

Том 6, № 1, 2017

ПОЧКИ. НИРКИ. KIDNEYS

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

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ

НИРКИ KIDNEYS

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

www.mif-ua.com

Том 6, № 1, 2017



*Нет предела познанию,
совершенствуйся!*

Регулятор метаболічних процесів*



Метакартин

L-carnitine

Метакартин використовується як супровідна терапія для пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі, з метою корекції вторинної карнітинової недостатності (ВКН)

ВКН слід запідозрити у пацієнтів, яким проводять гемодіаліз, якщо наявні

- сильні персистувальні спазми у м'язах та гіпотензивні епізоди під час проведення діалізу;
- енергетичний дефіцит, що має значний негативний вплив на якість життя;
- м'язова слабкість та/або міопатія;
- кардіопатія;
- анемія, що не відповідає на лікування еритропоетином або потребує високих доз еритропоєтину;
- втрата м'язової маси.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua

* **МЕТАКАРТИН.** **Склад:** діюча речовина: levocarnitine; 1 ампула (5 мл) розчину для ін'єкцій містить левокарнітину 1 г; 1 мл розчину для ін'єкцій містить левокарнітину 200 мг; допоміжні речовини: кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин. **Фармакотерапевтична група.** Амінокислоти та їх похідні. Левокарнітин. Код АТХ A16A A01. **Показання.** Первинна та вторинна карнітинова недостатність у дорослих і дітей, у т.ч. новонароджених та немовлят. Вторинна карнітинова недостатність у пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз. **Протипоказання.** Печерність до компонентів препарату. **Особливості застосування.** Левокарнітин покращує засвоєння глюкози, тому застосування Метакартину у пацієнтів із цукровою діабетом, що отримують лікування цукрознижувальними препаратами, може призвести до гіпоглікемії. Рівень глюкози в плазмі крові у таких випадках необхідно регулярно контролювати для своєчасної корекції терапії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно повільно протягом 2-3 хв. **Безпечність – літсиринковий період.** Після початкового курсу внутрішньовенного введення левокарнітину застосовують підшкірною дозою – 1 г препарату на добу перорально. У день діалізу Метакартин застосовують внутрішньовенно у дозі 1 г одразу після завершення чергового сеансу діалізу. Препарат застосовують у дітей з першого дня життя, в тому числі в недоноджених. **Побічні реакції.** Побічні шлунково-кишкові розлади спостерігались при тривалому прийомі перорального левокарнітину, включаючи швидкотемпну нудоту та блювання, біль у животі та діарею. Зниження дози часто зменшує або усуває шлунково-кишкові симптоми. Необхідно ретельно контролювати переносимість препаратом першого тижня прийому та після будь-якого збільшення дози. Внутрішньовенне застосування Метакартину зазвичай переноситься добре. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Medar Ілч Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявка.** УОРТД МЕДИЦИН ІЛЧ САН. ВЕ ТУРК. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1225 від 10.11.2016 р. Реєстраційне посвідчення № UA15330/01/01.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

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

Том 6, № 1, 2017

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних Index Copernicus International, Ulrichsweb Global Serials Directory, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), WorldCat, PИHЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», Academic Resource Index (Research Bible), «КіберЛенінка», НБУ ім. В.І. Вернадського, CrossRef, Universal Impact Factor, General Impact Factor, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE)



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

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
Курпрієнко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

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

Українською, російською та англійською мовами
Реєстраційне свідоцтво КВ № 20596-10396ПР.
Видано Державною реєстраційною службою України
24.02.2014 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Наказ МОН України від 12.05.2015 р. № 528.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НМАПО
імені П.Л. Шупика від 15.02.2017 р., протокол № 2

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 13,71.
Зам. 2017-kidneys-19. Тираж 10 000 прим.

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

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

Друк: ТОВ «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)
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.

ПОЧКИ
НИРКИ KIDNEYS

Pochki

Kidneys

Multidisciplinary Specialized Reviewed
Practical Scientific Journal

Volume 6, № 1, 2017

DOI: 10.22141/2307-1257.6.1.2017

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

Subscription index 68277 (in Ukraine)



Co-founders:
Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
Ivanov D.D.
Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director
Managing Editor

Zaslavsky O. Yu.
Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses

Subscription department:

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

Advertising and Drug Promotion Department:

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

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 20596-10396ПР.
Issued by State Registration Service of Ukraine
24/02/2014.

The journal is entered into the list of specific scientific publishings
of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis.
Order of Ministry of Health of Ukraine dated 12/05/2015, № 528.

Recommended for publication and circulation via the Internet
on the resolution of Scientific Council of Shupyk
National Medical Academy of Postgraduate
Education dated 15/05/2017, Protocol № 5

Folio 60x84/8. Printer's sheet 13.71.
Order 2017-kidneys-19. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel./fax: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Kidneys Journal)
www.mif-ua.com
http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Registered address: Leninskyi av., 25/126, Donetsk, 83102
Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Dmytro D. Ivanov

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv)
Diadyk O.I. (Donetsk)
Zharinov O.Y. (Kyiv)
Korzh O.M. (Kharkiv)
Mankovskyi B.M. (Kyiv)
Mintser O.P. (Kyiv)
Netyazhenko V.Z. (Kyiv)
Odynets Yu.V. (Kharkiv)
Pasechnikov S.P. (Kyiv)

Editorial Council

Antypkin Yu.H. (Kyiv)
Vozianov S.O. (Kyiv)
Voronenko Yu.V. (Kyiv)
Kovalenko V.M. (Kyiv)
Nykonenko O.S. (Zaporizhzhia)
Tronko M.D. (Kyiv)
Pyrig L.A. (Kyiv)
Cannata-Andia Jorge B. (Spain)
Rostaing L. (France)
Tsakiris D. (Greece)
Unger C. (Germany)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education, 2017
© Ivanov D.D., 2017
© Zaslavsky O.Yu., 2017

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора7

Офіційна інформація

Вниманию авторов! Как повысить цитирование ваших работ: фокус на ORCID8

Розширюйте професійні горизонти на заходах VI Міжнародного медичного конгресу!..... 103

Запрошені статті

Мельник А.А.
Кардиоренальный синдром:
диагностика и лечение 10

Тема номеру

Кундин В.Ю., Поспелов С.В.
Возможности и преимущества радионуклидной визуализации (сцинтиграфии) в оценке анатомо-топографического и функционального состояния почек при врожденных аномалиях25

Погляд на проблему

Острый неосложненный цистит: комплексная фитотерапия позволит отказаться от антибиотиков37

Иванова М., Дядык Е., Смит Э., Санторелли Л., Стелла М., Галли М., Кинелло К., Маньи Ф.
Протеомика и масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией как современный диагностический инструмент при заболеваниях почек40*Иванов Д.Д.*
Коли починати використовувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину при діабетичній хворобі нирок?46

На допомогу практикуючому лікарю

Чистик Т.В.
Коррекция вторичной карнитиновой недостаточности у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе: фокус на левокарнитин51*Домбровский Я.А., Иванов Д.Д., Герасимчук В.О.*
Ципрофлоксацин в терапии инфекций мочевыводящих путей.....59

Оригінальні статті

Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Бевзенко Т.Б., Ермолаева М.В., Дядык Е.А., Яковленко В.В.
Изменения эндотелия сосудов почек и показатели эндотелиальной васкулярной дисфункции при системных аутоиммунных ревматических болезнях63

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief7

Official Information

To the Attention of the Authors! How to Improve the Citation of Your Works: Focus on ORCID8

Expand Your Professional Horizons at the Events of VI International Medical Congress! 103

Guest Articles

O.O. Melnyk
Cardiorenal Syndrome:
Diagnosis and Treatment 10

Cover Story

V.Yu. Kundin, S.V. Pospelov
Capabilities and benefits of nuclear imagine (scintigraphy) for the assessment of anatomic and topographic and functional state of kidneys in congenital anomalies25

Looking at the Problem

Acute Uncomplicated Cystitis: Combination Phytotherapy Will Eliminate the Use of Antibiotics37

Mariia Ivanova, Olena Dyadyk, Andrew Smith, Lucia Santorelli, Martina Stella, Manuel Galli, Clizia Chinello, Fulvio Magni
Proteomics and Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry Imaging as a Modern Diagnostic Tool in Kidney Diseases.....40*D.D. Ivanov*
When Should We Start Using Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Diabetic Kidney Disease?46

To Help the Practitioner

T.V. Chystyk
Correction of Secondary Carnitine Deficiency in Patients Undergoing Chronic Hemodialysis: Focus on Levocarnitine51*Ya.O. Dombrovsky, D.D. Ivanov, V.O. Herasymchuk*
Ciprofloxacin in Urinary Tract Infection Treatment59

Original Articles

O.V. Syniachenko, Ye.D. Yehudina, T.B. Bevzenko, M.V. Yermolaieva, O.O. Diadyk, V.V. Yakovlenko
Changes in Renal Vascular Endothelium and Indicators of Endothelial Vascular Dysfunction in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases63

Настанови

Американская диабетическая ассоциация. Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете — 2017 (выдержки из рекомендаций ADA, 2017)	70
Гематологічні настанови. Модуль 6. Неонатологія та педіатрія	87

Лекції

<i>Таран О.І.</i> Резистентність до антибіотиків у нефрологічній практиці	89
---	----

Клінічне спостереження

<i>Кориченский А.Н.</i> Стеноз почечной артерии трансплантированной почки	94
Коментарий проф. Иванова Д.Д. к статье Кориченского А.Н. «Стеноз почечной артерии трансплантированной почки»	99
Коментарий проф. Дядык Е.А. к статье Кориченского А.Н. «Стеноз почечной артерии трансплантированной почки»	100

Післядипломна освіта

Симпозіум № 221 «Кардіоренальний синдром: діагностика й лікування»	104
Симпозіум № 222 «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті. Діабетична хвороба нирок — 2017»	106
Симпозіум № 223 «Анемія і хвороба нирок у дітей»	109

Для наших пацієнтів

Пам'ятка для пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням	111
--	-----

Подписка — 2017	35
Вимоги до оформлення статей	113
Медична книга	115

Guidelines

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2017	70
Patient blood management guidelines. Module 6. Neonatal and paediatrics	87

Lecture

<i>O.I. Taran</i> Antibiotic Resistance in Nephrological Practice	89
---	----

Clinical Observation

<i>O.M. Korychenskyi</i> Renal Artery Stenosis of the Transplanted Kidney	94
Comment of Prof. D.D. Ivanov on the article by O.M. Korychenskyi “Renal Artery Stenosis of the Transplanted Kidney”	99
Comment of Prof. O.O. Diadyk on the article by O.M. Korychenskyi “Renal Artery Stenosis of the Transplanted Kidney”	100

Postgraduate Education

Symposium № 221 “Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Treatment”	104
Symposium № 222 “Standards of Medical Care in Diabetes Mellitus. Diabetic Kidney Disease — 2017”	106
Symposium № 223 “Anemia and Kidney Disease in Children”	109

For Our Patients

Instructions for the Patients with Overweight and Obesity	111
--	-----

Subscription — 2017	35
Guidelines for Submitting Articles	113
Medical Book	115



Уважаемые коллеги!

Слоган этого номера: «Нет предела познанию, совершенствуйся!» Вот к нему притча.

В одной состоятельной семье рос мальчик. Однажды отец решил отвезти его в деревню, чтобы показать, насколько бедно могут жить люди. По замыслу отца, мальчик должен был увидеть своими глазами другую жизнь и научиться ценить то, что его окружает. Они отправились в очень бедную семью и провели в гостях день и ночь. А когда вернулись до-

мой, отец спросил у сына, понравилась ли ему эта поездка.

— Очень, — восхищенно ответил мальчик.

— Теперь ты знаешь, что есть и другая жизнь. Что же ты понял?

— У нас в саду есть бассейн, а у них недалеко от дома море, у которого не видно другого берега. Мы освещаем свой дом лампами, а им светят звезды. У нас веранда на заднем дворе, а у них — целый горизонт.

Отец глубоко задумался после такого ответа сына.

А ребенок добавил:

— Спасибо, папа, что ты показал мне другую жизнь!

**С уважением,
профессор Д. Иванов ■**



ORCID

Вниманию авторов! Как повысить цитирование ваших работ: фокус на ORCID

ORCID (Open Researcher and Contributor ID) — одна из широко используемых международных систем персональной идентификации авторов научных публикаций, при регистрации в которой ученому присваивается **ORCID ID** — уникальный код из 16 цифр. Это реестр уникальных идентификаторов ученых всего мира, который интегрирован во многие международные наукометрические базы данных, платформы для электронных журналов, различные системы идентификации и сбора, хранения и экспортирования метаданных о научной деятельности специалистов. Этот проект объединяет крупнейшие издательства, базы Web of Science, Scopus, CrossRef, архивы препринтов типа SSRN и прочих ведущих игроков на поле научной информации.

С помощью идентификаторов решается одна из важнейших проблем в оценке и управлении наукой — надежная связь автора и его произведений. Идентификаторы позволяют установить однозначное соответствие между автором и его результатами и активностью, которое невозможно установить по Ф.И.О. из-за проблем с однофамильцами, сменой фамилии при вступлении в брак, неполным указанием имен в публикациях, различными транслитерациями имен. Другими словами, ORCID ID дополняет фамилию и имя автора набором цифр.

Вместе с ORCID ID ученый получает уникальную учетную запись, в которой хранится список его публикаций, доступ к которым можно быстро предоставить работодателю или редакции научного журнала.

Научно-исследовательские учреждения, фонды, научные сообщества, библиотеки и каталоги с помощью ORCID ID автора могут быстро и точно получить актуальную информацию о его научной деятельности. Возможно, кто-либо из вас уже сталкивался с ситуацией, когда для получения гранта или для публикации статьи в зарубежном журнале требуется обязательно указать свой ORCID ID. В дальнейшем такой запрос от внешних организаций будет встречаться все чаще.

В связи с этим мы рекомендуем нашим авторам создать свой профиль в **ORCID**, который также будет указываться в виде активной ссылки в метаданных ваших статей на сайте журнала <http://kidneys.zaslavsky.com.ua/>

Регистрация в ORCID очень проста и занимает не более нескольких минут. Для этого нужно:

1. Перейти по ссылке <https://orcid.org/> В верхнем правом углу можно выбрать удобный для вас язык из предлагаемого списка (сайт имеет русскоязычную версию).

2. Кликнуть «Зарегистрироваться сейчас/Register now» либо перейти в раздел «Регистрация/For Researchers» и в появившемся ниже меню нажать на вкладку «Получить ORCID ID/Register for an ORCID ID».

3. Ввести основные данные, необходимые для регистрации учетной записи:

— имя/First name;

— фамилию/Last name. Имя и фамилия вводятся латиницей. Чтобы ваши работы не терялись в цифровом пространстве, очень важно всегда транслитерировать имя и фамилию одинаково для всех публикаций. Поэтому редакция журнала просит при подаче рукописи обязательно указывать правильное написание ваших данных латиницей;

— адрес электронной почты/Email;

— введите адрес электронной почты еще раз/Re-enter email. Email должен быть контактным и рабочим — таким, к которому вы имеете постоянный доступ и который часто проверяете. На него придет письмо о подтверждении регистрации;

— пароль/Password;

— подтвердите пароль/Confirm password.

4. Далее следует осуществить настройки приватности профиля (Default privacy for new research activities):

— публичный доступ/Public: информация будет доступна всем посетителям сайта ORCID;

— ограниченный доступ/Limited: информация будет доступна только указанным вами пользователям;

— приватный доступ/Private: информация будет доступна только вам. По умолчанию выбран пункт «Публичный доступ/Public». Рекомендуем не изменять этот пункт;

— вы можете поставить галочку в пункте «Получать уведомления об изменениях в моей записи ORCID/Send me notifications about changes to my ORCID Record». Рекомендуем это сделать, чтобы вы могли контролировать все изменения вашего профиля и получать информацию от ORCID.

5. Поставьте галочку в пункте «Я не робот/I'm not a robot».

6. Поставьте галочку в пункте «Я соглашаюсь с политикой конфиденциальности.../I consent to the privacy policy...». Вы не сможете зарегистрироваться в системе, если эта галочка не будет поставлена.

7. После заполнения всех полей нажмите на кнопку «Зарегистрироваться/Register».

8. Подтвердите ваш email: после завершения процедуры регистрации на адрес электронной почты, указанный вами, придет автоматическое письмо от ORCID. Подтвердите ваш адрес электронной почты нажатием на кнопку «Verify your email address» или переходом по указанной ссылке. В результате откроется ваша страница в ORCID.

9. Теперь на вашей странице можно добавить информацию о своем образовании, месте (местах) работы, городе, стране, отрасли науки, направлениях исследований и публикациях.

