може відобразити збільшення активності NAG у сечі?**

- А. Активність захворювання.
- Б. Залишкову функціональну здатність нирок.

- В. Підвищену активність лізосом.
- Г. Зниження фільтраційної функції.
- Д. Усі відповіді правильні.

**10. З якими з показників не корелює NAG?**

- А. Вік.
- Б. Тривалість захворювання на цукровий діабет.
- В. Індекс маси тіла.
- Г. Глікований альбумін.
- Д. Альбуміно-креатиніновий коефіцієнт.

**11. Які сучасні лабораторні методи використовують для визначення NAG?**

- А. Афінна хроматографія.
- Б. Полімеразна ланцюгова реакція.
- В. Колориметричний та імуоферментний.
- Г. Високоефективна рідинна хроматографія.

**12. У яких одиницях можлива оцінка активності NAG?**

- А. U/L.
- Б. mIU/ml.
- В. U/mmol.
- Г. ng/ml.
- Д. Усі відповіді правильні.

**Підготував О.О. Мельник ■**

## СИМПОЗІУМ № 218 «ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА З ПАТОЛОГІЄЮ НИРОК ТА ЛИХОМАНКОЮ НЕВІДОМОЇ ЕТІОЛОГІЇ»

*Проводять:* кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

*Рекомендовано:* нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

### **Шановні колеги!**

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся зі статтю **О.І. Таран** «Обстеження пацієнта з патологією нирок та лихоманкою невідомої етіології», що надрукована на с. 48 цього номера журналу.

### Питання до симпозиуму № 218 «Обстеження пацієнта з патологією нирок та лихоманкою невідомої етіології»

1. Скільки умовних класифікаційних категорій ЛНЕ існує?
  - А. 2–3.
  - Б. 3–4.
  - В. 4–5.
  - Г. 5–6.
  - Д. 6–8.
2. До якої категорії ЛНЕ належить пневмоцистна пневмонія на тлі нефропатії?
  - А. Нозокоміальна.
  - Б. Класична.
  - В. Імунодефіцитна.
  - Г. Пов'язана з ВІЛ.
3. До якої категорії ЛНЕ належить мієломна нефропатія?
  - А. Нозокоміальна.
  - Б. Класична.
  - В. Імунодефіцитна.
  - Г. Пов'язана з ВІЛ.
4. При якій злоякісній пухлині з лихоманкою найчастіше розвивається нефропатія?
  - А. Лімфома.
  - Б. Нирково-клітинний рак.
  - В. Мієлома.
  - Г. Гепатома.
  - Д. Хронічний лейкоз.
5. За який термін повинен бути верифікований етіологічний чинник лихоманки?
  - А. 3 доби.
  - Б. 5 діб.
  - В. Тиждень.
  - Г. 10 діб.
  - Д. 12 діб.
6. Які ревматична хвороба найчастіше супроводжується лихоманкою?
  - А. Системний червоний вовчак.
  - Б. Ревматоїдний артрит.
  - В. Ювенільний ревматоїдний артрит.

- Г. Геморагічний васкуліт.
- Д. Синдром Шегрена.

**7. Які захворювання з вторинною нефропатією найчастіше супроводжуються лихоманкою?**

- А. Гепатити.
- Б. Ревматоїдний артрит.
- В. Вузликовий поліартеріт.
- Г. Тромбоз здухвинних вен.
- Д. Ревматична поліміалгія в дорослих.

**8. Які з інгібіторів АПФ є причиною лихоманки?**

- А. Лізиноприл.
- Б. Раміприл.
- В. Фозиноприл.
- Г. Периндоприл.
- Д. Каптоприл.

**9. У якій пріоритетній послідовності необхідно вести пошук етіологічного чинника ЛНЕ?**

- А. Ревматичні хвороби — злоякісні пухлини — інфекції.
- Б. Злоякісні пухлини — інфекції — ревматичні хвороби.

В. Інфекції — злоякісні пухлини — ревматичні хвороби.

Г. Інфекції — ревматичні хвороби — злоякісні пухлини.

Д. Злоякісні пухлини — ревматичні хвороби — інфекції.

**10. У якій пріоритетній послідовності необхідно вести пошук етіологічного чинника ЛНЕ на тлі нефропатії з нефротичним синдромом?**

А. Ревматичні хвороби — злоякісні пухлини — інфекції.

Б. Злоякісні пухлини — інфекції — ревматичні хвороби.

В. Інфекції — ревматичні хвороби — злоякісні пухлини.

Г. Інфекції — злоякісні пухлини — ревматичні хвороби.

Д. Злоякісні пухлини — ревматичні хвороби — інфекції.

**Підготувала О.І. Таран ■**

## СИМПОЗИУМ № 219 «ІНГІБІТОРИ SGLT-2 (НАТРІЙ-ЗАЛЕЖНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРУ ГЛЮКОЗИ 2) У ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ Й ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ»

*Проводять:* кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

*Рекомендовано:* нефрологам, ендокринологам, сімейним лікарям, терапевтам.

### **Шановні колеги!**

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з матеріалом «**Резюме керівництва NGC (2016): канагліфлозин, дапагліфлозин і емпагліфлозин як монотерапія для лікування цукрового діабету 2-го типу**», що надрукований на с. 36 цього номера журналу.

## Питання до симпозиуму № 219 «Інгібітори SGLT-2 (натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2) у лікуванні цукрового діабету 2-го типу й діабетичної нефропатії»

**1. Які групи гіпоглікемічних препаратів використовують при діабетичній хворобі нирок?**

- А. Сульфонілсечовини.
- Б. Тіазолідиндіони.
- В. Інгібітори дипептидилпептидази-4.
- Г. Інгібітори SGLT-2.
- Д. Глітазони.
- Е. Інсулін.
- Є. Інкретини.
- Ж. Усі перераховані.

**2. Які препарати можна використовувати при ХХН 5-го ступеня на тлі діабетичної нефропатії?**

- А. Інсулін.
- Б. Піоглітазон.
- В. Гліквідон.

- Г. Лінагліптин.
- Д. Усі перераховані.

**3. Які препарати належать до інгібіторів SGLT-2 (натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2)?**

- А. Канагліфлозин.
- Б. Дапагліфлозин.
- В. Емпагліфлозин.
- Г. Усі перераховані.
- Д. Усі відповіді неправильні.

**4. Середня доза дапагліфлозину на добу:**

- А. 1 мг.
- Б. 5 мг.
- В. 10 мг.

- Г. 20 мг.  
Д. Усі відповіді неправильні.

**5. Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки дапагліфлозин рекомендується в початковій дозі:**

- А. 1 мг.  
Б. 5 мг.  
В. 10 мг.  
Г. 20 мг.  
Д. Усі відповіді неправильні.

**6. Дапагліфлозин не рекомендується для застосування пацієнтам з порушеннями ниркової функції при розрахованій швидкості клубочкової фільтрації:**

- А. < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.  
Б. < 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.  
В. < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.  
Г. < 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.  
Д. Усі відповіді неправильні.

**7. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу:**

А. Для монотерапії та додаткової комбінованої терапії в поєднанні з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами, включаючи інсулін.

Б. Для комбінованої в поєднанні з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами, за винятком інсуліну.

- В. Лише для монотерапії.  
Г. Лише для комбінованої терапії.  
Д. Усі відповіді неправильні.

**8. Існує попередження про ризик гострого пошкодження нирок при лікуванні діабету 2-го типу такими препаратами:**

- А. Лише канагліфлозин.  
Б. Лише дапагліфлозин.  
В. Канагліфлозин і дапагліфлозин.  
Г. Лише емпагліфлозин.  
Д. Усі перераховані.  
Е. Усі відповіді неправильні.

**9. Канагліфлозин, дапагліфлозин і емпагліфлозин як монотерапія рекомендовані як опції вибору для лікування діабету 2-го типу в дорослих:**

А. Яким протипоказаний метформін або які його не переносять і коли дієта та фізичні вправи поодиночці не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

- Б. Коли неефективний інсулін.  
В. Завжди.  
Г. Усі відповіді правильні.  
Д. Усі відповіді неправильні.

**10. Дорослі, лікування яких канагліфлозином, дапагліфлозином або емпагліфлозином як моноте-**

**рапія було розпочато до отримання даних про можливий розвиток гострого ушкодження нирок:**

А. Можуть продовжувати лікування цим препаратом.

- Б. Повинні негайно відмінити цей препарат.  
В. Повинні додати до лікування інсулін.  
Г. Повинні додати до лікування метформін.  
Д. Усі відповіді неправильні.

**11. Якщо пацієнт має непереносимість препарату сульфонілсечовини, йому може бути призначений як монотерапія:**

- А. Піоглітазон.  
Б. Інгібітор дипептидилпептидази-4.  
В. Інгібітор SGLT-2.  
Г. Усі перераховані.  
Д. Усі відповіді неправильні.

**12. Канагліфлозин, дапагліфлозин і емпагліфлозин знижують глікований гемоглобін:**

- А. На 0,3 %.  
Б. 0,6–0,9 %.  
В. 1,2 %.  
Г. 4 %.  
Д. Усі відповіді неправильні.

**13. Коригування дози інгібітору SGLT-2 у зв'язку з віком пацієнта:**

- А. Потрібне після 45 років.  
Б. Потрібне після 65 років.  
В. Потрібне після 80 років.  
Г. Не потрібне.  
Д. Усі відповіді неправильні.

**14. Застосування інгібітору SGLT-2:**

А. Може збільшити діуретичний ефект тiazидних і петльових діуретиків, а також може збільшити ризик розвитку дегідратації та артеріальної гіпотензії.

Б. Не збільшує діуретичний ефект тiazидних і петльових діуретиків.

В. Не може призвести до зниження артеріального тиску.