10. Чтобы добавить ваши публикации на страницу ORCID, в секции «Работы» выберите пункт «Добавить работы/Add works» и подпункт «Найти и связать/Search & Link». В открывшемся окне выберите и нажмите на название той базы данных, из которой вы

хотите импортировать свои публикации в ORCID, нажмите на «Разрешить». Далее выберите требуемые пункты и нажмите на кнопку подтверждения. Статьи, опубликованные в нашем журнале, можно добавить из базы CrossRef. Данные о ваших публикациях, имеющихся в Web of Science, вы можете импортировать через пункт «ResearcherID».

Чтобы добавить опубликованные работы, не входящие в перечень предлагаемых баз данных для импорта, во вкладке «Работы/Works» выберите пункт «Добавить работы/Add works» и подпункт «Связать вручную/Add manually». Заполните открывшуюся форму и нажмите «Добавить в список/Add to list». Обратите внимание на то, что заголовок работы следует вводить латиницей, а при желании можно добавить оригинальный заголовок, указав язык публикации.

Какие еще преимущества дает регистрация в ORCID?

— К ORCID можно привязать Scopus Author ID. Scopus Author ID (внутренний идентификатор автора в Scopus) присваивается автору автоматически при появлении первой его публикации в журнале, включенном в Scopus.

— К ORCID можно привязать ResearcherID. Идентификатор ResearcherID используется в Web of Science, подобно тому как ORCID используется в Scopus.

— Наличие публичного профиля в ORCID является важным фактором представленности автора в информационной среде мирового научного сообщества и, таким образом, косвенным фактором повышения цитируемости автора.

Инструкция с активными ссылками для прямого перехода по ним доступна на сайте <http://www.mif-ua.com> в разделе «Новости». ■

УДК 616.124-616.61

DOI: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93777

Мельник А.А.

Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», г. Киев, Украина

Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение

Резюме. В диагностике кардиоренального синдрома (КРС) находят широкое применение биологические маркеры, которые могут быть использованы для идентификации патофизиологической стадии КРС, оценки величины риска, прогноза и исхода, а также мониторинга эффективности лечения. Терапия КРС включает в себя назначение диуретиков, вазодилаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, нитратов и сердечных гликозидов. Одним из эффективных методов лечения КРС является применение методов заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром; биомаркеры КРС (кардиоспецифичные, кардиоренальные, гломерулярные, проксимальные, дистальные); лечение КРС (диуретики, вазодилаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нитраты, методы заместительной почечной терапии)

Кардиоренальный синдром (КРС) — это патологические взаимообусловленные состояния с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого органа. КРС включает различные острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка.

Почки, являясь органом, участвующим в важных метаболических процессах, регуляции гуморальной системы, процессах микроциркуляции, подвержены острым и хроническим воздействиям при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и влияют на формирование и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Почечная дисфункция ассоциирована с более высокой частотой рецидивов ишемии миокарда, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, серьезных геморрагических осложнений, острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и желудочков. Даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, одновременно

увеличивая частоту осложнений и риск смерти, и, наоборот, снижение сократительной функции миокарда отражается на работе почек самым негативным образом. Необходимость раннего выявления поражения почек при сердечно-сосудистой патологии для оценки риска, выработки стратегии и тактики ведения пациентов способствовала появлению вначале таких понятий, как «кардиоренальный анемический синдром» (2003 г.) и «кардиоренальный континуум» (2005 г.). Непосредственно термин «кардиоренальный» или «ренокардиальный синдром» появился лишь в последние годы. Это не просто синдром взаимного отягощения, это синдром, при котором разные исходные факторы патогенеза приводят к активации во многом общих механизмов прогрессии заболевания.

В сентябре 2008 г. в Венеции на согласительной конференции ADQI (Acute Dialysis Quality Initiation), которая собрала ключевых лидеров в области нефрологии, реаниматологии, кардиохирургии, консервативной кардиологии и эпидемиологии, был утвержден термин «кардиоренальный синдром» и предложена его классификация [1, 2].

© «Почки», 2017

© Издатель Заславский А.Ю., 2017

© «Kidneys», 2017

© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для корреспонденции: Мельник Александр Александрович, кандидат биологических наук, руководитель проекта, специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», г. Киев, Украина; e-mail: amelnik_@i.ua

For correspondence: Oleksandr Melnyk, Candidate of Biological Sciences, project manager, specialized medical center «Optima-pharm», Kyiv, Ukraine; e-mail: amelnik_@i.ua

В зависимости от патофизиологических и временных рамок развития кардиальной и почечной недостаточности КРС классифицируют с выделением 5 типов.

Классификация основных типов кардиоренального/ренокардиального синдромов в соответствии с ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative)

Тип 1. Острый КРС

Резкое снижение сердечной функции, ведущее к острой почечной недостаточности (ОПН).

Причины: острая сердечная недостаточность (ОСН), оперативные вмешательства на сердце, острый коронарный синдром (ОКС), контрастинодуцированная нефропатия после коронароангиографии [3–6].

Тип 2. Хронический КРС

Хроническая сердечная дисфункция, ведущая к хронической почечной недостаточности (ХПН). Причины: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, врожденные заболевания сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [7, 8].

Тип 3. Острый ренокардиальный синдром

Резкое снижение почечной функции, ведущее к развитию ОСН. Причины: острый отек легких при ОПН, аритмии, контрастинодуцированная нефропатия, ведущая к сердечной дисфункции [9].

Тип 4. Хронический ренокардиальный синдром

ХПН, ведущая к хронической сердечной дисфункции. Причины: гипертрофия миокарда левого желудочка при ХПН, кардиоваскулярная дисфунк-

ция при ХПН, аутосомно-доминантный поликистоз почек [10, 11].

Тип 5. Вторичный кардиоренальный синдром

Иные коморбидные состояния, ведущие к развитию сердечной и почечной дисфункции. Причины: сепсис, сахарный диабет, системная красная волчанка, саркоидоз, амилоидоз [12, 13].

Ранняя диагностика КРС позволяет своевременно начать необходимое лечение, предупредить развитие осложнений и снизить летальность, а иногда и предотвратить развитие тяжелой кардиоренальной патологии. В качестве точных, высоконадежных и специфических показателей поражения сердца и почек в настоящее время известны и охарактеризованы многочисленные биохимические маркеры, которые могут быть использованы для диагностики КРС (табл. 1).

Лечение КРС

Вопрос тактики лечения пациентов с одновременной дисфункцией почек и сердечно-сосудистой системы остается сложным. Это связано с тем, что подавляющее число проводимых исследований для установки алгоритма ведения пациентов с СН не учитывает вероятность параллельного поражения почек. Неоднородный характер течения заболевания у разных пациентов также препятствует разработке единой схемы терапии, гарантирующей ее успех. Терапия КРС включает в себя следующие мероприятия: назначение диуретиков, вазодилаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего

Таблица 1. Биохимические маркеры для диагностики КРС

№ п/п	Биомаркер	Биологические и патофизиологические свойства	Материал (сыворотка, плазма, моча); метод измерения	Характеристика
1	2	3	4	5
1. Кардиоспецифические биомаркеры				
1	Сердечный тропонин I (сTnI) [14–16, 43, 44]	Белок с молекулярной массой (м.м.) 26 кДа, являющийся ингибиторным компонентом тропонинового комплекса и контролирующей сокращение мышц. Подавляет взаимодействие между актином и миозином. Высвобождается в кровь после травмы миокарда (некроз и апоптоз)	Сыворотка; иммуноанализ	Высокоспецифичный для ОИМ. Очень чувствительный (предел обнаружения — 5 пг/мл), предиктивный, надежный маркер
2	Сердечный тропонин T (сTnT) [14–16, 42–44]	Белок с м.м. 39 кДа, присоединяющийся к тропомиозиновому комплексу и действующий как усилитель сигнала. Высвобождается в кровь при травме миокарда (некроз и апоптоз)	Сыворотка; иммуноанализ	Очень специфичный для ОИМ. Чувствительный, предиктивный, надежный маркер
3	Высокочувствительный тропонин T (hsTnT) [45]	Уровень hsTnT повышается у пациентов с ХПН вследствие инфаркта миокарда, ишемии, кардиального стресса, вентрикулярного фиброза, гипертрофии левого желудочка, воспаления, эндотелиальной дисфункции и других повреждений сердца	Сыворотка; иммуноанализ	Чувствительный и специфичный маркер у пациентов с ХПН при повреждении сердца. Набор для определения: Troponin T assay, 4-я генерация, предел обнаружения — 3 пг/мл

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
4	Галектин-3 [17–20, 46, 47]	Белок с м.м. 30 кДа. Является участником многих биологических процессов, таких как фиброз миокарда, эндогенное воспаление, рост и пролиферация клеток, апоптоз, является индуктором миграции макрофагов и др. В настоящее время обобщены последние достижения в области исследований галектина-3 с акцентом на роль в развитии сердечной недостаточности, прогрессировании фиброза предсердий, ремоделировании сердца	Плазма; иммуноанализ	При проведении клинических исследований было установлено, что экспрессия галектина-3 возрастает у пациентов с функцией выброса левого желудочка независимо от этиологии СН, что послужило поводом рассматривать плазменное содержание галектина-3 как маркер последней. Галектин-3 соотносится с тяжестью СН (чем выше функциональный класс, тем выше уровень галектина-3, тем более высокими являются показатели смертности)
5	Натрийуретический пептид В-типа (P-BNP) [21]	Секретируется желудочками сердца в ответ на чрезмерное растяжение кардиомиоцитов. Высвобождается у больных с ОСН	Сыворотка; иммуноанализ	Высокая чувствительность и специфичность
6	Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [15]	Секретируется при миокардиальном поражении	Сыворотка; иммуноанализ	Идентификация пациентов с коронарной недостаточностью. Направленный мониторинг и динамическое наблюдение в течение терапии пациентов с коронарной недостаточностью. Диагностика дисфункций левого желудочка. Оценка риска возникновения вторичного ОИМ. Независимый фактор риска внезапной смерти
7	Креатинкиназа МВ (СК-МВ) [22]	Изофермент креатинкиназы, высвобождается из поврежденного миокарда	Сыворотка; колометрический метод	Хороший биомаркер (AUC – ROC = 0,77)
8	Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (h-FABP) [22]	Цитозольный транспортный белок с м.м. 15 кДа, ответственный за транспорт жирных кислот и других липофильных веществ внутри клетки. При некрозе миокарда быстро попадает в кровь	Сыворотка; иммуноанализ	Преимущества h-FABP как маркера некроза клеток сердца: небольшая молекулярная масса и локализация в цитоплазме, т.е. раннее появление в кровяном русле больных, высокая концентрация в клетках сердца, наличие кардиоспецифичной изоформы <i>Примечание: недостаточно данных о прогностическом и диагностическом значении при ОКС.</i>
9	Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) (ST-2) [18, 48–51]	Новый маркер, использующийся для прогнозирования и стратификации риска развития СН, прогнозирования неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом СН, развития ССЗ в будущем, а также использующийся для мониторинга и подбора наиболее эффективной терапии больных с СН	Плазма; иммуноанализ	ST2 позволяет установить диагноз СН у больных еще на бессимптомной стадии заболевания. Используется при обследовании пациентов, обратившихся по поводу острой боли в груди, у пациентов с ОИМ и больных с терминальной стадией СН. ST2 имеет четкий cut-off, равный 35 нг/мл. ST2 — предиктор риска развития СН в популяции в целом
10	Дифференцирующий фактор роста 15 (GDF-15) [52]	Стрессовый белок с м.м. 62 кДа или трансформирующий фактор роста (также известный как ингибитор цитокина 1 макрофагов). Обладает защитным действием на коронарную артерию. Повышается при повреждении миокарда и фиброзе	Сыворотка; иммуноанализ	Хороший биомаркер (AUC – ROC = 0,804). Прогностический маркер при хроническом повреждении сердца и остром коронарном синдроме

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
2. Кардиоренальные биомаркеры				
1	β_2 -микроглобулин (β_2 -M) [23, 53, 54]	Белок с м.м. 11,8 кДа. Присутствует на поверхности ядросодержащих клеток в качестве легкой цепи антигена главного комплекса гистосовместимости — HLA	Моча, сыворотка; иммуноанализ, турбидиметрический метод	β_2 -M играет двойную роль: как маркер при повреждении сердца и почек. Уровень β_2 -M в крови возрастает при почечной недостаточности (снижении почечного клиренса). Определение β_2 -M в моче используют в качестве маркера поражения проксимальных канальцев почек. Увеличение уровня β_2 -M в моче отмечено при ренопаренхимных, врожденных нефропатиях, а также при хронической почечной недостаточности вследствие первичного поражения почек. Нарушения функций почечных канальцев при ХСН существенно усугубляются наличием первичной нефропатии. Существует сильная позитивная корреляция между уровнем β_2 -M и NT-proBNP
2	Тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-1) [23]	Является ингибитором деградации матрикса и экспрессируется при фиброзе. Отражает структурно-функциональные изменения предсердий	Плазма; иммуноанализ	Используется у больных ИБС с повышенным риском развития ишемического и/или постинфарктного ремоделирования сердца при манифестации ХСН. Состояние коллагенового матрикса TIMP-1 может рассматриваться как новый независимый прогностический маркер ишемической дисфункции миокарда, фиброза левого желудочка при ХСН. Отмечена сильная положительная корреляция между уровнями β_2 -M и TIMP-1 и тяжестью кардиоренального повреждения
3	Натрийуретический пептид С-типа (НУП С-типа) [24–26]	НУП С-типа почечного происхождения супрессирует пролиферацию фибробластов и выработку коллагена. Такие факторы, как гипоксия, цитокины и факторы фиброзного роста, стимулируют его продуцирование. НУП С-типа в моче отражает почечное структурное ремоделирование и определяется у пациентов с острым повреждением сердца	Сыворотка, иммуноанализ	Играет двойную роль: как маркер при повреждении сердца и маркер почечного ремоделирования (включая тубулоинтерстициальный фиброз)
3. Почечные специфические биомаркеры				
3.1. Гломерулярные биомаркеры				
1	Альбумин [27]	Белок с м.м. 65 кДа. Основная роль альбумина — участие в поддержании коллоидно-осмотического давления объема циркулирующей крови, а также транспорт и депонирование различных веществ	Кровь, моча; колориметрический, иммунотурбидиметрический	Экскреция альбумина возрастает при изменениях свойств почечного фильтра, приводящих к снижению селективности в фильтрации заряженных молекул, а также при патологии канальцев. Увеличение экскреции альбумина с мочой более характерно для патологии клубочков, чем канальцев почек