- Г. Може призвести до гіперглікемії.  
Д. Усі відповіді неправильні.

**15. Метаболізм дапагліфлозину відбувається:**

А. В основному шляхом кон'югації з глюкуроном, опосередкованої УДФ-глюкуронілтрансферазою 1A9 (UGT1A9).

- Б. В основному СYP 450.  
В. Шляхом кон'югації з глюкуроном та СYP 450.  
Г. Усі відповіді правильні.  
Д. Усі відповіді неправильні.

Підготував проф. Д. Іванов ■

## GT-MEDICAL И КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ НМАПО ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

### Уважаемые коллеги!

Медицинский мир подобен кастам, в которых необходимая информация аккумулируется и распространяется среди профессиональных сообществ по отдельным специальностям и нозологическим единицам. Подобное разделение позволяет накапливать огромные массивы глубоко специфического материала, разобраться в котором подчас нелегко даже узкому специалисту. Но тяжелее всего приходится докторам широкого профиля, терапевтам и семейным врачам, которые ежедневно нуждаются в систематизации практической информации по различным направлениям.

Врачи первого и второго звена службы здравоохранения, а также рамки их компетентности определяют качество медицинской службы в стране в целом. На государственном уровне проблема последилового повышения квалификации решается циклами тематического усовершенствования, наибольший массив которых представлен в НМАПО имени П.Л. Шупика, выездными лекциями и ведением единого реестра медицинской документации.

Во всем мире быстро набирают популярность различные виды дистанционного обучения благодаря удобству и доступности, возможности расширить и углубить свои знания без отрыва от основных видов деятельности. При этом они не уступают по качеству и наполненности очным формам занятий.

В октябре 2016 года в Украине начал свою работу интернет-портал GT-Medical, основным направлением которого является дистанционная образовательная деятельность посредством сети Интернет: запись научно-практических конференций и лекций, организация и трансляция вебинаров ведущих специалистов. Цель проекта — объединить врачей терапевтического профиля, сократить дистанцию между ведущими специалистами и врачами первичного звена, создать максимально комфортные условия для само-

образования и повышения профессионального уровня врачей-терапевтов.

Организация GT-Medical собрала и продолжает расширять базу практических материалов по различным направлениям терапии и семейной медицины: клинические протоколы от украинских и всемирных организаций, калькуляторы, календарь медицинских событий, нормативные документы, регламентирующие прохождение предаттестационного цикла, списки периодических медицинских интернет-изданий и форумов.

Первой представленной на нашем YouTube-канале записью является научно-практическая конференция с международным участием, организованная кафедрой нефрологии и ПЗТ НМАПО «Клінічний випадок в нефрології». Запись конференции разбита на отдельные видеоролики с лекциями, прочитанными профессором Д.Д. Ивановым, профессором Е.А. Дядык, гостями конференции: профессором Франко Феррарио и главным нефрологом МЗ Республики Армения профессором А.А. Саркисяном, а также сотрудниками кафедры нефрологии и ПЗТ. В лекциях раскрыты причины и методы лечения хронической почечной недостаточности (ХПН) в детском возрасте, возможности почечно-заместительной терапии, приведены клинические случаи редких нефрологических заболеваний. Ведущими специалистами даны мастер-классы по фармакогенетическому лечению ХПН в зависимости от клинической ситуации и синдрома САКУТ.

Используйте справочную информацию на нашем сайте <http://gt-medical.com.ua>, следите за обновлениями на нашей страничке в Facebook <https://www.facebook.com/GTMbloknot/>, подписывайтесь на наш YouTube-канал! Пишите о том, что вам необходимо, на наш адрес [info@gt-medical.com.ua](mailto:info@gt-medical.com.ua), и мы выложим информацию на сайт в течение недели! Развивайтесь вместе с нами!

С уважением, проф. Д.Д. ИВАНОВ ■

## Пам'ятка для пацієнта

## ЛІКУВАЛЬНИЙ ВІДПОЧИНОК ПРИ ХВОРОБАХ НИРОК

Маємо на увазі санаторно-курортне лікування хворих нефрологічного профілю. Адже перебування у відповідному профільному санаторії не тільки сприяє поліпшенню стану здоров'я, а й надає можливість відволіктися від буденних клопотів і обов'язків, зарядитися позитивними емоціями, відпочити фізично та духовно, що добре впливає на перебіг захворювань, допомагає легше, з більшим терпінням переносити недугу та обнадіює щодо майбутнього незалежно від перебігу хвороби.

Вказівки й поради щодо вибору курорту завжди повинен давати лікар, впевнений у діагнозі патології, фазі захворювання (ремісія), оцінивши стан хворого, якому доведеться змінити місце перебування й перенести прийняті в санаторії лікувальні процедури. При цьому слід застерегти хворого, попередити його щодо необхідності дотримання санаторного режиму, уникнення надмірних розваг з порушенням дієти, вживання алкоголю.