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
2	Общий белок мочи [27]	Увеличение общего белка в моче связано с гломерулярной фильтрацией и тубулярной реабсорбцией	Моча; колориметрический	Повышенные значения при диабетической нефропатии, нефротическом синдроме, гломеруло-нефрите, поражении почечных канальцев, лекарственно-индуцированной нефротоксичности
3	Альфа 1-микроглобулин (АМГ) [28]	Представляет собой гликопротеид с м.м. 33 кДа. Синтезируется главным образом в печени и содержится в различных жидкостях организма. Уровень АМГ в моче имеет клиническую значимость при диагностике канальцевой протеинурии, поскольку АМГ фильтруется в клубочках и подвергается реабсорбции в проксимальных отделах канальцев	Моча; иммунотурбидиметрический	Повышенные концентрации АМГ в моче указывают на повреждение почечных канальцев, которое может возникнуть при нефритах, диабетической нефропатии, отравлениях тяжелыми металлами или приеме нефротоксичных препаратов. Используется как маркер тубулярной дисфункции у детей при высоком риске острого повреждения почек
4	Цистатин С [29]	Представляет собой белок с низким молекулярным весом (13 кДа), который свободно фильтруется через клубочковую мембрану, так как уровень цистатина С относительно стабилен в системной циркуляции, то это свойство позволяет рассматривать цистатин С как показатель, способный отражать функцию почек	Сыворотка; иммунотурбидиметрический	Является ранним маркером для определения острого повреждения почек после кардиохирургических вмешательств. Высокочувствительный маркер для кардиоренального синдрома 1-го типа, точный эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации. Высокочувствительный маркер сердечно-сосудистых событий, независимый от таких кардиомаркеров, как кардиальные тропонины, натрийуретические пептиды, С-реактивный белок и др.
5	Белок-10, интерферон-индуцируемый [28]	Белок с м.м. 8,7 кДа. Секретируется некоторыми типами клеток в ответ на индукцию γ -интерферона. Обладает плейотропными функциями, включая стимуляцию моноцитов, миграцию НК- и Т-клеток, регуляцию Т-клеток и созревание клеток — предшественников костного мозга, модуляцию экспрессии молекул адгезии и ингибирование ангиогенеза	Сыворотка, иммуноанализ	Чувствительный и специфичный маркер при остром повреждении почек (чувствительность — 85 %, специфичность — 80 %)
<i>3.2. Проксимальные тубулоспецифические маркеры</i>				
1	Молекула повреждения почек 1 (KIM-1 — kidney injury molecule 1) [30]	Является гликопротеином, принимающим участие в клеточном взаимодействии. Концентрация KIM-1 увеличивается в проксимальных отделах нефрона при остром повреждении почек разного генеза. Белок также известен как TIM-1, так как экспрессируется на низком уровне субпопуляциями активированных Т-клеток. KIM-1 активируется сильнее других белков при повреждении клеток почек и локализован преимущественно в апикальной мембране проксимальных эпителиальных клеток	Моча; иммуноанализ	KIM-1 обладает свойствами идеального маркера почечного повреждения. KIM-1 выявляет повреждение канальцев у больных хронической болезнью почек (ХБП) с протеинурией и позволяет оценить успешность терапии. Маркер способен отличить ишемическое повреждение от преренальной азотемии. Его экспрессия отсутствует в здоровой почке и резко повышается в апикальной мембране проксимального тубулярного эпителия при повреждении, персистируя до полного восстановления функции канальцев.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
				FDA и EMEA включили KIM-1 (вместе с NGAL) в ограниченный список маркеров почечного повреждения, используемых в протоколах создания новых лекарств
2	Кластерин [29]	Гликопротеин с м.м. 75–80 кДа, связанный дисульфидными связями. Кластерин участвует во многих физиологических процессах: рекрутинге фагоцитов, индукции агрегации, ингибировании апоптоза, вовлечен в процессы ремоделирования мембран, участвует в транспорте липидов и гормонов, ингибирует матриксные металлопротеиназы. Является одним из факторов, гомологичных рестрикции	Моча; иммуноанализ	Концентрация кластерина в моче является полезным клиническим маркером тяжести повреждения почечных канальцев. Измерение уровня кластерина в моче может помочь в дифференциальной диагностике тубулярной и клубочковой форм протеинурии. Иммуноокрашивание показывает гиперэкспрессию кластерина в образцах почек человека с поликистозом, острым и хроническим отторжением при трансплантации почки
3	α -глутатион S-трансфераза (α -GST) [31]	Тубулярный фермент, высвобождающийся из проксимальных или дистальных тубулярных клеток и коррелирующий с тяжестью повреждения клеток. Утилизирует глутатион в реакциях с участием широкого круга компонентов, включающих канцерогены, лекарственные средства и продукты окислительного стресса. Играет ключевую роль в детоксикации данных веществ	Моча; иммуноанализ	Хороший биомаркер (AUC – ROC = 0,893)
4	Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL) [30]	Белок с м.м. 25 кДа. Накапливается в гранулах нейтрофилов. Экспрессируется многими тканями, его синтез эпителиальными клетками, в том числе и в проксимальных канальцах, стимулируется при воспалении	Моча; иммуноанализ	Увеличение концентрации NGAL в моче является ранним биохимическим маркером острого повреждения почек у кардиохирургических больных, при трансплантации почек. Рост концентрации NGAL в моче наблюдается при ОПН, остром тубулярном некрозе или тубулоинтерстициальной нефропатии. При ОПН NGAL из плазмы крови поступает в почки, фильтруется и реабсорбируется в проксимальных канальцах. При повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня NGAL как в сыворотке (в 7–16 раз), так и в моче (в 25–1000 раз!). Любая экскреция NGAL в мочу происходит только тогда, когда она связана с повреждением проксимальных ренальных канальцев. Уровни NGAL являются диагностическими и прогностическими при ОПН
5	N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG) [32]	Лизосомальный фермент, присутствующий во многих тканях организма. Наиболее высокая активность NAG выявлена в почках, где фермент секретируется эпителием проксимальных канальцев и участвует в деградации мукополисахаридов и гликопротеинов	Моча; фотометрический или иммуноанализ	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. Хороший биомаркер (AUC – ROC = 0,863)

1	2	3	4	5
		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		
6	Интерлейкин-18 (IL-18) [33]	Относится к провоспалительным цитокинам, вырабатываемым проксимальным трубчатым эпителием после действия факторов нефротоксичности, выделяется при ишемии. Определение IL-18 в моче позволяет определить на самой ранней стадии почечное повреждение, вызванное ишемией или нефротоксинами. IL-18 является показателем тяжести острой почечной недостаточности и повышенного риска летального исхода	Моча; иммуно-анализ	IL-18 выявляется в моче пациентов с ОПН ишемического происхождения в самых ранних сроках (4–6 ч, достигая пика к 12 ч) после воздействия повреждающего фактора. Кроме диагностической функции, IL-18 может иметь прогностическое значение в отношении продолжительности ОПП и сроков восстановления почечной функции. Повышение концентрации IL-18 в моче является не только маркером острого повреждения почек, но и предиктором летальности у больных в критическом состоянии
7	Трефоиловый фактор 3 (TFF-3) [29]	Пептид (40 аминокислот), синтезируется и выделяется наряду с муцинами, клетками мукозального эпителия. Взаимодействуя с муцинами, TFF-3 формирует так называемый защитный мукозальный барьер и способствует процессу регенерации. Экспрессия TFF-3 осуществляется бокаловидными клетками в тонком и толстом кишечнике	Моча; иммуно-анализ	TFF-3 чрезвычайно устойчив к действию протеолитических ферментов и оказывают мощное регуляторное воздействие, находясь в просвете желудочно-кишечного тракта. Продукция TFF-3 многократно возрастает при образовании дефекта эпителиального пласта при ряде хронических воспалительных заболеваний. TFF-3 коррелирует с IL-6 и -8
8	Белок, связывающий жирные кислоты (L-тип) (L-FABP) [32]	Экспрессируется в тканях с активным метаболизмом жирных кислот. Его основная функция — участие во внутриклеточном транспорте длинноцепочечных жирных кислот, подвергающихся затем β -окислению в митохондриях. L-FABP почти не обнаруживается в моче здорового человека, но его экскреция значительно возрастает при ишемии. Играет роль в уменьшении клеточного оксидативного стресса	Моча; иммуно-анализ	Установлена роль мочевого L-FABP как перспективного биомаркера хронических заболеваний почек и ОПН. Уровень L-FABP в моче значительно возрастает у пациентов с потребностью в заместительной почечной терапии. Показан защитный эффект L-FABP в отношении тубулоинтерстициальных структур почки при перегрузке проксимальных канальцев белком, а также при односторонней обструкции мочеточника
9	π -глутатион-S-трансфераза (π -GST) [32]	Тубулярный фермент, который присоединяет восстановленный глутатион к различным экзогенным и эндогенным гидрофобным электрофилам. Высвобождается из проксимальных или дистальных тубулярных клеток и коррелирует с тяжестью повреждения клеток	Моча; иммуно-анализ	Отличный биомаркер (AUC – ROC = 0,929)
10	γ -глутамил-транспептидаза (γ -ГТ) [32]	Фермент, участвующий в обмене аминокислот. Данный фермент в большом количестве находится в почках, желчных ходах, печени. Наибольшая активность фермента отмечена в почках. Тубулярный фермент высвобождается из проксимальных или дистальных тубулярных клеток и коррелирует с тяжестью поражения клеток	Моча; иммуно-анализ	Отличный биомаркер (AUC – ROC = 0,95)

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
11	Щелочная фосфатаза [32]	Фермент, катализирующий гидролиз ортофосфатных моноэфиров с отщеплением фосфатной группы	Моча; иммуноанализ	Хороший биомаркер (AUC – ROC = 0,863)
12	Ретинолсвязывающий белок (РСБ) [30]	Низкомолекулярный белок с м.м. 21 кДа. Синтезируется в печени и является основным переносчиком витамина А в крови. РСБ в моче является перспективным биомаркером ранней тубулоинтерстициальной травмы почек	Моча; иммуноанализ	РСБ используется в качестве раннего маркера дисфункции трансплантата после пересадки почки. Уровень РСБ мочи значительно повышается при гипертонической нефропатии, лекарственной нефротоксичности
13	Фетуин А [30]	Белок, который синтезируется в печени и играет роль в регуляции активности инсулина, воспалительных процессах и др.	Моча; иммуноанализ	Низкий уровень фетуина А коррелирует с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний при ХПН
14	Натрийводородный обменник 3 (NHE-3) [30]	Локализован в основном в апикальной мембране тубулярных клеток и клетках толстого отдела восходящей петли Генле. Является транспортером натрия в почечных канальцах, осуществляет проксимальную реабсорбцию 60–70 % отфильтрованного натрия и бикарбоната	Моча; иммуноанализ	Диагностический маркер тубулярного повреждения при ОПН
15	Богатый цистеином белок 61 (CYR61) [30]	Белок, связанный с внеклеточным матриксом и играющий важную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции, пролиферации, экспрессии генов, дифференцировке и выживании клеток после повреждения	Моча; иммуноанализ	Синтез CYR61 в проксимальных канальцах начинается в течение одного часа после эпизода ишемии, достигает максимума через 4–8 часов и остается повышенным в течение 24 часов
16	Нетрин-1 [31]	Ламиновый белок. После инсульта секретируется в мочу в течение 1 часа после функционального повреждения и увеличивается в 30–40 раз в течение 3 часов, достигая пика к 6 часам. Увеличение нетрина 1 в моче может быть обусловлено стимуляцией синтеза белка и последующим его высвобождением	Моча; иммуноанализ	Потенциальный универсальный маркер гипоксии и нефротоксичности. Применяется при различных острых повреждениях почек
17	Фактор роста гепатоцитов (HGF) [30]	Является паракринным многофункциональным плейотропным цитокином. HGF представляет собой гепаринсвязывающий гликопротеин, секретируется в качестве биологически неактивного белка-предшественника, состоящего из одной последовательности аминокислот	Сыворотка; иммуноанализ	Чувствительный и специфичный маркер при остром повреждении почек (чувствительность — 91 %, специфичность — 94 %). Отличный маркер при ОПП (AUC – ROC = 0,96)
3.3. Дистальные тубулоспецифические маркеры (включая NGAL, α-GST, кластерин, H-FABP)				
1	Кальбиндин-D28k [34]	Кальбиндин является витамин-D-зависимым регулятором гомеостаза кальция. Кальбиндин транспортирует кальций через энтероциты к базолатеральной стороне энтероцита, где кальций секретируется в кровяное русло посредством кальциевых каналов	Моча; иммуноанализ	Витамин-D-зависимый кальцийсвязывающий белок D28 обнаружен в дистальных канальцах и является маркером их повреждения. У пациентов, которые принимают цисплатин, уровни кальбиндина-D28k мочи значительно увеличены на 8-й день после начала приема лекарственного препарата
4. Маркеры собирательных трубочек (включая кальбиндин-D28k)				
1	Ренальный папиллярный антиген-1 (RPA-1) [29]	Имеет высокую экспрессию в собирательных канальцах. Высокие уровни антигена определяются после воздействия соединений, вызывающих почечный папиллярный некроз	Сыворотка; иммуноанализ	FDA утвердил RPA-1 для доклинического использования

1	2	3	4	5
5. Другие маркеры				
1	Тканевый ингибитор металлопротеиназы 2 (TIMP-2) [35–38]	Обладает свойствами, присущими всем тканевым ингибиторам металлопротеиназ, а также собственными уникальными свойствами. К уникальным свойствам TIMP-2 относится связывание С-концевого домена с гемопексинподобным доменом прометаллопротеиназы-2. Это взаимодействие необходимо для активации на клеточной поверхности про-MMP-2 активной MMP-14. TIMP-2 также обладает другими функциями, не связанными с ингибированием MMP	Сыворотка; иммуноанализ	Хороший ранний биомаркер для острого повреждения почек (AUC – ROC = 0,81, 4 ч после операции на сердце). Хороший высокочувствительный маркер для острого повреждения почек (AUC – ROC = 0,85)
2	Белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7) [35–38]	Маркер клеточного стресса, индуцируемый при различных повреждениях	Сыворотка; иммуноанализ	Пациенты после операции на сердце или пациенты с высоким риском острого повреждения почек
3	Интерлейкин-6 (IL-6) [39]	Гликопротеид с м.м. 19 кДа. Относится к цитокинам воспаления. Источник продукции IL-6 — клетки иммунной системы, а также фибробласты, кератиноциты, хондроциты и др. IL-6 выделяется также опухолевыми клетками различной гистологической природы. IL-6 является мультифункциональным цитокином. Оказывает существенное влияние на многие органы и системы: кровь, печень, иммунную систему, обмен веществ. IL-6 снижает синтез альбумина и преальбумина	Сыворотка; иммуноанализ	Диагностический маркер для кардиоренального синдрома 1-го типа
4	Ангиотензиноген [40]	Является сывороточным белком альфа-глобулиновой фракции (альфа2-глобулин), синтезируемым в печени, с м.м. 62 кДа. Является частью ренин-ангиотензиновой системы, играющей ключевую роль в регуляции кровяного давления, ренальной гемодинамики, водного и электролитного гомеостаза. Предшественник физиологически активных пептидов, ангиотензина II и ангиотензина III. Основной субстрат ангиотензин-превращающего фермента	Сыворотка; иммуноанализ	Хороший специфический маркер для острого повреждения почек (AUC – ROC = 0,84)
5	Активирующий транскрипционный фактор 3 (ATF3) [41]	Транскрипционный фактор в экзосомах мочи. При повреждении почек присутствует в экзосомах мочи, содержащих внутриклеточные белки	Моча; иммуноанализ	Диагностический маркер у пациентов с острым повреждением почек

Примечания: AUC — *under area curve* — площадь под кривой ROC; ROC — *receiver operating characteristics* — кривая ошибок.

фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II, нитратов и сердечных гликозидов. Также одним из эффективных методов лечения тяжелого, рефрактерного к медикаментозной терапии КРС является применение методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Методы ЗПТ, такие как ультрафильтрация, гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация, широко применяются в нефрологической практике и терапии критических состояний. Положительный эффект ультрафиль-

трации как компонента ЗПТ обусловлен устранением гипергидратации, уменьшением нагрузки на сердце за счет снижения венозного возврата, что в конечном итоге отражается на улучшении сократительной функции сердца.

Лечебная тактика при КРС 1-го типа

Ввиду патофизиологических механизмов развития КРС 1-го типа терапия этого состояния направлена на сохранение и улучшение сердечного

выброса и перфузии почек. При этом существующие высокое венозное, внутрибрюшное давление и ренальный застой обуславливают применение диуретиков и вазодилататоров на ранних этапах лечения [55]. Целью назначения диуретиков является снижение объема внеклеточной жидкости со скоростью, обеспечивающей адекватное время для ее перехода в сосудистое русло из интерстиция [56]. Применение петлевых диуретиков у пациентов с нарушением функции почек предпочтительнее тиазидов, хотя они могут повышать риск внезапной сердечной смерти и тромбоэмболических осложнений. Непрерывное внутривенное введение диуретика традиционно считается более эффективным при тяжелой острой СН [57]. Однако применение больших доз петлевых диуретиков может осложниться электролитным дисбалансом, гиповолемией и гиперактивизацией нейрогормональных систем, что усугубит ОПП, а феномен торможения действия диуретика и постдиуретическая задержка натрия уменьшат восприимчивость к мочегонным препаратам. Ультрафильтрация является хорошей альтернативой петлевых диуретиков для коррекции гиповолемии при острой СН и ухудшении функции почек. Роль иАПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II в профилактике КРС пока не ясна, хотя существуют данные об их положительном влиянии на СКФ [58]. Терапия антагонистами альдостерона связана с риском развития тяжелой гиперкалиемии [59]. При снижении артериального давления и почечной перфузии в терапию могут быть включены добутамин или ингибиторы фосфодиэстеразы [60]. Инотропная поддержка при острой и декомпенсированной ХСН существенно улучшает клинический статус пациентов. Левосимендан — ингибитор фосфодиэстеразы с кальцийсенсibiliзирующим эффектом, обладающий положительным инотропным эффектом, сравнимым с добутамином, также повышает СКФ. Несиритид — рекомбинантный мозговой натрийуретический пептид, действующий на рецепторы, с собственной гуанилатциклазной активностью в гладкомышечных клетках сосудов и эндотелиальных клетках, вызывающий увеличение внутриклеточной концентрации цГМФ, дилатацию вен и артерий, дозозависимое снижение артериального давления. Кроме того, несиритид слегка увеличивает натрийурез, используется в лечении острой СН, снижает пред- и постнагрузку, сопротивление в легочных сосудах и увеличивает фракцию выброса левого желудочка. Вызывая дилатацию почечных афферентных артериол и снижение реабсорбции натрия, он также способствует оживлению диуреза [61]. Антагонисты рецепторов вазопрессина и аденозина считаются перспективными в лечении пациентов с КРС. Антагонисты аденозиновых A1-рецепторов способствуют не только сохранению почечной функции, но и реверсии резистентности к диуретикам у лиц с декомпенсированной СН и КРС [62].