Санаторно-курортному лікуванню підлягають хворі з хронічною хворобою нирок (ХХН) 1–3-ї стадії з уточненою нозологією: хронічний гломерулонефрит (ХГН), хронічні інфекції сечової системи обмінного генезу (сольові діатези, уратна нефропатія — подагрична нирка, діабетична нефропатія, метаболічний синдром, гепаторенальний синдром), стан після трансплантації нирки.

При ХГН слід брати до уваги не тільки фазу процесу (стійка ремісія), функціональний стан нирок, але й рівень артеріального тиску (АТ) (не вище від 160–170/90–100 мм рт.ст.). Після трансплантації нирки хворому можна рекомендувати санаторне лікування через 8–10 місяців після операції, якщо зберігається стабільний рівень азотемії, АТ, відсутня загроза відторгнення трансплантата.

Лікування хворих з імунозалежною патологією нирок проводиться на курортах у зоні аридного клімату (висока температура, низька вологість). У 70-х роках минулого століття нами обґрунтовано й підтверджено багаторічним досвідом ефек-

тивність лікування хворих цієї категорії в межах України на Південному березі Криму в зоні між Місхором і Гурфузом (Ялта) від травня до вересня включно. Будемо вірити, що ця місцевість для кліматотерапії українців закрита тимчасово. Покращувати перебіг ХГН, посттранспланційний стан може перебування протягом не менше місяця (бажано до двох) між травнем і вереснем у місцевостях Херсон — Генічеськ — Сиваш, Херсон — Запоріжжя — Генічеськ, де температура утримується на рівні 23–24 °С (до 39–40 °С) і відносна вологість знижується до 40 %.

Класично й традиційно найефективнішою кліматотерапією вважається в місцевостях напівпустель (Єгипет, Середня Азія — Байрам-Алі, Бухара).

У Європі (Німеччина, Болгарія, Чехія) хворих цієї категорії, у тому числі з хронічною нирковою недостатністю, лікують на бальнеопитних курортах із застосуванням фізіотерапевтичних процедур, лікувальної фізкультури тощо. У санаторіях наявна апаратура для гемодіалізу, тому санаторне лікування доступне тут і хворим із 5-ю стадією ХХН.

Завдяки впливу кліматичних умов відбувається покращення самопочуття хворих, лабораторних показників активності захворювання: зменшення периферійного опору, протизапальний, спазмолітичний ефект, збільшення черезшкірної перспірації, імунокорекція.

Хворим з інфекцією сечової системи (хронічний пієлонефрит, цистит тощо), нефропатіями обмінного, токсичного генезу рекомендується лікування на бальнеопитних курортах з призначенням вживання слабомінералізованих вод, що сприяють підвищенню діурезу, зміні реакції сечі, покращанню обмінних процесів в організмі. Патологічний процес у хворого повинен бути у фазі ремісії, має бути збережена уродинаміка в сечовивідних шляхах. Порушення її при вживанні вод низької мінералізації у зв'язку з підвищенням виділення сечі може призвести до формування гідронефрозу або його збільшення, якщо він уже є. У разі поєднання інфекції сечової системи із

сечокам'яною хворобою рішення про санаторне лікування приймає уролог.

Залежно від загального стану хворого, його бажання та згоди лікування на бальнеопитних курортах можна рекомендувати в усі пори року.

Дія мінеральних вод зумовлена впливом на процеси адсорбції з кишечника, реакцію кишкового вмісту й сечі, процеси кристалізації. Під впливом мінеральних вод підвищується клубочкова фільтрація, знижується каналцева реабсорбція (збільшення діурезу), збільшується салурез. Кількість і режим прийому мінеральної води рекомендує лікар санаторію.

Вибір бальнеопитних курортів України широкий: Закарпаття (води «Поляна Квасова», «Поляна Купіль», «Лужанська», «Калечинська»), Харківщина («Березовська»), Прикарпаття («Моршинська», «Нафтуся»), Поділля (санаторій

«Сатанів»). Найпопулярніша «Нафтуся» (Трускавець), яка, викликаючи збільшення діурезу, сприяє активації екскреторної й депураційної функції нирок, бактерицидної функції нейтрофілів, редукції дисбактеріозу товстого кишечника, зменшенню лейкоцитурії та нейроендокринних проявів стресу (Лукович Ю.С. і співавт., 2015).

Санаторно-курортне лікування в Україні слід поєднувати з популярним і поширеним в Європі так званим медичним туризмом. Організація його із збереженням лікувального ефекту сприяє урізноманітненню відпочинку, збагаченню знань та позитивних емоцій. Це стосується й можливостей розвитку та поширення санаторно-курортного лікування захворювань сечової системи.

**Підготував Л.А. ПИРІГ, акад. НАМН України ■**

**Редакційна рада журналу «Нирки» висловлює щирю подяку спеціалістам, які рецензували оригінальні статті, надіслані до нашого журналу протягом 2016 року.**

**«Нирки» № 1(15), 2016**

**Пиріг Л.А.** — академік НАМН України, член-кор. НАН України, професор, НМАПО імені П.Л. Шупика.

**Clemens Unger** — Prof. Dr., Zentrum für Krebsmedizin, Freiburg.

**Мойсеєнко В.О.** — професор, НМУ ім. О.О. Богомольця.

**Ковалевська Л.А.** — професор, ОНМУ.

**«Нирки» № 2(16), 2016**

**Корж О.М.** — д.м.н., професор, завідувач кафедри загальної практики — сімейної медицини ХМАПО.

**Пасєчніков С.П.** — д.м.н., професор, завідувач відділення ДУ «Інститут урології НАМН України».

**Дядик О.І.** — д.м.н., професор, завідувач кафедри загальної практики — сімейної медицини.

**Пиріг Л.А.** — академік НАМН України, член-кор. НАН України, професор, НМАПО імені П.Л. Шупика.

**Шуцько Є.Є.** — д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика.

**Кучма І.Л.** — завідувач відділення нефрології та діалізу Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

**Іванов Д.Д.** — д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика.

**Кушніренко С.В.** — к.м.н., доцент, декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика.

**Багдасарова І.В.** — д.м.н., професор, керівник відділу дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

**Маменко М.Є.** — д.м.н., професор кафедри педіатрії НМАПО ім. П.Л. Шупика.

**«Нирки» № 3(17), 2016**

**Дядик О.І.** — завідувач кафедри загальної практики — сімейної медицини ДонМУ, д.м.н., професор.

**Таран О.І.** — доцент кафедри нефрології і НЗТ НМАПО ім. П.Л. Шупика, к.м.н.

**Пиріг Л.А.** — академік НАМН України, член-кор. НАН України, професор, НМАПО імені П.Л. Шупика.

**Лізогуб В.Г.** — завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4 НМУ імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор.

**Нетяженко В.З.** — завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, головний терапевт МОЗ України, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор.

**«Нирки» № 4(18), 2016**

**Шуцько Є.Є.** — завідувача кафедрою неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, заслужений діяч науки і техніки України, д.м.н., професор.

**Нечитайло Ю.М.** — завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професор.

**Іванов Д.Д.** — завідувач кафедри нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор.

**Яременко О.Б.** — завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор.

## ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

### Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

#### 1. РУКОПИС

**1.1. Формат тексту.** Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** на чертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

**1.2. Обсяг тексту рукопису,** включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

**1.3. Мова публікації.** До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

**1.4. Відправка рукопису.** До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції [medredactor@i.ua](mailto:medredactor@i.ua) (у темі листа **обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю**) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі \*JPG або \*TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна па-

літра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

**Супровідна документація.** До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

#### 2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПISУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

**2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:**

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

**2.2. Резюме (Abstract)** оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 тисяч знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновки» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (вклю-

чає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно випливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

**2.3. Ключові слова (Keywords).** Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

**2.4. Текст статті.** Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

**Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://childhealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).**

**2.5. Додаткова інформація** вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

**2.6. Пристатейний список літератури.** Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://childhealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

**Загальні рекомендації.** Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі

з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

**1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України** оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

**2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).** Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

**Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.**

### 3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarism.org/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advegorplagiat. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату. Текстова схожість в обсязі понад 20 % вважається непринятною.

**Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.**

Матеріали для публікацій надсилати на електронну адресу редакції:

[medredactor@i.ua](mailto:medredactor@i.ua)

(у темі листа обов'язкова назва періодичного видання — журнал «Почки») ■

**Если вы хотите приобрести одну из книг наложенным платежом, вам нужно позвонить к нам в интернет-магазин и сделать заказ:  
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.**