Лечебная тактика при КРС 2-го типа

Терапевтические подходы направлены на устранение и лечение причин и/или заболеваний, приводящих к поражению сердечно-сосудистой системы и прогрессированию ХСН. Важную роль в профилактике КРС 2-го типа играет оптимальное управление балансом натрия и экстрацеллюлярной жидкости, что достигается при низкосолевой диете и адекватном использовании диуретических препаратов [63]. Лекарственными средствами, снижающими заболеваемость и смертность, потенциально замедляющими прогрессирование ХСН, являются иАПФ, бета-адреноблокаторы, АРА и антагонисты альдостерона. Помимо данных препаратов используются комбинации нитратов и гидралазина. Для этих пациентов типично наличие гипervолемии, что требует усиления диуретической терапии. При этом предпочтение отдается комбинациям умеренных доз петлевого диуретика с другими диуретиками, поскольку повышение доз петлевых диуретиков ассоциировано с неблагоприятными исходами, вследствие добавочной активации нейрогуморальных механизмов [64]. Коррекция анемии, часто встречающейся при КРС 2-го типа, приводит к повышению толерантности к физической нагрузке и снижает степень СН [65].

Лечебная тактика при КРС 3-го типа

При КРС 3-го типа ОПП может развиваться как первично (на фоне острого гломерулонефрита или пиелонефрита), так и вторично (при рентгеноконтрастной или послеоперационной нефропатии), когда присоединение сердечной дисфункции является нередким и опасным осложнением. Причиной острой СН при ОПП прежде всего является задержка натрия и воды, которую можно предупредить путем своевременной коррекции гипervолемии [66]. Кроме того, уремия, кислотно-щелочной и электролитный дисбаланс (метаболический ацидоз) негативно влияют на сократительную способность миокарда и его восприимчивость к катехоламинам. Своевременное устранение электролитных нарушений предотвращает аритмии и связанные с ними гемодинамические сдвиги. Профилактика ОПП, его адекватная коррекция с использованием протективной ренальной терапии могут предотвратить и кардиальные осложнения.

Лечебная тактика при КРС 4-го типа

Чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в терминальной стадии, может быть связан с сочетанным воздействием как традиционных, так и почечных факторов риска [67]. Наряду с модификацией обычных факторов сердечно-сосудистого риска целью превентивной концепции для снижения частоты КРС 4-го типа является торможение скорости про-

грессирования ХБП. Основу нефропротективной стратегии составляют иАПФ и АРА, обладающие антипротеинурическим, антигипертензивным и антипролиферативным эффектами. В крупном рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 1513 больных с СД 2-го типа и нефропатией, у пациентов, получающих АРА, снижение альбуминурии более 50 % коррелировало с уменьшением риска ХСН на 27 %. Несмотря на то, что в рандомизированных клинических исследованиях при ХСН доказана польза назначения иАПФ, АРА, бета-адреноблокаторов и антагонистов альдостерона, данные об их эффективности и безопасности у пациентов с нарушением функции почек ограничены. Только небольшой части больных ХБП назначаются эти препараты для лечения ХСН. У некоторых больных может развиваться интрадиализная гипотония на фоне приема иАПФ. Другую группу нефропротективных препаратов составляют ингибиторы ГМКoA-редуктазы (статины), нормализующие показатели липидного обмена, оказывающие антипротеинурическое действие, уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений. Доказана их польза у больных с нефротическим синдромом, ишемической болезнью почек, 3-й стадией ХБП. Дополнительная стратегия лечения КРС 4-го типа включает коррекцию анемии, фосфорно-кальциевого обмена и обеспечение адекватного диализа. При сочетанном назначении препаратов железа и эритропоэтина у больных с ХБП и ХСН отмечалось улучшение систолической функции левого желудочка и торможение прогрессирования ХБП. Для предупреждения перегрузки объемом и развития сердечной недостаточности следует минимизировать междиализную прибавку веса. Адекватный контроль натрия (ограничение в диете, низкое содержание в диализате) уменьшают потребность в ультрафильтрации, снижают развитие интрадиализной гипотонии и эпизодов повторного ишемического «оглушения» сердца и мозга. У больных с ХБП оптимальная риск-модифицирующая или кардиопротективная терапия не всегда возможна из-за ухудшения соотношения «риск — польза» [68]. Это может быть одной из причин высокой частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХБП.

Лечебная тактика при КРС 5-го типа

Состояния, которые одновременно приводят к острому/хроническому патологическому взаимодействию «сердце — почки», чрезвычайно разнообразны. К ним относятся: системные и инфекционные заболевания, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоидоз, сахарный диабет и др. Механизмы развития этого типа КРС сложны и требуют уточнения. Поэтому лечение на сегодняшний день заключается в воздействии на основную причину заболевания. При лечении этой патологии применяются те же принципы, что

и при КРС 1-го и 3-го типов. Использование интенсивной ЗПТ среди пациентов с сепсисом показало, что очищение крови может играть большую роль в улучшении функционального состояния миокарда при обеспечении оптимального клиренса [69].

Таким образом, наличие КРС в настоящее время является мультидисциплинарной проблемой, требующей усилий клиницистов разных специальностей. Изучение причин и механизмов формирования типов КРС, раннее выявление биомаркеров повреждения и факторов риска помогут определить оптимальные методы коррекции КРС с целью улучшения выживаемости и повышения качества жизни пациентов. Понимание врачами-клиницистами сложной взаимосвязи кардиальной и почечной дисфункции, механизмов формирования КРС, применение этих знаний на практике будут способствовать улучшению диагностики, своевременному лечению и профилактике тяжелых осложнений кардиоваскулярной и почечной патологии и предотвращению их прогрессирования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Ronco C., Haapio C., House A.A. et al. *Cardiorenal syndrome* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52, № 19. — P. 1527-1539.
2. Ronco C. *Cardiorenal and renocardial syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition* // *Int. J. Artif. Organs.* — 2008. — 31. — P. 1-2.
3. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E. et al. *Prognostic Value of Treatment and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome* // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — 99(7). — P. 939-942.
4. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T. et al. *Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH)* // *E.H.J.* — 2006. — 27. — P. 1216-1222.
5. Smith G.L., Vaccarino V., Kasiborod M. et al. *Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure?* // *J. Card. Fail.* — 2003. — 9. — P. 13-25.
6. Ronco C., Bellomo R., McCullough P.A. *Cardiorenal Syndrome in Critical Care* // *Contr. Nephrol.* — 2010. — 165.
7. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. et al. *Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diagnostic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study* // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — 99. — P. 393-398.
8. Campbell R.C., Sui S., Flippatos G. et al. *Association of chronic kidney disease with outcome in chronic heart failure: a propensity-matched study* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — 24. — P. 186-193.
9. Roghi A., Savonitto S., Cavallini C. et al. *Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality* // *J. Cardiovasc. Med.* — 2008. — 9. — P. 375-381.
10. Coresh I.J., Stevens L., Levey A. *Chronic kidney disease is common: What do we do next?* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — 23(8). — P. 1122-1125.

11. McClellan W. The epidemic of renal disease — what drives it and what can be done? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — 21(6). — P. 1461-1464.
12. Bagshaw S.M., Lapinsky S., Dial S. et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcome and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy // *Intensive Care Med.* — 2009. — 35. — P. 871-881.
13. Ammann P., Maggiorini M., Bertel O. et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — 41. — P. 2004-2009.
14. Wallace K.B., Hausner E., Herman E., Holt G.D., MacGregor J.T. et al. Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity // *Toxicol. Pathol.* — 2004. — 15. — P. 106-121.
15. Palazzuoli A., McCullough P.A., Ronco C., Nuti R. Kidney disease in heart failure: the importance of novel biomarkers for type I cardio-renal syndrome detection // *Intern. Emerg. Med.* — 2015. — 10. — P. 543-554.
16. Prueett A.E., Lee A.K., Patterson J.H., Schwartz T.A., Glotzer J.M. et al. Evolution of biomarker guided therapy for heart failure: current concepts and trial evidence // *Curr. Cardiol. Rev.* — 2015. — 11. — P. 80-89.
17. McCullough P.A., Jefferies J.L. Novel markers and therapies for patients with acute heart failure and renal dysfunction // *Am. J. Med.* — 2015. — 128. — 312.
18. Prueett A.E., Lee A.K., Patterson J.H., Schwartz T.A., Glotzer J.M. et al. Evolution of biomarker guided therapy for heart failure: current concepts and trial evidence // *Curr. Cardiol. Rev.* — 2015. — 11. — P. 80-89.
19. de Boer R.A., Lok D.J., Jaarsma T., van der Meer P., Voors A.A. et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction // *Ann. Med.* 2011. — 43. — P. 60-68.
20. Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr, Ellinor P.T., Sharma U.C., Bakker J.A. et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — 48. — P. 1217-1224.
21. McCullough P.A., Nowak R.M., McCord J., Hollander J.E., Herrmann H.C. et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study // *Circulation.* — 2002. — 106. — P. 416-422.
22. Bucholz E.M., Whitlock R.P., Zappitelli M., Devarajan P., Eikelboom J. et al. Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery // *Pediatrics.* — 2015. — 135. — P. 945-956.
23. Vianello A., Caponi L., Galetta F., Franzoni F., Taddei M. et al. β 2-Microglobulin and TIMP1 Are Linked Together in Cardio-renal Remodeling and Failure // *Cardiorenal. Med.* — 2015. — 5. — P. 1-11.
24. Zakeri R., Sangaralingham S.J., Sandberg S.M., Heublein D.M., Scott C.G. et al. Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker // *JACC Heart Fail.* — 2013. — 1. — P. 170-177.
25. Zakeri R., Burnett J.C. Jr, Sangaralingham S.J. Urinary C-type natriuretic peptide: an emerging biomarker for heart failure and renal remodeling // *Clin. Chim. Acta.* — 2015. — 443. — P. 108-113.
26. Shin S.J., Wen J.D., Lee Y.J., Chen I.H., Tsai J.H. Increased C-type natriuretic peptide mRNA expression in the kidney of diabetic rats // *J. Endocrinol.* — 1998. — 158. — P. 35-42.
27. Fuchs T.C., Hewitt P. Preclinical perspective of urinary biomarkers for the detection of nephrotoxicity: what we know and what we need to know // *Biomark. Med.* — 2011. — 5. — P. 763-779.
28. Vaidya V.S., Ferguson M.A., Bonventre J.V. Biomarkers of acute kidney injury // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2008. — 48. — P. 463-493.
29. Bouqueneau A., Krzesinski J.M., Delanaye P., Cavalier E. Biomarkers and pathophysiology in the cardiorenal syndrome // *Clin. Chim. Acta.* — 2015. — 443. — P. 100-107.
30. Vaidya V.S., Waikar S.S., Ferguson M.A., Collings F.B., Sunderland K. et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans // *Clin. Transl. Sci.* — 2008. — 1. — P. 200-208.
31. Adiyanti S.S., Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker // *Acta Med. Indones.* — 2012. — 44. — P. 246-255.
32. Westhuyzen J., Endre Z.H., Reece G., Reith D.M., Saltissi D. et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — 18. — P. 543-551.
33. Bonomini F., Foglio E., Rodella L.F., Rezzani R. Clinical biomarkers in kidney diseases // *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*. — 2010. — 2. — P. 591-615.
34. Takashi M., Zhu Y., Miyake K., Kato K. Urinary 28-kD calbindin-D as a new marker for damage to distal renal tubules caused by cisplatin-based chemotherapy // *Urol. Int.* — 1996. — 56. — P. 174-179.
35. Kashani K., Al-Khafaji A., Ardiles T., Artigas A., Bagshaw S.M. et al. Discovery and validation of cell-cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury // *Crit. Care.* — 6. — 17.
36. Bihorac A., Chawla L.S., Shaw A.D., Al-Khafaji A., Davison D.L. et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2014. — 189. — P. 932-939.
37. Gocze I., Koch M., Renner P., Zeman F., Graf B.M. et al. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery // *PLoS One* 2015. — 10. — e0120863.
38. Meersch M., Schmidt C., Van Aken H., Martens S., Ros-saint J. et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery // *PLoS One.* — 2014. — 9. — e93460.
39. Virzi G.M., Clementi A., de Cal M., Brocca A., Day S. et al. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type I pathogenesis. — *Oxidative Medicine & Cellular Longevity*, 2015.
40. Yang L., Brooks C.R., Xiao S., Sabbiseti V., Yeung M.Y. et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney // *J. Clin. Invest.* — 2015. — 125. — P. 1620-1636.
41. Zhou H., Cheruvanky A., Hu X., Matsumoto T., Hiramat-su N. et al. Urinary exosomal transcription factors, a new class of biomarkers for renal disease // *Kidney Int.* — 2008. — 74. — P. 613-621.
42. Sharma A., Mucino M.J., Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury // *Nephron. Clin. Pract.* — 2014. — 127. — P. 94-100.
43. D'Marco L., Bellasi A., Raggi P. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney diseases: stage on current research and clinical applicability. — *DisMarkers*, 2015.
44. Stacy S.R., Suarez-Cuervo C., Berger Z., Wilson L.M., Yeh H.-C. et al. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome // *Ann. Inter. Med.* — 2014. — 161. — P. 502-512.
45. Bansal N., Anderson A.H., Yang W., Christenson R.H., de-Filipp C.R. et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2014. — 26. — P. 946-956.
46. Prueett A.E., Lee A.K., Patterson J.H., Schwartz T.A., Glotzer J.M. et al. Evolution of biomarker guided therapy for heart failure: current concepts and trial evidence // *Curr. Cardiol. Rev.* — 2015. — 11. — P. 80-89.
47. Lok D.J., Van Der Meer P., de la Porte P.W., Lipsic E., Van Wijngaarden J. et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study // *Clin. Res. Cardiol.* — 2010. — 99. — P. 323-328.
48. Piper S.E., Sherwood R.A., Amin-Youssef G.F., Shah A.M., McDonagh T.A. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure // *Int. J. Cardiol.* — 2015. — 178. — P. 284-291.
49. Bayes-Genis A., Zhang Y., Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2015. — 115. — P. 64-9.

50. Bayes-Genis A., Richards A.M., Maisel A.S., Mueller C., Ky B. Multimarker testing with ST2 in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2015. — 115. — P. 76-80.
51. Januzzi J.L., Pascual-Figal D., Daniels L.B. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the International ST2 Consensus Panel // *Am. J. Cardiol.* — 2015. — 115. — P. 70-5.
52. Zhu Z.D., Sun T. Association between growth differentiation factor-15 and chronic heart failure in coronary atherosclerosis patients // *Genet. Mol. Res.* — 2015. — 14. — P. 2225-2233.
53. Takada T., Kadera Y., Matsubara M., Kawashima Y., Maeda T. et al. Serum monomeric α 2-macroglobulin as a clinical biomarker in diabetes // *Atherosclerosis.* — 2013. — 228. — P. 270-276.
54. Annappoorani P., Dhandapany P.S., Sadayappan S., Ramasamy S., Rathinavel A. et al. Cardiac isoform of alpha-2 macroglobulin — a new biomarker for myocardial infarcted diabetic patients // *Atherosclerosis.* — 2006. — 186. — P. 173-176.
55. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S., Sokos G., Taylor D.O., Starling R.C. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009, Feb 17. — 53(7). — P. 589-96.
56. House A.A., Haapio M., Lassus J., Bellomo R., Ronco C. Pharmacological management of cardiorenal syndromes // *Int. J. Nephrol.* — 2011. — 630809.
57. Salvador D.R., Rey N.R., Ramos G.C., Punzalan F.E. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005, Jul 20. — 3. — CD003178.
58. Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options // *Heart Fail. Rev.* — 2004 Jul. — 9(3). — P. 195-201.
59. Cruz D.N. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* — 2013 Jan. — 20(1). — P. 56-66.
60. Koniari K., Nikolaou M., Paraskevidis I., Parissis J. Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome // *Int. J. Nephrol.* — 2010, Dec 15. — 2011. — 194910.
61. Reichert S., Ignaszewski A. Molecular and physiological effects of nesiritide // *Can. J. Cardiol.* — 2008 Jul. — 24(Suppl. B). — 15B-8B.
62. Givertz M., Massie B.M., Fields T.K., Pearson L.L., Dittrich H.C. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007, Oct 16. — 50(16). — P. 1551-60.
63. Daveport A., Anker S.D., Mebazaa A. et al. ADQI 7: the clinical management of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — 25. — P. 2077-2089.
64. McCullough P.A., Haapio M., Mankad S. et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — 25. — P. 1777-1784.
65. Kazory A., Ross E.A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — 53. — P. 639-647.
66. Bagshaw S.M., Cruz D.N. Fluid overload as a biomarker of heart failure and acute kidney injury // *Contrib. Nephrol.* — 2010. — 164. — P. 54-68.
67. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system // *Circulation.* — 2007. — 116. — P. 85-97.
68. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N. et al. Epidemiology of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — 25. — P. 1777-1784; 1406-1416.
69. Oppert M., Engel C., Brunkhorst F.M. et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock — a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — 23. — P. 904-909.

Получено 16.01.2017 ■

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

Кардіоренальний синдром: Діагностика та лікування

Резюме. У діагностиці кардіоренального синдрому (КРС) знаходять широке застосування біологічні маркери, що можуть бути використані для ідентифікації патофізіологічної стадії кардіоренального синдрому, оцінки величини ризику, прогнозу та результату, а також моніторингу ефективності лікування. Терапія КРС включає призначення діуретиків, вазодилаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину II, нітратів і

серцевих глікозидів. Одним з ефективних методів лікування КРС є застосування методів замісної ниркової терапії.

Ключові слова: кардіоренальний синдром; біомаркери КРС (кардіоспецифічні, кардіоренальні, гломерулярні, проксимальні, дистальні); лікування КРС (діуретики, вазодилатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нітрати, методи замісної ниркової терапії)

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

Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Treatment

Abstract. In the diagnosis of cardiorenal syndrome (CRS), the biological markers are widely used, they can be applied to identify the pathophysiological stages of CRS, to assess the amount of risk, prognosis and outcome, as well as to monitor the effectiveness of treatment. CRS therapy includes diuretics, vasodilators, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, nitrates and cardiac glycosides. One of the most ef-

fective methods of CRS treatment is the use of renal replacement therapy.

Keywords: cardiorenal syndrome; biomarkers of cardiorenal syndrome (cardiospecific, cardiorenal, glomerular, proximal, distal); treatment of cardiorenal syndrome (diuretics, vasodilators, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, nitrates, methods of renal replacement therapy)

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 • (067) 675 71 04

WWW.BOOKVAMED.COM.UA • (044) 223 27 42, (099) 095 24 94, (067) 325 10 26

Моксогама®

Moxonidine



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

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



МОКСОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Антадренергічні 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/астенія. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. **З боку нервової системи:** головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, непритомність. **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 ший. **Психічні порушення:** безсоння; знервованість. **Загальні порушення:** астенія; набряк. Р.л. № 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, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // *Cardiovasc Drugs Ther* 1998 Oct; 12:463-7. 3. Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7:19-25. 4. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // *J Hypertens Suppl* 1999; 17. 5. Інструкція для медичного застосування препарату.

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

Кундин В.Ю., Поспелов С.В.

ГУ «Институт сердца Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

Возможности и преимущества радионуклидной визуализации (сцинтиграфии) в оценке анатомо-топографического и функционального состояния почек при врожденных аномалиях

Резюме. В статье рассматриваются возможности динамических и статических радионуклидных исследований в диагностике аномалий и оценке особенностей функционального состояния аномальных почек. Представлены преимущества, недостатки и возможности радионуклидной диагностики при аномалиях количества, величины, положения, взаимоотношений и структуры почек. Сделаны выводы о высокой диагностической значимости радионуклидных исследований и проведения их наряду с ультразвуковым скринингом при ведении пациентов с представленными аномалиями почек.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика; аномалии почек; динамическая реносцинтиграфия; статическая реносцинтиграфия

Врожденные аномалии развития почек являются основными факторами риска развития заболеваний мочевой системы, приводящих к хронизации патологии, инвалидизации и смертности в детском и зрелом возрасте. В структуре различных аномалий развития пороки почек и мочевых путей составляют 10–35 % [1]. По данным ряда авторов, распространенность врожденной патологии органов мочевой системы варьирует от 0,5 до 7,5 на 1000 новорожденных [2, 4, 10]. Клиническая диагностика позволяет выявить не более 25 % случаев патологии почек у детей первого года жизни и около 55 % — до 5 лет [13, 14]. Необычное анатомическое строение этих органов способствует возникновению различных осложнений и нередко является причиной диагностических ошибок и неоправданных операций.

Хирургическая коррекция своевременно выявленных врожденных аномалий почек с сопутствующими уродинамическими нарушениями способствует максимальному сохранению их функционального состояния и улучшению качества жизни.

В связи с этим необходимо максимально и рационально использовать методы лучевой визуализации мочевыделительной системы и почек. Радионуклидная функциональная визуализация — динамическая (ДРСГ) и статическая (СРСГ) реносцинтиграфия занимает особое место в выявлении патологии мочевыделительной системы.

ДРСГ и СРСГ проводят на сцинтилляционных гамма-камерах в горизонтальном или вертикальном положении пациента после стандартной гидратации и введения радиофармпрепарата (РФП). Для ДРСГ используется фильтрующий ^{99m}Tc -ДТПА (диэтилентриаминопентацетат) или секреторный проксимальными канальцами ^{99m}Tc -МАГЗ (меркаптоацетилтриглицин). При СРСГ исследование проводится полипозиционно, в зависимости от типа аномалии, и используется РФП длительной фиксации в паренхиме (канальцевый аппарат почек) ^{99m}Tc -ДМСА (диметиленсукцинатацетат). Функциональные изображения почек позволяют определить расположение, строение, состояние

паренхимы, сегментов почек, нарушение гемо- и уродинамики, степень нарушения суммарной почечной функции.

Преимущества динамической и статической сцинтиграфии почек (СП)

1. Относительно низкая лучевая нагрузка.
2. Отсутствие реакций на введение РФП.
3. Определение строения, расположения и подвижности почек.
4. Определение количества функционирующей паренхимы.
5. Определение функциональных особенностей сегментов почек.
6. Выявление рубцовых изменений.
7. Определение нарушений уродинамики верхних и нижних мочевых путей.
8. Дифференциальная диагностика пиелоэктазий.
9. Определение перфузии почек.
10. Определение отдельной и суммарной функции почек.
11. Определение пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР).
12. Определение объема остаточной мочи.

Недостатки динамической и статической СП

1. Сложности в определении количества и строения мочеточников.
2. Сложности в определении детального строения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС).
3. Сложности в определении детального строения сосудов почек.
4. Длительность исследования.

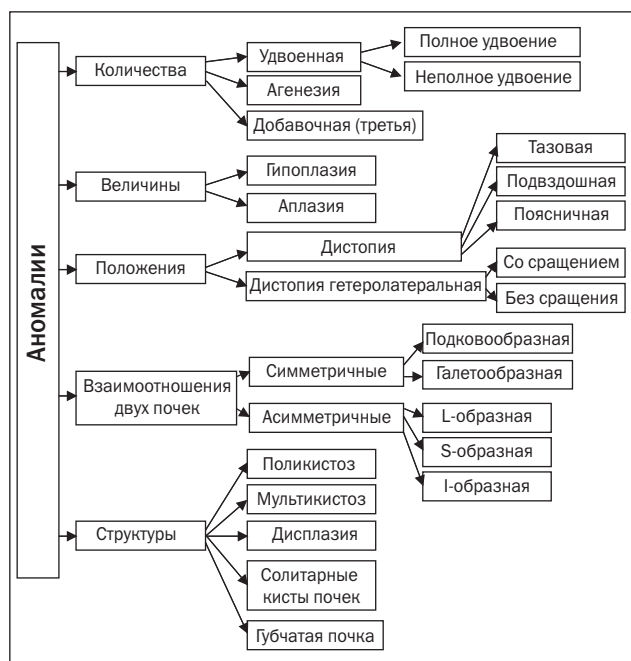


Рисунок 1

Аномалии количества почек

Удвоение почки. Частота патологии — 34 % среди всех пороков развития [7]. Аномалия имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [1, 7]. Стандартным методом выявления удвоения ЧЛС и мочеточников является экскреторная урография (ЭУ), более информативны компьютерная, магнитно-резонансная томография с контрастированием. Различают полное и неполное удвоение (внутриорганные). СП является дополнительным методом диагностики для количественной и качественной оценки функционирующей паренхимы и степени нарушения уродинамики верхних мочевых путей. Сцинтиграфическими признаками полного или внутриорганного удвоения почки являются увеличение ее размеров, наличие паренхиматозной перемычки — чаще в средней трети, признаки расщепления ЧЛС (рис. 2). Увеличение объема паренхимы нормально функционирующей удвоенной почки усиливает общую скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективный почечный плазмоток (ЭПП). Зачастую сопутствующее нарушение взаимоотношения сосудов и мочеточников в таких почках является причиной пиелоэктазии, умеренного или выраженного замедления экскреторных процессов [5, 8]. При этом наблюдается гидронефроз одного из сегментов. Функцию почек оценивают с учетом площади изображения паренхимы почки (удельная функция — на единицу площади зоны интереса) и отдельно верхнего и нижнего сегментов. СРСГ с ДМСА по асимметрии фиксации РФП и по проценту включения РФП в каждую почку позволяют оценить количество функционирующей паренхимы (КФП) в такой почке по сравнению с неизменной (относительное) или в каждой почке при двухстороннем процессе (абсолютное).

Агенезия (единственная почка (ЕП)). Частота агенезии составляет 4–8 % от всех пороков почек [2, 3]. ЕП требует бережного отношения в выборе исследований, предпочтение должно отдаваться ультразвуковому исследованию (УЗИ) и радионуклидным методам, не влияющим на состояние паренхимы. Основным сцинтиграфическим признаком ЕП является отсутствие визуализации одной из почек на протяжении всего исследования (рис. 3). Как правило, нескомпromетированная ЕП функционально полноценна. СКФ и ЭПП в такой почке компенсаторно увеличены на 50–60 %. ЕП увеличена в среднем на 3–5 см, а площадь ее сцинтиграфического изображения — на 40–50 %. Неоднородность накопления РФП (диффузная или очаговая) в паренхиме наблюдается приблизительно у четверти больных, что связано со вторичными изменениями.

Добавочная (третья) почка. Основным сцинтиграфическим признаком является визуализация третьей почки, меньших размеров, расположенной отдельно (рис. 4), ниже основной (поясничное, подвздошное или тазовое расположение). Как правило, добавочная почка функционально неполно-

ценна, с измененной паренхимой, зачастую с признаками пиелозктазии, наличием ПМР. В таких почках снижена перфузия, параметры СКФ и ЭПП, замедлены экскреторные процессы. Мочеточники визуализируются редко и только при их атонии или ПМР. При проведении полипозиционной СРСГ с ДМСА добавочной почки уточняют строение, размеры, функциональное состояние паренхимы. Добавочная почка при СРСГ округлой или овальной формы, с нечеткими контурами и очагово-неравномерным накоплением РФП. Как правило, КФП составляет всего 15–20 % от исходно нормального.

Аномалии величины почек

Гипоплазия почки. Сцинтиграфия дает возможность дифференцировать гипоплазию и разные степени склеротических изменений маленькой почки, что зачастую бывает затруднительно при использовании других методов. Основным сцинтиграфическим признаком гипоплазии почки является уменьшение ее размеров. Количество клубочков и канальцев в таких почках в 2–4 раза меньше по сравнению с контрлатеральной. Размеры почки уменьшены в среднем на 3–5 см, в то же время размеры контрлатеральной почки компенсаторно увеличены на 25–30 % (рис. 5). Гипоплазированная почка значительно чаще подвержена вторичным изменениям воспалительного характера, рефлюкс-нефропатии. Определение истинной гипоплазии на фоне диффузных или диффузно-очаговых изменений паренхимы довольно затруднено. При этом нарушается выделительная функция, замедляется внутрипочечный транспорт РФП, угнетаются перфузия и микроциркуляция почки. Ренограмма приобретает паренхиматозный (гипофункциональный) тип разной степени выраженности. Наличие явного или интермиттирующего ПМР, сопутствующий пиелонефрит и угнетение внутрипочечной гемодинамики ведут к замедлению роста почки у детей. Периодическое проведение ДРСГ с непрямой ренангиографией и постоянный УЗ-мониторинг позволяют регистрировать улучшение внутрипочечной гемодинамики и рост почки.

Гипоплазия почечной артерии — это вариант гипоплазии почки, который обычно сочетается с миниатюрной почкой и пропорционально уменьшенной лоханкой. При этом сохраняется кортикомедуллярная дифференциация. Накопление РФП в паренхиме почки (без вторичных изменений) относительно равномерное. Такая почка имеет нормальную выделительную функцию и ренограмму трехфазного типа.

Аплазия почки является одной из форм агенезии. При агенезии отсутствует почка и почечная ножка — сосуды и мочеточник. При аплазии мочеточник в большинстве случаев недоразвит, может иметь слепое окончание. Почка не функционирует, представлена неразвитым зачатком, лишенным нормальной структуры, сохранены кое-какие элементы, распо-

ложенные в фибролипоматозной ткани. Окончательный диагноз односторонней почечной аплазии может быть поставлен только с помощью почечной ангиографии. Существует мнение, что аплазия является крайней степенью гипоплазии почки [2, 3]. Сцинтиграфическая картина аналогична ЕП. Аплазированная почка не визуализируется при проведении ДРСГ. ДМСА-сцинтиграфия позволяет подтвердить данные ДРСГ об отсутствии КФП.

Аномалии положения почек

Поясничная дистопия. Сцинтиграфическим признаком дистопии являются расположение почки (почек) ниже обычного на 3–5 см (рис. 6), несмещаемость в каудальном направлении при горизонтальном положении тела [1, 7]. При этом почка может быть ротирована, чаще нижним полюсом кпереди. Сцинтиграфическое изображение такой почки, как правило, меньше контрлатеральной, нормально расположенной, что приводит к недооценке СКФ или ЭПП и, как следствие, КФП. Динамическая сцинтиграфия завершается кадрами статического исследования в боковой проекции для определения размеров почки и наличия ротации. Затем проводится расчет СКФ и ЭПП с учетом площадей сцинтиграфических изображений в задней и боковой проекциях. Функциональное состояние дистопированных почек чаще всего сохраняется на достаточно удовлетворительном уровне.

Тазовая дистопия. Сцинтиграфическим признаком тазовой дистопии почки является визуализация одной из почек в малом тазу, как правило, вблизи мочевого пузыря (рис. 7). Дистопированная почка меньших размеров, функциональные показатели снижены, ренограмма паренхиматозного типа, нередко регистрируется транзитный или явный ПМР. Близкое расположение мочевого пузыря затрудняет визуализацию почки и иногда влияет на форму ренограммы.

Аномалии взаимоотношения почек

Составляют 4 % от всех почечных аномалий [1, 10]. Могут быть симметричными и асимметричными. Симметричные аномалии — это подковообразная (ПП) и галетообразная (ГП) почки. Асимметричные аномалии характеризуются соединением почек противоположными полюсами. Это S-, L- и I-образные почки [13, 14].

Подковообразная почка. Аномалия встречается с частотой 1 : 450 новорожденных, у мальчиков — в 2,5 раза чаще, чем у девочек, и составляет около 10 % от всех пороков развития почек [8]. ПП характеризуется соединением почек одноименными полюсами. Почечная паренхима имеет вид подковы, локализуется ниже обычного, подвижность ограничена вследствие ее расположения, формы и многочисленности сосудистых связей. Сращение почек в 90 % случаев происходит нижними полюсами, в 10 % — верхними. У пациентов с ПП СРСГ

наиболее чувствительна и информативна, достоверность близка к 100 %. Четко визуализируются ротированные почки в виде подковы с более или менее выраженным перешейком. В зависимости от количества почечной ткани перешеек оценивается как паренхиматозный, фиброзно-паренхиматозный, фиброзный (не визуализируется, но полюса максимально сближены), достоверно определяется его толщина для выбора тактики лечения (рис. 8). В подавляющем большинстве случаев проведение ДРСГ в вентральной проекции позволяет четко визуализировать ПП. Перешеек достаточно хорошо регистрируется в фазе максимального накопления и менее четко — в перфузионной фазе. У пациентов с тонким перешейком визуализация его затруднительна. Выбор зон интереса для построения ренограмм осуществляется как обычно, по аналогии с нормальными почками. Зачастую объем паренхимы половин подковообразной почки не симметричный, распределение РФП может быть неоднородное вследствие сопутствующего воспалительного процесса. Длительная визуализация ЧЛС во время экскреторной фазы исследования является признаком пиелозктазии, обусловленной в ряде случаев уретеровазальным конфликтом и взаимоотношением мочеточника с перешейком. Выраженность нарушения выделительной функции половин «подковы» зависит от степени обструкции, сопутствующего пиелонефрита, возраста пациента. В ряде случаев в обеих половинах ПП снижены СКФ, ЭПП, КФП и замедлены экскреторные процессы различной степени выраженности, угнетена перфузия. Мочеточники при СП визуализируются не всегда — лишь в случае их гипотонии и дискинезии, обусловленной ПМР. Нарушение эвакуации мочи из ЧЛС способствует возникновению гидронефроза, воспалительных процессов, образованию камней, нефрогенной артериальной гипертензии.

Галетообразная почка — сращение почек медиальными поверхностями, которое встречается с частотой 1 : 26 000 [10, 14]. ГП лучше визуализируется в вентральной проекции, имеет округлую форму, располагается низко, часто — в малом тазу (рис. 9). Аномальная почка функционально неполноценна, вследствие воспалительных процессов паренхима неоднородная, ЧЛС в ряде случаев расширена. Мочеточники при СП визуализируются не всегда — лишь в случае их гипотонии и дискинезии, обусловленной ПМР, пиелонефритом. ДМСА-сцинтиграфия применяется для детальной визуализации паренхимы с оценкой КФП.