**Книги можно приобрести в фирменном магазине медицинской литературы «БУКВАМЕД»:**

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

**Подробнее о книгах на сайте [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)**

<b>ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА</b>		
<b>ЛО1006</b>	Автоматизированные анализы крови и мочи. Справочник / В.И. Сидельникова. — 56 с.	<b>25,00</b>
<b>ЛО1065</b>	Алгоритм лабораторной диагностики острого лейкоза / И.И.Матвеева. — 56 с.	<b>224,00</b>
<b>ЛО1026</b>	Анализы говорят о вашем здоровье (5-е изд.) / Т.Ф. Цынко. — 224 с.	<b>43,00</b>
<b>ЛО1033</b>	Анализы крови и мочи (5-е изд., исправ.) / Л.А. Данилова. — 128 с.	<b>34,00</b>
<b>ЛО1003</b>	Анализы крови и мочи (клиническое задание) / Г.И. Козинец. — 104 с.	<b>30,00</b>
<b>ЛО1011</b>	Анализы крови и мочи. Клиническое значение (2-е изд., доп. и пер.) / Г.И. Козинец.	<b>86,00</b>
<b>ЛО1030</b>	Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н. Гильмияровой. — 312 с.	<b>182,00</b>
<b>ЛО1043</b>	Биохимические анализы в клинике / Лифшиц В.М. — 216 с.	<b>70,00</b>
<b>ЛО1013</b>	Биохимические показатели в клинике внутренних болезней / Ф.И. Комаров.	<b>45,00</b>
<b>ЛО1012</b>	Биохимическое обследование в клинической практике / М.О. Егорова.	<b>92,00</b>
<b>ЛО1007</b>	Внелабораторная экспресс-диагностика / В.И. Сидельникова. — 80 с.	<b>38,00</b>
<b>ЛО1066</b>	Гематологические методы исследования. Клиническое значение показателей крови / В.Н.Блиндарь. — 96 с.	<b>264,00</b>
<b>ЛО1050</b>	Группы крови человека. Руководство по иммуносерологии / Донсков С.И., Мороков В.А. — 1016 с.	<b>297,00</b>
<b>ЛО1027</b>	Диагностика заболеваний по анализам крови и мочи (8-е изд., перераб. и доп.) / Автор-составитель Т.Ф. Цынко. — 160 с.	<b>44,00</b>
<b>ЛО1028</b>	Диагностика по основным показателям лабораторных исследований / В.К. Земцов. — 192 с.	<b>48,00</b>
<b>ЛО1053</b>	Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / Камышников В.С. — 96 с.	<b>36,00</b>
<b>ЛО1002</b>	Клиническая интерпретация лабораторных исследований. — 384 с.	<b>83,00</b>
<b>ЛО1046</b>	Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. В 2 томах. Том 1. / Под ред. В.В. Долгова. — 928 с.	<b>1114,00</b>
<b>ЛО1047</b>	Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. В 2 томах. Том 2. / Под ред. В.В. Долгова. — 808 с.	<b>1114,00</b>
<b>ЛО1035</b>	Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / Кишкун А.А. — 976 с.	<b>840,00</b>
<b>ЛО1016</b>	Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: справочное пособие (2-е изд.) / В.С. Камышников. — 320 с.	<b>90,00</b>
<b>ЛО1040</b>	Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока (2-е изд.) / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 376 с.	<b>371,00</b>
<b>ЛО1042</b>	Клінічна лабораторна діагностика: Навч. посіб. для мед. ВНЗ IV р.а. Рекомендовано МОЗ / За ред. Б.Д. Луцика. — 288 с.	<b>112,00</b>
<b>ЛО1025</b>	Клінічні лабораторні дослідження: Підруч. для мед. ВНЗ I-III рів. акред. Затверджено МОЗ / Т.І. Бойко. — 352 с.	<b>94,00</b>
<b>ЛО1055</b>	Лабораторная диагностика бактериального вагиноза. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 28 с.	<b>36,00</b>
<b>ЛО1017</b>	Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций / Г.А. Дмитриев. — 332 с.	<b>336,00</b>

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)