L-образная почка. Врожденная аномалия, обусловлена сращением верхнего полюса одной из почек (вариант перекрестной дистопии) с нижним полюсом другой [1, 10, 13] таким образом, что сформированный орган напоминает латинскую букву L (рис. 10). Сцинтиграфическая визуализация почки более информативна в вентральной проекции при полипозиционном исследовании. При оценке

функции L-образной почки оценивают два сегмента (основной — вертикальный и горизонтальный — дистопированный) по аналогии с нормальными почками. Почка, интимно связанная верхним полюсом (горизонтальный сегмент), чаще меньших размеров, функционально неполноценна, паренхима менее сохранна, встречаются признаки пиелозктазии. Регистрируется снижение СКФ, ЭПП, КФП и замедлены экскреторные процессы в разной степени. Мочеточники при СП визуализируются не всегда — лишь в случае их гипотонии и дискинезии, обусловленной ПМР, пиелонефритом. ДМСА-сцинтиграфия применяется для детальной визуализации паренхимы с оценкой КФП.

S-образная почка. Врожденная аномалия, обусловлена сращением верхнего полюса ниже расположенной почки (вариант перекрестной дистопии) с нижним полюсом выше расположенной почки [1, 10] таким образом, что орган напоминает латинскую букву S (рис. 11). При оценке функции S-образной почки рассматривают и оценивают два сегмента (верхний и нижний) по аналогии с нормальными почками. Почка функционально неполноценна, зачастую регистрируются признаки пиелозктазии. Чаще один сегмент работает хуже, снижены СКФ, ЭПП, КФП и замедлены экскреторные процессы в разной степени. ДМСА-сцинтиграфия применяется для более детальной визуализации измененной почки в разных проекциях и оценки КФП.

Аномалии структуры почек

Поликистоз почек — это наследственное заболевание по доминантному типу. Поликистоз почек — всегда двухстороннее заболевание. При этом нормальная ткань почки замещается множественными кистами различного размера. Кисты возникают, если нарушается образование почечных канальцев. Некоторые из них заканчиваются слепо, заполняются мочой и расширяются, образуя пузыри — кисты (почка напоминает гроздь винограда) [1, 11]. Сцинтиграфические размеры почек увеличены, с многочисленными дефектами накопления РФП (чаще округлой формы) в паренхиме (рис. 12). Очаговая неравномерность и неоднородность перфузии более выражены при кистах размерами от 2 см и более. Функциональные показатели СКФ, ЭПП долгое время сохраняются на достаточном уровне. Со временем увеличиваются размеры и количество кист, истончается паренхима, угнетается перфузия, замедляется внутрпочечная уродинамика, снижается суммарная и отдельная функция почек. ДМСА-сцинтиграфия подтверждает очаговость накопления РФП со снижением КФП в 2–3 раза от исходного уровня.

Мультикистоз почки. Мультикистоз почки (МП) составляет около 1 % от всех аномалий развития почки. Обычно бывает односторонним, чаще — слева, у лиц мужского пола [1, 12, 14]. В подавляющем большинстве случаев при СП мультикистозная



Рисунок 2. ДРСГ с ^{99m}Tc -МАГЗ при удвоении почек. На сцинтифото увеличенные в размерах почки с наличием паренхиматозной перемычки в средней трети

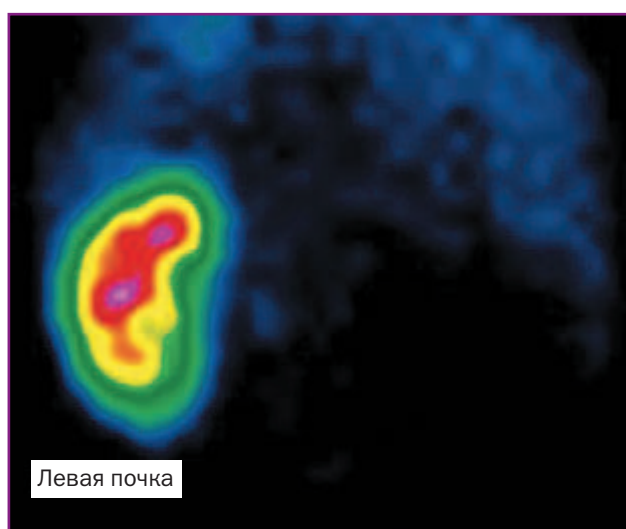


Рисунок 3. ДРСГ с ^{99m}Tc -ДТПА. Единственная левая почка

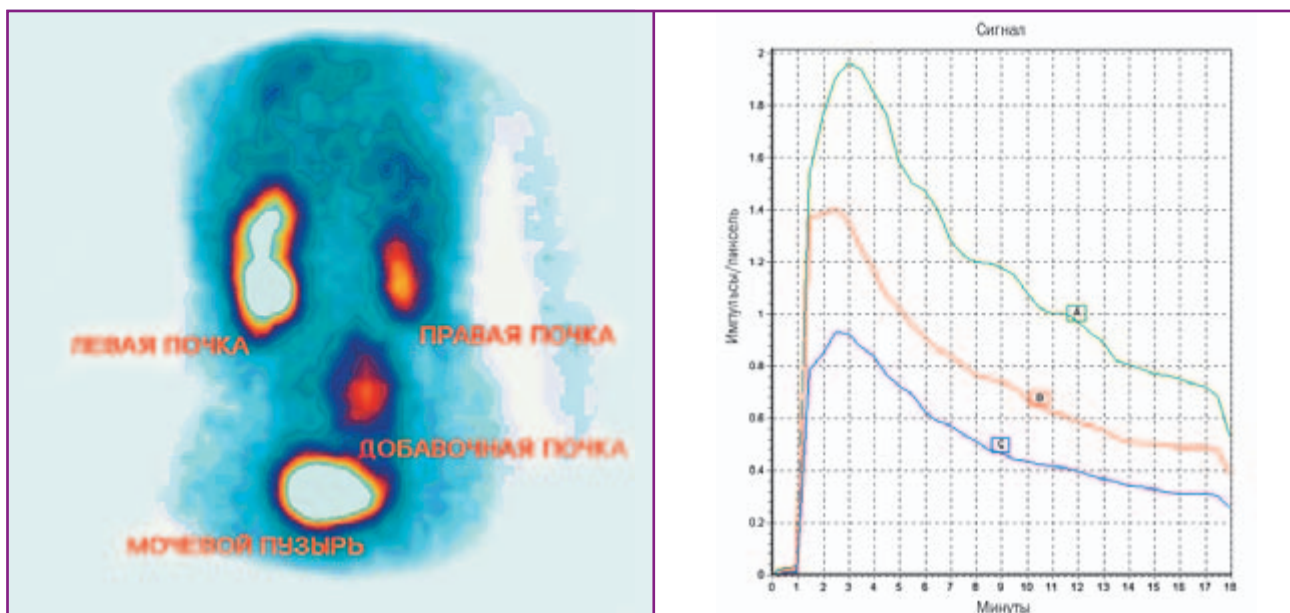


Рисунок 4. ДРСГ с ^{99m}Tc -МАГЗ. Сцинтифото добавочной почки и ренографические кривые (А — левая почка; В — добавочная почка; С — правая почка)

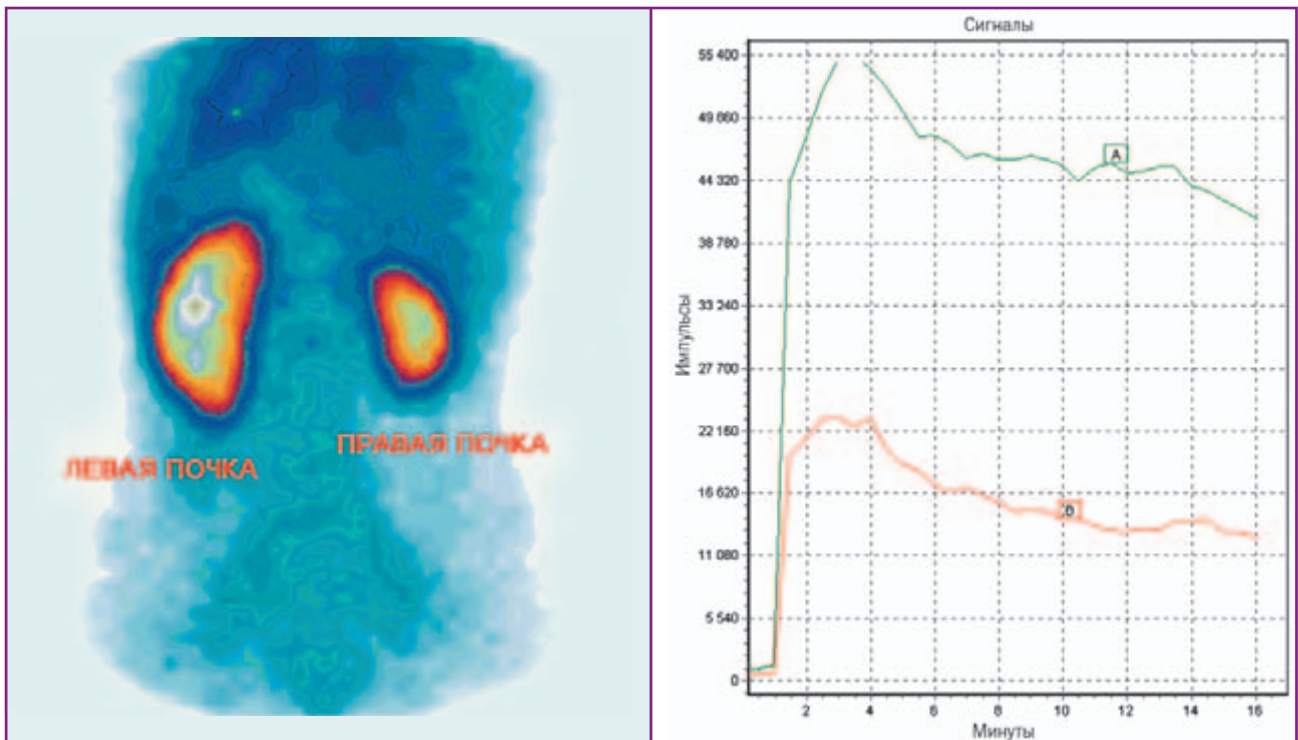


Рисунок 5. ДРСГ с ^{99m}Tc -ДТПА. Гипоплазия правой почки. На скинтифото правая почка уменьшена в размерах с равномерным распределением РФП и ренограммы левой (А) и правой (В) почек



Рисунок 6. ДРСГ с ^{99m}Tc -ДТПА. Нефроптоз правой почки. На скинтифото правая почка опущена на 4 см, несколько уменьшена в размерах, ротирована, с относительно равномерным распределением РФП

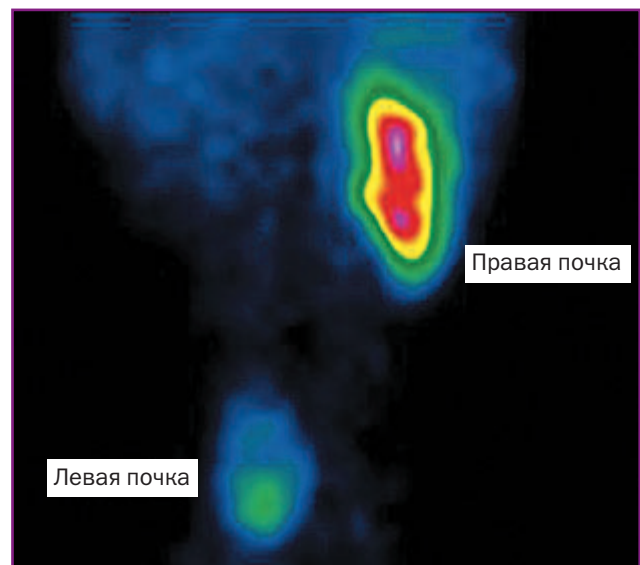


Рисунок 7. ДРСГ с ^{99m}Tc -ДТПА. Тазовая дистопия левой почки. На скинтифото левая почка расположена в полости малого таза, ротирована, овальной формы с очагово-неравномерным распределением РФП

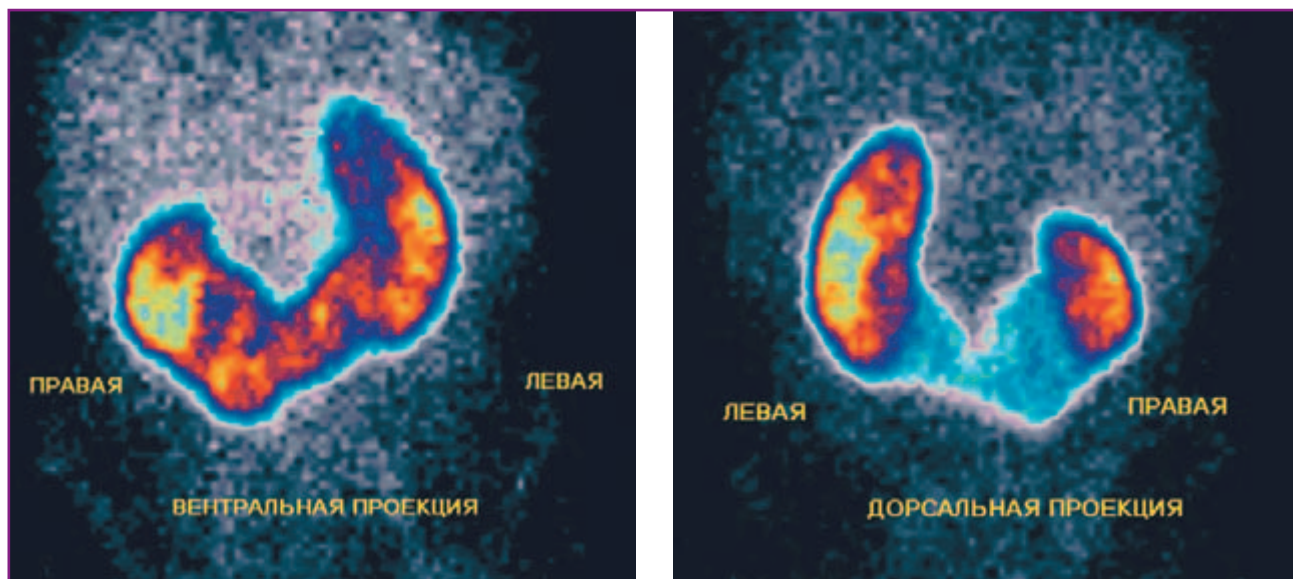


Рисунок 8. СРСГ с ^{99m}Tc -ДМСА в передней и задней проекциях. На скинтифото подковообразная почка с хорошо развитым паренхиматозным перешейком и очагово-неравномерным распределением РФП

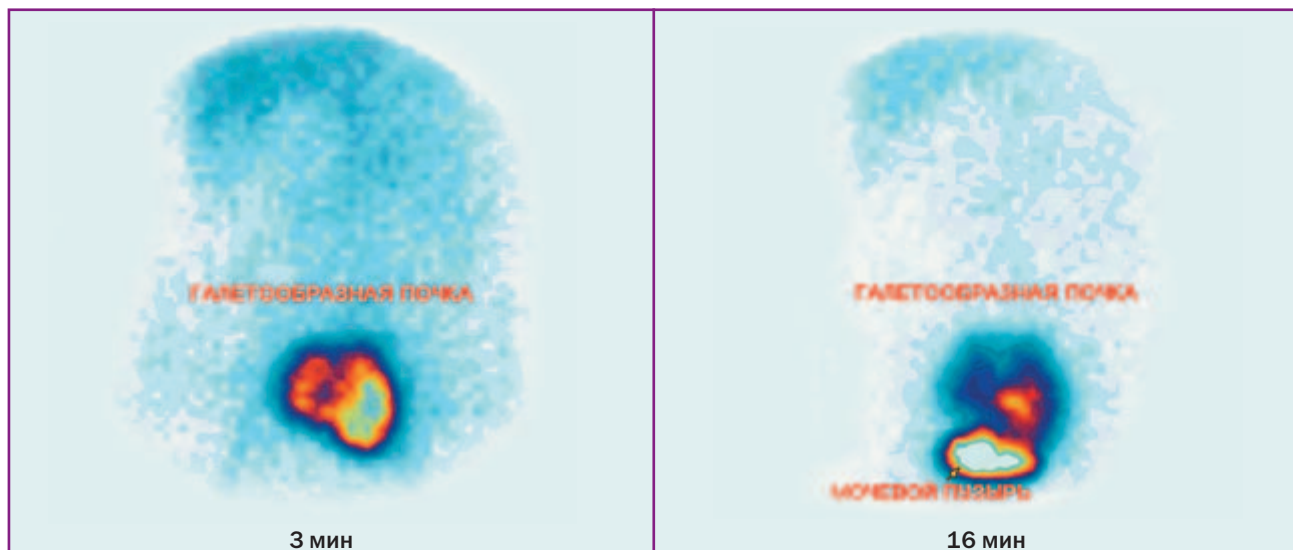


Рисунок 9. ДРСГ с ^{99m}Tc -МАГЗ. Галевообразная почка. На скинтифото почка расположена в полости малого таза, ротирована, с очагово-неравномерным распределением РФП