<b>ЛО1056</b>	Лабораторная диагностика генитальной герпесвирусной инфекции. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 32 с.	<b>35,00</b>
<b>ЛО1057</b>	Лабораторная диагностика инфекции, вызванной <i>Mycoplasma genitalium</i> . Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 36 с.	<b>35,00</b>
<b>ЛО1063</b>	Лабораторная диагностика инфекционных болезней / Покровский В.И.	<b>453,00</b>
<b>ЛО1048</b>	Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца / В.С. Камышников, Л.И. Алехнович, А.Т. Кузьменко. — 152 с.	<b>236,00</b>
<b>ЛО1041</b>	Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов, Л.В. Натрус, П.А. Черновол. — 136 с.	<b>100,00</b>
<b>ЛО1058</b>	Лабораторная диагностика урогенитального трихомониаза. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 36 с.	<b>33,00</b>
<b>ЛО1059</b>	Лабораторная диагностика урогенитальной хламидийной инфекции. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 56 с.	<b>33,00</b>
<b>ЛО1029</b>	Лабораторные методы диагностики: учеб.пособие / Автор-составитель Я.М. Вахрушев, Е.Ю. Шкатава. — 96 с.	<b>25,00</b>
<b>ЛО1004</b>	Лабораторные методы исследования. Диагностическое значение: Учебное пособие, гриф УМО / В.Р. Вебер. — 496 с.	<b>209,00</b>
<b>ЛО1008</b>	Лабораторные тесты у здоровых людей. Референтные пределы / В.М. Лифшиц. — 128 с.	<b>25,00</b>
<b>ЛО1036</b>	Лабораторный справочник СИНЭВО / Под ред. О.В. Небыльцовой. — 420 с.	<b>240,00</b>
<b>ЛО1037</b>	Ликвор. Лабораторные тесты / Сидельникова В.И. — 64 с.	<b>31,00</b>
<b>ЛО1009</b>	Медицинские лабораторные анализы. Справочник (4-е изд.) / В.М. Лифшиц. — 184 с.	<b>150,00</b>
<b>ЛО1049</b>	Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 томах. Том 1 / Алексеев В.В. и др. — 472 с.	<b>632,00</b>
<b>ЛО1052</b>	Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 томах. Том 2 / Алексеев В.В. и др. — 793 с.	<b>990,00</b>
<b>ЛО1005</b>	Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты. Руководство по лабораторной диагностике / И.С. Королева. — 112 с.	<b>58,00</b>
<b>ЛО1018</b>	Методы клинических лабораторных исследований (4-е изд.) / В.С. Камышников. — 752 с.	<b>358,00</b>
<b>ЛО1060</b>	Микроскопические исследования в диагностике урогенитальных инфекций. Рекомендации для врачей-лаборантов / А.М.Савичева. — 68 с.	<b>40,00</b>
<b>ЛО1032</b>	Мочеполовой трихомониаз (клинико-лабораторное обследование и ведение пациентов) / Г.А. Дмитриев, Н.И. Сюч. — 128 с.	<b>139,00</b>
<b>ЛО1019</b>	О чем говорят медицинские анализы: Справочное пособие (3-е изд.) / В.С. Камышников. — 224 с.	<b>67,00</b>
<b>ЛО1020</b>	Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований (2-е изд.) / Вялов С.С. — 176 с.	<b>97,00</b>
<b>ЛО1023</b>	Основы клинической цитологической диагностики: учебное пособие / И.П. Шабалова, Н.Ю. Полонская. — 136 с.	<b>128,00</b>
<b>ЛО1054</b>	Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство / Под ред. П.Г. Малькова, Г.А. Франка. — 108 с.	<b>228,00</b>
<b>ЛО1021</b>	Оценка результатов клинических анализов крови и мочи / Ю.Я. Лея.	<b>29,00</b>
<b>ЛО1061</b>	Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации / А.М.Савичева. — 60 с.	<b>35,00</b>
<b>ЛО1034</b>	Правила чтения биохимического анализа: Руководство для врача / И.М. Рослый, М.Г. Водолажская. — 96 с.	<b>142,00</b>
<b>ЛО1062</b>	Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта / Домейка Марюс. — 288 с.	<b>138,00</b>
<b>ЛО1024</b>	Руководство по лабораторным методам диагностики / Кишкун А.А. — 756 с.	<b>1260,00</b>
<b>ЛО1045</b>	Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией / Кишкун А.А. — 704 с.	<b>545,00</b>
<b>ЛО1038</b>	Справочник по диагностическим тестам / Николь Д. — 560 с.	<b>446,00</b>
<b>ЛО1031</b>	Стрептококки: общая характеристика и методы лабораторной диагностики / Н.И. Брико, Л.А. Ряпис, А.С.Ещина, Н.Ф.Дмитриева. — 196 с.	<b>123,00</b>
<b>ЛО1044</b>	Техника лабораторных работ в медицинской практике / Камышников В.С. — 336 с.	<b>178,00</b>
<b>МЕДСЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО</b>		
<b>МО2046</b>	Fundamentals of nursing: manual for the second and third year English-medium students / A. Butyrsky. — 208 с.	<b>70,00</b>
<b>МО2032</b>	Асептика и антисептика: учебное пособие / Ю.С. Винник и др. — 128 с.	<b>25,00</b>
<b>МО2019</b>	Главная (старшая) медицинская сестра: сборник нормативных документов. — 496 с.	<b>84,00</b>
<b>МО2027</b>	Громадське здоров'я і громадське медсестринство: Підруч. для мед. ВНЗ I–III рів. акред. / За ред. Є.Я. Скларова, М.Б. Шегедин. — 224 с.	<b>48,00</b>

**Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД  
на сайте: [www.bookvamed.com.ua](http://www.bookvamed.com.ua)**

## ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Мы планируем дальнейшее освещение разносторонней информации на страницах журнала «Почки» при вашем непосредственном участии. Чтобы журнал был более полезным, профессиональным, интересным и касался различных вопросов кардиологии и смежных дисциплин, просим заполнить предлагаемую анкету и отправить в редакцию по адресу: 04107, г. Киев, а/я 74, редакция журнала «Почки». Тел./факс: +380(44)223-27-42. E-mail: medredactor@i.ua. Постараемся учесть все ваши предложения, замечания и пожелания.

**ПОЧКИ**  
НИРКИ

№ 4 (18), 2016

### АНКЕТА ЧИТАТЕЛЯ

1. Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

должность \_\_\_\_\_

квалификационная категория \_\_\_\_\_ стаж работы \_\_\_\_\_

ученая степень \_\_\_\_\_

2. Укажите номера страниц (или названия материалов), заинтересовавших Вас в этом номере \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3. Укажите номера страниц (или названия материалов), не интересных, по Вашему мнению \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

4. Ваша оценка этого номера по пятибалльной шкале  
(1 — совсем не понравилось, а 5 — очень понравилось)

1

2

3

4

5

5. О чем бы Вам хотелось прочитать в следующих номерах, какие новые рубрики Вы хотели бы видеть?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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