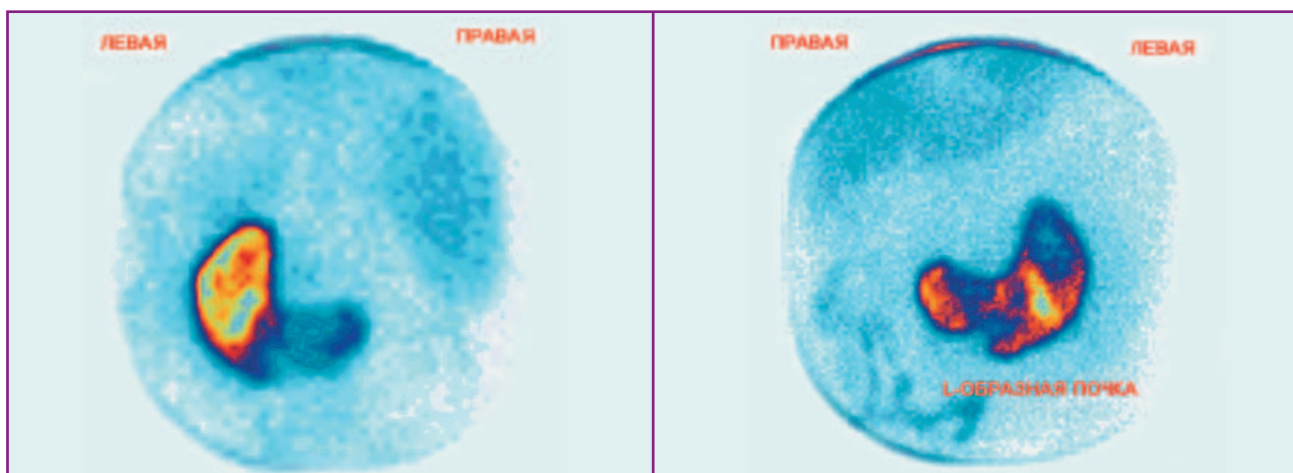


Рисунок 10. СРСГ с ^{99m}Tc -ДМСА в передней и задней проекциях. На скинтифото L-образная почка с хорошо развитым паренхиматозным перешейком и очагово-неравномерным распределением РФП

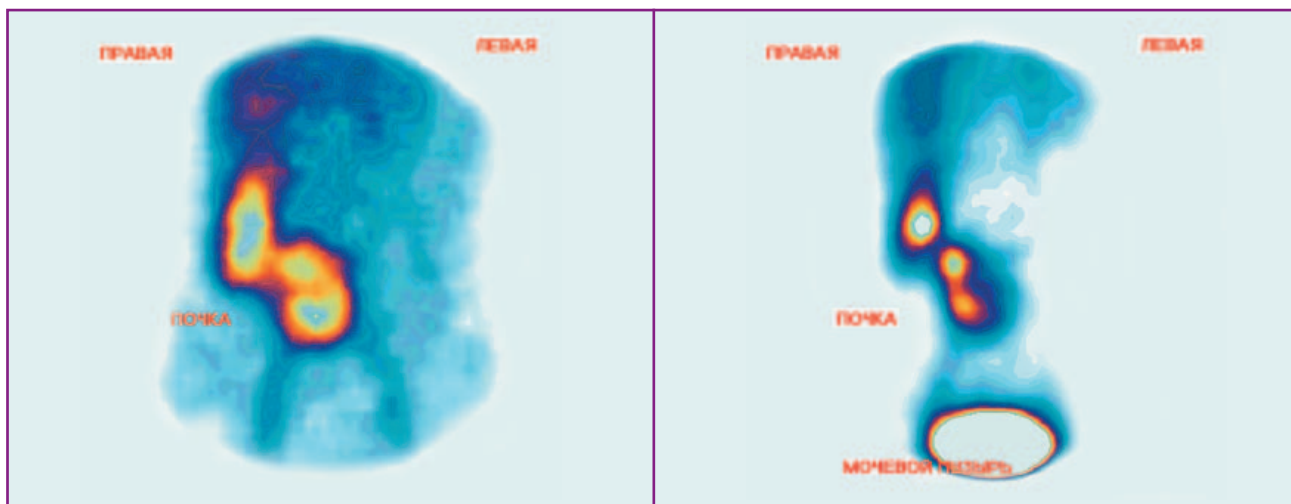


Рисунок 11. ДРСГ с ^{99m}Tc -МАГЗ. S-образная почка (паренхиматозная и экскреторная фазы)

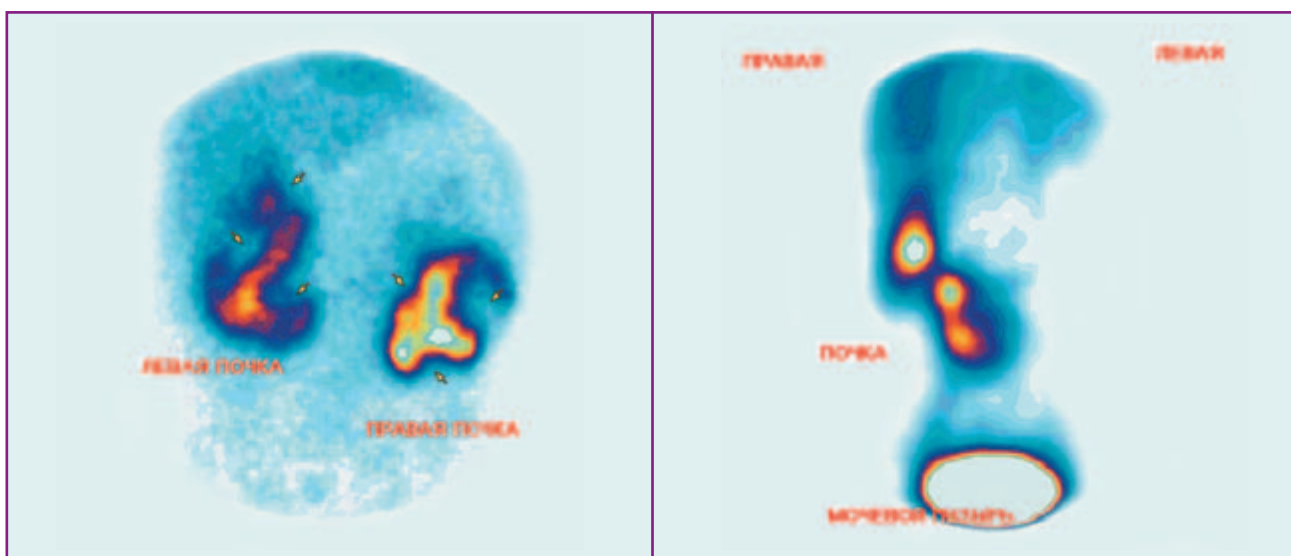


Рисунок 12. СРСГ с ^{99m}Tc -ДМСА в передней и задней проекциях. На сканировании поликистоз почек. Почки имеют нетипичную форму, увеличены в размерах с очагово-неравномерным распределением РФП

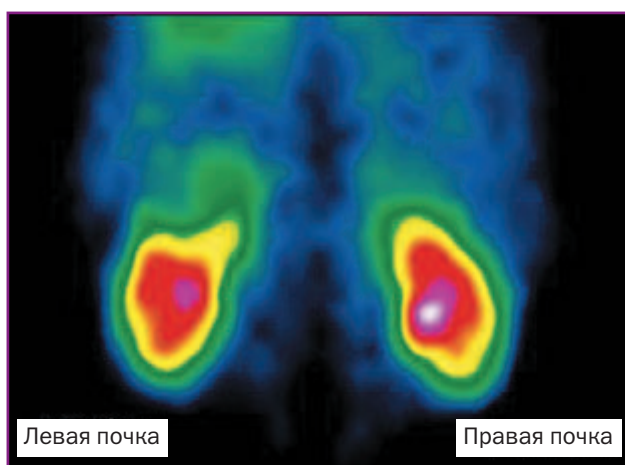


Рисунок 13. ДРСГ с ^{99m}Tc -ДТПА. Киста верхнего полюса левой почки. На сканировании в верхнем полюсе левой почки определяется дефект накопления РФП

почка не визуализируется. Это свидетельствует об отсутствии в ней даже минимального КФП, которое фиксирует скintiграфия (5 %). У 5–8 % пациентов регистрируется слабая фиксация РФП, визуализация почки крайне затруднительна, ренограмма практически афункциональна. Оценка наличия и функции МП имеет при СП второстепенное значение. Главное — оценка функции контрлатеральной почки, так как у 20 % больных отмечаются нарушения функционального состояния такой почки различной степени.

Кисты почек. Киста обычно исходит из коркового вещества почки и может локализоваться в любой части почечной паренхимы. Стенки кист состоят из фиброзной соединительной ткани, киста не общается с чашечками и лоханкой почки. При СП функция почки напрямую зависит от локализации и размера кисты. При центрально расположенных

кистах функция почки нарушается в соответствии с их размером и количеством, снижены СКФ и ЭПП, замедлена экскреторная способность. Большие кисты вносят значительный вклад в нарушение функции почки и КФП. При ДРСГ пораженная небольшой кистой почка имеет нормальные размеры, в отдельных случаях визуализируется дефект накопления РФП, функциональные параметры сохранены (рис. 13).

Губчатая почка характеризуется кистозной дилатацией собирательных канальцев мозгового вещества. Заболевание может быть одно- или, чаще, двухсторонним [9, 13]. При УЗИ определяются мелкие кистозные образования у вершечек пирамид. При СП выявляется недостаточное КФП (уменьшение в среднем на 30–35 %), прогрессивно страдают клубочковый и канальцевый аппараты. Нарушение экскреции связано с задержкой РФП в паренхиме.

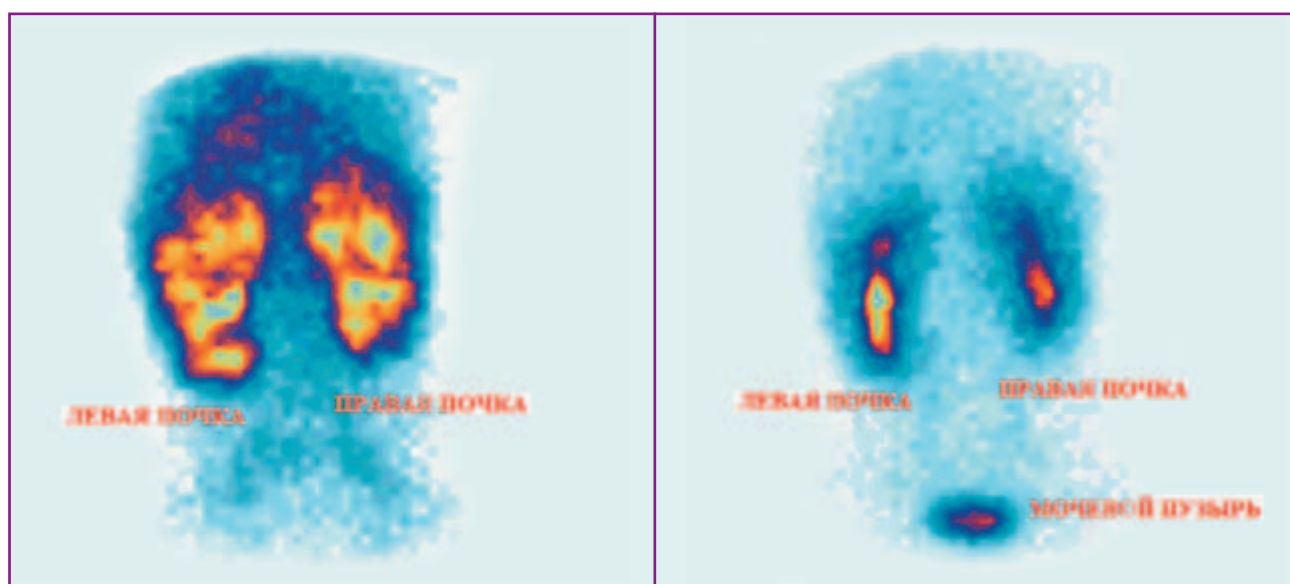


Рисунок 14. ДРСГ с ^{99m}Tc -МАГЗ в паренхиматозной и экскреторной фазах. Губчатые почки. На скintiфото почки увеличены в размерах, с нечеткими контурами и очагово-неравномерным распределением РФП

Таблица 1. Достоверность исследований аномалий почек основными лучевыми методами визуализации

Аномалия	УЗИ	ЭУ	ДРСГ	СРСГ
Аплазия	4	2	5	5
Гипоплазия	5	4	5	5
Добавочная почка	3	4	5	5
Удвоенная почка	3	5	3	2
Дистопии	4	4	5	5
Подковообразная почка	4	3	5	5
Галетообразная почка	3	3	5	5
L-образная почка	3	5	4	5
S-образная почка	3	5	4	4
Поликистоз почек	5	2	4	5
Губчатая почка	4	4	4	4

Примечания: 5 — отлично, 4 — хорошо, 3 — удовлетворительно, 2 — неуверенно, 1 — неудовлетворительно.

Ренографическая кривая паренхиматозного или гипофункционального типа. Размеры почек прогрессивно увеличиваются, на ранних стадиях обычные. Диффузно- и очагово-неравномерное распределение РФП в почках отмечается у 75 % пациентов в виде множественных или единичных очагов поражения паренхимы (рис. 14).

Таким образом, оценивая данные литературы и собственные результаты, достоверность СП в диагностике аномалий почек и оценке их функции можно представить следующим образом (табл. 1).

Выводы

В настоящее время СП является единственным методом объективной и точной оценки раздельной и суммарной функции почек, визуализации функционирующей почечной ткани и верхних мочевых путей. Для выявления врожденных аномалий наряду с ультразвуковым скринингом должны проводиться ДРСГ и СРСГ как наиболее информативные и менее нагрузочные методы. Такие исследования позволяют выявить анатомо-топографические, структурно-функциональные и уродинамические нарушения аномальных почек.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Информация о вкладе каждого автора: С.В. Поспелов — концепция и дизайн исследования, сбор материалов; В.Ю. Кундин — анализ полученных данных, написание текста.

Список литературы

1. Вроджені вади розвитку сечових шляхів у дітей / О.Ф. Возіанов, Д.А. Семівський, В.Е. Бліхар. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — С. 93-99.

2. Врожденные аномалии количества почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, диагностика, лечение и профилактика (часть 1) / Н.А. Никитина, Е.А. Старец, Е.А. Калашикова и др. // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 6(49). — С. 107-111.

3. Врожденные аномалии количества почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, диагностика, лечение и профилактика (часть 2) / Н.А. Никитина, Е.А. Старец, Е.А. Калашикова и др. // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 7(50). — С. 85-88.

4. Врожденные пороки развития: *Практ. рук-во* / В.Н. Запорожан, И.Л. Бабий, С.Р. Галич и др. — Одесса: ОНМедУ, 2012. — 320 с.

5. Деревянко И.М. Межлоханочные, мочеточниково-лоханочные и межмочеточниковые анастомозы при удвоении почки и мочеточника / И.М. Деревянко, Т.И. Деревянко // *Урология и нефрология*. — 1998. — № 1. — С. 6-10.

6. Игнатова М.С. Профилактика нефропатий и предупреждение прогрессирования болезней почек у детей / М.С. Игнатова // *Рос. вестн. перинат. и педиатрии*. — 2005. — № 6. — С. 3-8.

7. Изменение тактики ведения больных с патологией удвоенной почки / В.А. Дегтярь, Л.Н. Харитонюк, М.В. Бойко и др. // *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. — 2013. — 22(3). — С. 170-175.

8. Оперативное лечение заболеваний подковообразной и удвоенной почки / В.Г. Казимиров, С.В. Бутрин. — Волгоград, 2007. — 270 с.

9. Клинический случай галетообразной почки, осложненной нефролитиазом / С.П. Пасечников, П.А. Самчук, В.И. Сыч // *Урология*. — 2015. — № 1. — С. 49-52.

10. *Детская урология: Руководство* / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачев. — М.: Медицина, 1986. — 496 с.

11. Маковецкая Г.А. К вопросу о болезнях почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни / Г.А. Маковецкая, Т.В. Козлова // *Нефрология и диализ*. — 2000. — № 2. — С. 51-54.