МІЖНАРОДНИЙ  
СТОМАТОЛОГІЧНИЙ  
КОНГРЕС



За підтримки:  
Президента України



Кабінету Міністрів  
України



Офіційна підтримка:  
Міністерства охорони  
здоров'я України



Київської міської  
державної адміністрації



Під патронатом:  
Комітету Верховної Ради України  
з питань охорони здоров'я



Національна академія  
медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

**MEDICAEXPO**

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

**DENTALEXPO**

МІЖНАРОДНА  
СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА



**PHARMAEXPO**

МІЖНАРОДНА  
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ  
ТА СТОМАТОЛОГІЇ, 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:

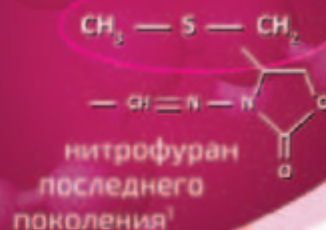
+380 (44) 206-10-99

@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

# МАКМИРОР

нифуратель, табл. 200 мг



## АБСОЛЮТНАЯ УВЕРЕННОСТЬ В ПОБЕДЕ НАД ЦИСТИТИТОМ!<sup>2</sup>

- Быстрейшее купирование клинических симптомов цистита<sup>3</sup>
- Профилактика рецидивов<sup>4</sup>
- Восстановление биоценоза кишечника<sup>5</sup>

6-9  
лет

9-12  
лет

12 лет и  
взрослые



**Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР таблетки, покрытые оболочкой.** Р/С № UA/5045/01/01, приказ МЗ Украины № 128 от 23.02.2012 г. **Состав:** 1 таблетка содержит нифурателя 200 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания:** ульцероинфекционные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, трипаносомами, трибланиями, дреконидами, хламидиями, трибланиями рода *Sarcididae*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пелвиофит, пиелит). **Противопоказания:** известная индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** **Ульцероинфекционные инфекции.** Взрослым: 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения пиелитов и их рецидивов при возможности. Для местного лечения цистита 1 таблетка Макмирор вводится в мочеиспускательный канал 4-5 раз в сутки. **Инфекции мочеполовой системы.** Взрослым: 1 таблетка 3-4 раза в сутки после еды. **Профилактика рецидивов.** Взрослым: 1 таблетка 1 раз в сутки. **Дети:** от 6 лет и старше: рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать препарат после еды. Длительность лечения составляет в среднем 10 дней. **Инфекции мочеполовой системы.** Взрослым: рекомендуемая 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:** рекомендуемая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать после еды. Курс лечения Макмирор при необходимости можно применять для продолжения курса лечения или повторного цикла лечения инфекций мочеполовой системы. **Побочные реакции.** Нарушения со стороны пищеварительного тракта: редко (< 1/10 000): тошнота, горечь во рту, диарея; очень редко (< 1/10 000): рвота, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: Возможные аллергические реакции: очень редко (< 1/10 000): высыпания на коже, крапивница, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: периферические нейропатии. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Действующим веществом Макмирора является производное нитрофурана – нифуратель. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также доказана антитрипанозная и противопригельная активность. Нифуратель является противобактериальным средством для грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий. Нифуратель не действует на *Legionella* spp. Нифуратель не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. **Фармакокинетика.** Нифуратель быстро метаболизируется практически во всех тканях организма. Период полураспада составляет 2,75 ± 0,80 часа. Приблизительно 0,5 % нифурателя выводится с мочой в неизмененном виде. Основная часть выводится в виде метаболитов. Нифуратель не выводится во внутримочевичной циркуляции. Для получения детальной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. Информации для специалистов: зарегистрировано и распространено во время регистрации, конференции, симпозиумов и других научных мероприятий по медицинской тематике.

1. Dubini E. *Antimicrobial activity of Nifuratel* // *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 12: 545-1985. 2. Chert J. *The treatment of urinary infection with Nifuratel* // *J Fam Medical*, 23(4): 1978. 3. *Nifuratel in urinary tract infections* // *British Medical Journal* and *Department of Urinary Infections*, 1972. 4. *Nifuratel in chronic urinary infections*. Payne J.R. et al., The Mansfield Group of Hospitals Nottinghamshire (UK), Genitral and Urology World, 7 (1981) 1972; 107: 112-116. 5. Коваленко С.В., Сердюк О.А. Эффективность применения нифурателя при лечении дисбактериоза у детей // *Вопросы практической педиатрии*, 2006. Том 1, № 4. 6. Инструкция для медицинского назначения препарата Макмирор, зарегистрировано Национальным Министерством охраны здоровья Украины № 128 от 23.02.2012 г. Р/С № UA/5045/01/01.



Информация о лекарственных средствах. Информация для специалистов: информация предназначена для использования в профессиональной деятельности.

Производитель лекарственного средства:  
Долгострой Фармацевтический С.р.л. Виа Виллатурна, 46 - Кавалета Дор Сестима -  
200609 Роччадина (МН) - Италия

**Dileo**  
**FARMA**  
04119, г. Капи,  
ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404  
Тел.: (044) 538-01-26  
Факс: (044) 538-01-27