12. Оценка функционального состояния и гемодинамики почек у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Е.Н. Логинова, Г.И. Нечаева, М.И. Шупина и др. // *Лечащий врач*. — 2016. — № 1. — С. 50-55.

13. *Пороки развития почек и мочеточников* / А.В. Айвазян, А.М. Войно-Ясенецкий. — М., 1988. — 448 с.

14. Врожденные пороки развития у детей / Б.Я. Резник, В.Н. Запорожан, И.П. Минков. — Одесса: АО «Бахва», 1994. — 448 с.

Получено 14.01.2017 ■

Кундін В.Ю., Поспелов С.В.

ДУ «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Можливості та переваги радіонуклідної візуалізації (сцинтиграфії) в оцінці анатомо-топографічного та функціонального стану нирок при вроджених аномаліях

Резюме. У статті розглядаються можливості динамічних і статичних радіонуклідних досліджень у діагностиці аномалій та оцінці особливостей функціонального стану аномальних нирок. Подано переваги, недоліки та можливості радіонуклідної діагностики при аномаліях кількості, розмірів, положення, відношення та структури нирок. Зроблено висновки про ви-

соку діагностичну значимість радіонуклідних досліджень і проведення їх разом з ультразвуковим скринінгом при веденні пацієнтів із поданими аномаліями нирок.

Ключові слова: радіонуклідна діагностика; аномалії нирок; динамічна реносцинтиграфія; статична реносцинтиграфія

V.Yu. Kundin, S.V. Pospelov

SI «Heart Institute of Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Capabilities and benefits of nuclear imagine (scintigraphy) for the assessment of anatomic and topographic and functional state of kidneys in congenital anomalies

Abstract. The article discusses the possibility of static and dynamic radionuclide imaging in the diagnostics of anomalies and evaluation of the functionality of abnormal kidney. It presents the advantages, disadvantages and possibilities of nuclear diagnostics of anomalies of quantity, size, position, relationship and structure of the kidneys.

It was concluded about high diagnostic value of radionuclide studies and their use along with ultrasound screening in the observation of patients with the renal anomalies.

Keywords: radionuclide diagnostics; renal anomalies; dynamic renal scintigraphy; static renal scintigraphy



ЖУРНАЛ «ПОЧКИ»

ВКЛЮЧЕН В НАУКОМЕТРИЧЕСКИЕ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ
Index Copernicus International,
Ulrichsweb Global Serials Directory,
Directory of Research Journals Indexing (DRJI),
WorldCat, РИНЦ (Science Index),
Google Scholar, «Джерело», Academic Resource
Index (Research Bible), «КиберЛенинка»,
НБУ им. В.И. Вернадского, CrossRef,
Universal Impact Factor, General Impact Factor,
International Committee of Medical Journal
Editors (ICMJE), SHERPA/ReMeO,
Bielefeld Academic Search Engine (BASE)



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Иванов
Дмитрий Дмитриевич

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

ПОДПИСНОЙ
ИНДЕКС
68277

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

ИД «ЗАСЛАВСКИЙ» ПРЕДЛАГАЕТ ВАМ **БЕСПЛАТНУЮ** ПОДПИСКУ НА
ЭЛЕКТРОННЫЕ ВЕРСИИ ВСЕХ НАШИХ ИЗДАНИЙ.

КАК ПОДПИСАТЬСЯ?

1

На сайте
www.mif-ua.com
находим раздел
«Подписка»



2

Нажимаем на кнопку
«**Бесплатная
подписка
на электронные
издания**»



3

Заполняем
анкету



**ПОЗДРАВЛЯЕМ!
ВЫ ПОДПИСАНЫ!**
На Ваш электронный адрес
будут приходить
электронные версии
изданий.



Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹
- потенціювання протизапальної терапії²



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

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

Канефрон® Н

Таблетки, зкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краллі оральні: 100 г кралець містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні нефрекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Легка виразка у стадії загострення. Краллі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта. Канефрон® Н таблетки в/о: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016, Канефрон® Н краллі оральні: Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Джерело: 1 - Эффективность и безопасность фитотерапевтического препарата Канефрон® Н в профилактике и лечении урогенитальных и гестационных заболеваний: обзор клинической практики в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Курт Г. Набер. Мюнхенский технический университет, Германия. Research and Reports in Urology 2013;5 39-48. 2 - Дударь И.А., Лобода А.Н., Крот В.Ф. и др. (2009) 12-месячное сравнительное исследование применения препарата Канефрон® Н в лечении больных с инфекцией мочевой системы. Здоровье мужчины, 3 (30): 85-90.

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

УДК 616.62-002.1-085:615.322.03

Острый неосложненный цистит: комплексная фитотерапия позволит отказаться от антибиотиков

Резюме. В лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей происходит переосмысление: в то время как при лечении острого цистита антибиотики все еще входят в стандартный терапевтический арсенал, эмпирическое лечение антибиотиками в терапии первой линии все более критично рассматривается экспертами и все реже воспринимается как абсолютная необходимость. Вместо воздействия на бактерии более целесообразной может быть работа с собственной воспалительной реакцией организма. Положительный опыт получен в отношении фитотерапевтических средств мультимодального действия, например трехкомпонентного сочетания активных веществ растительного происхождения из листьев розмарина, золототысячника и корня любистка.

Ключевые слова: острый цистит; лечение; антибиотикотерапия; фитотерапия

Каждая вторая женщина в течение жизни хотя бы раз болеет острой инфекцией мочевыводящих путей (ИМП), 30 % женщин страдают рецидивирующим воспалением мочевого пузыря. Основным возбудителем является уропатогенная кишечная палочка (*E.coli*). Острый неосложненный цистит (ОНЦ) в амбулаторной практике является наиболее частой причиной назначения антибиотических средств, а урология — одним из профилей с наиболее частым назначением антибиотиков в амбулаторном режиме (табл. 1).

Асимптоматическая бактериурия является нормой

Однако причинят ли бактерии вред мочевому пузырю, зависит не только от вирулентности микроорганизмов, но и от воспалительной реакции уротелия. Как объяснил проф. д-р Михаил Коган (Ростов, Россия), просто наличие бактерий в моче не следует считать инфекцией.

Он отметил, что в отличие от более ранних предположений современные методы секвенирования ДНК показали наличие в моче здорового человека широкого спектра аэробных и анаэробных бактерий. «Стало быстро понятно, что асимптоматическая бактериурия является нормальным состоянием и необходимо пересмотреть миф о стерильности мочи», — подчеркнул Коган. При этом, согласно последующему заявлению проф. д-ра Флориана Вагенленера (Гиссен, Германия), между хозяином и патогеном сложился особый тип мирного сосуществования с понижающей регуляцией как вирулентности штамма бактерий, так и реакции хозяина. По

его словам, бактериальное заселение мочевого пузыря даже обеспечивает защиту: в одном из исследований инокуляция штамма кишечной палочки без факторов вирулентности имела защитное действие при рецидивирующей ИМП [2].

Резистентность кишечной палочки повышается

Эти сведения поднимают вопрос: следует ли рассматривать обычное в повседневной практике лечение ОНЦ антибиотиками как целесообразное — не в последнюю очередь ввиду высокого процента самоисцеления, низкого риска развития осложнений и прогрессирующей бактериальной устойчивости.

Всемирная организация здравоохранения называет стремительный рост устойчивости бактерий к антибиотикам одной из трех крупнейших проблем здравоохранения во всем мире. Последние данные демонстрируют высокий процент бактериальной резистентности в практике амбулаторной урологии, например 22 % — к ципрофлоксацину, 28 % — к ко-тримоксазолу и 14 % — при применении цефуроксима [3]. Проф. д-р Андре Гесснер (Регенсбург, Германия) считает, что виной этому — неправильное и часто бездумное применение антибиотиков.

Локализация воспаления вместо уничтожения бактерий

Улучшение понимания особенностей взаимодействия между хозяином и патогеном, по мнению Вагенленера, ведет к разработке совершенно новых подходов

Таблица 1. Объем назначений антибиотиков по врачебным группам за 2011 г. [1]

Врачебная группа	Определенная суточная доза на врача
Урологи	5,211
Семейные врачи, врачи общей практики	4,579
Педиатры	3,764
Терапевты, специализирующиеся как врачи широкого профиля	3,656

к лечению. Он считает, что станет возможным отказ от антибиотиков широкого спектра при лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Вместо них смогут применяться противовоспалительные лекарственные средства. «В прошлом боролись только с возбудителем заболевания, сегодня фокус сместился в сторону хозяина».

По словам ученого, лечение реакции хозяина, т.е. воспаления уротелия, и сохранение бактериальной флоры, выполняющей защитные функции, во многих случаях кажется более целесообразным, чем борьба с возбудителем. Таким образом, данная концепция «толерантности хозяина» направлена на развитие иммунологической толерантности хозяина к патогену.

Отсутствие насущной необходимости в изначальном применении антибиотиков для лечения ОНЦ у женщин показало новое исследование, изучавшее ослабление симптоматики ОНЦ в ходе использования противовоспалительного средства (ибупрофен) по сравнению с лечением антибиотиком (фосфомицин). В случае сохранения жалоб или ухудшения самочувствия пациентки из экспериментальной группы, в которой применялся ибупрофен, могли также перейти на лечение антибиотиком.

Тем не менее в двух третях случаев удалось достичь удовлетворительных результатов при применении противовоспалительной терапии: только каждая третья женщина нуждалась в применении антибиотиков. На седьмой день большинство пациенток не имели симптомов заболевания, хотя в группе фосфомицина субъективная симптоматика исчезла быстрее [4]. В данном случае могли быть целесообразны другие ослабляющие симптоматику воздействия.

Мультицелестная терапия на основе растительных препаратов

Определенную значимость в лечении инфекций мочевыводящих путей Вагенленер придает мультицелестной терапии на основе растительных препаратов. Трехкомпонентное сочетание активных веществ растительного происхождения в лекарственном средстве Канефрон Н уже несколько десятилетий применяется в качестве поддерживающего лечения острых и рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и тестируется в настоящее время в исследовании фазы III. Фитокомбинация из листьев розмарина, золототысячника и корня любистка проявляет широкий спектр фармакологического действия. В лечении острых заболеваний наряду с антифлогистическим эффектом находят применение спазмолитические и антиноцицептивные свойства: уменьшается жжение при мочеиспускании и спазмы в нижней части живота. Дополнительное противоадгезивное действие может предотвратить закрепление бактерий и их проникновение в слизистую оболочку мочевого пузыря. Это способствует ускоренному и полноценному вымыванию микроорганизмов, а также защищает от повторения вспышки инфекции. Ввиду этого в качестве последующего лечения фитокомбинация в состоянии снизить вероятность повторного развития инфекции.

Уменьшение частоты позывов к мочеиспусканию, спазмов и болей

Возможность реализации данных фармакологических свойств подтверждена открытым пилотным исследованием среди 125 женщин, страдающих ОНЦ, прошедших 7-дневное лечение с использованием данного фармакологического средства растительного происхождения [5]. В ходе исследования также существовала возможность перехода на антибиотик в случае персистенции или усиления симптомов.

Во время лечения установлено явное уменьшение жалоб. Характерные для цистита симптомы, такие как дизурия, поллакиурия и позывы к мочеиспусканию, на седьмой день у 71 % пациенток были только умеренно выражены или полностью отступили. В среднем лечение на основе лекарственного средства растительного происхождения снизило балл оценки симптоматики на 74 %: с 7,3 до 1,9 (рис. 1). Почти все женщины (98 %) обошлись без лечения антибиотиками. После успешного завершения лечения ни у одной женщины не был зарегистрирован ранний рецидив по данным на 37-й день исследования. Лечение переносилось участницами исследования очень хорошо, не отмечалось никаких нежелательных явлений.

Недавно стартовало рандомизированное исследование, призванное сравнить эффективность трехкомпонентного сочетания активных веществ растительного происхождения и антибиотика (фосфомицин).

Лечение со щадящей нагрузкой на микробиом

Дополнительное преимущество симптоматического лечения на основе трехкомпонентного сочетания активных веществ растительного происхождения, как отметил проф. Гесснер на основании новых результатов исследований, в минимизации вредного воздействия на микробиом по сравнению с антибиотической терапией. Побочное действие антибиотиков часто возникает вследствие смещения собственных бактериальных популяций организма, например, жалобы, касающиеся желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции или грибковые заболевания в области половых органов. Получение подробных данных в этом отношении стало возможным только благодаря современным методам секвенирования ДНК, ввиду того

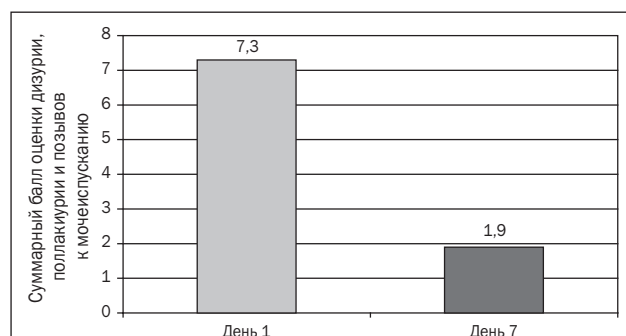


Рисунок 1. Ослабление симптоматики при монотерапии острого цистита на основе трехкомпонентного сочетания активных веществ растительного происхождения [5]

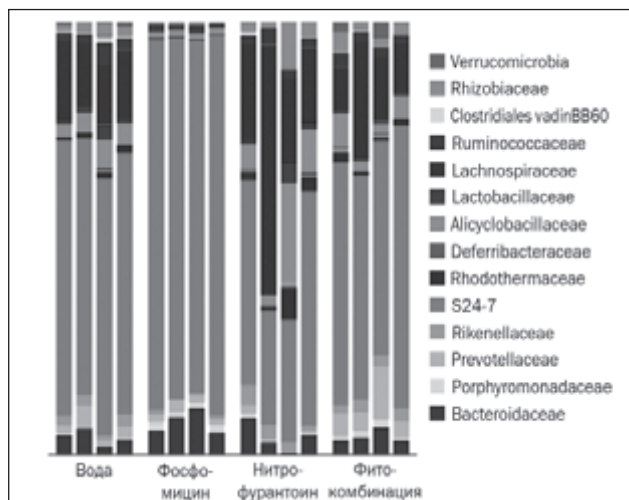


Рисунок 2. Интестинальный микробиом мышей после приема антибиотиков или трехкомпонентного сочетания активных веществ растительного происхождения [6]

что многие штаммы бактерий в принципе невозможно было идентифицировать классическими методами культивирования.

На базе экспериментальной модели Гесснер продемонстрировал дисбактериоз кишечника, обусловленный приемом антибиотиков. Его рабочая группа изучала интестинальный микробиом мышей, получавших или однократную дозу фосфомицина, семидневный курс нитрофурантоина, воду в качестве индифферентной основы без активных веществ, или две разные дозировки фитокомбинации [6]. В то время как лечению на основе фосфомицина или нитрофурантоина сопутствовали значительные смещения микробиома, фитокомбинация в основном не повлияла на бактериальную флору кишечника. Альфа-разнообразие — показатель видового многообразия бактерий — в пробах кала мышей, проходивших фитотерапевтическое лечение, практически соответствовало уровню в пробах кала мышей, которые получали только воду (рис. 2). Данные результаты сохранялись даже в случае приема комбинации активных веществ растительного происхождения в десятикратной дозировке, аналогичной дозе, рассчитанной для чело-

века. Полученные выводы согласуются с высокой переносимостью Канефрона Н, представленной в пилотном исследовании. В свою очередь, анализ проб кала мышей, получавших нитрофурантоин, дал результаты, значительно выходящие за рамки референсных значений. Еще более выраженным, согласно докладу ученого, это различие было среди мышей, получивших однократную терапию на основе фосфомицина. «В данном случае обнаружен действительно тяжелый дисбиоз», — сообщил микробиолог. Некоторые семейства бактерий даже полностью исчезли.

Заключение Гесснера по данному анализу микробиома: «При неосложненных циститах мы, как микробиологи, рекомендуем бы варианты лечения на основе препаратов растительного происхождения, а не антибиотиков».

Список литературы

1. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit / Paul-Ehrlich-Gesellschaft // Infektiologie; Medizinische Universitätsklinik Freiburg; GERMAP 2012 — Antibiotika-Resistenz und Verbrauch, Auflage April 2014.
2. Dobrindt U. et al. // Pathogens. — 2016. — 5. — 21.
3. Robert-Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 13.08.2015.
4. Gágyor I. et al. // BMJ. — 2015. — 351. — h6544.
5. Ivanov D. et al. // Clinical Phytoscience. — 2015. — 1. — 7.
6. Gessner A. The influence of urologic therapeutics on the microbiome in an experimental model // How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard vs. alternative approaches. — 3rd Annual EAU Congress. — Munich, 2016.

Материал предоставлен компанией «Бионорика».
<https://www.springermedizin.de/>

Исходные данные: «Фармависсен актуэль»
(Pharmawissen aktuell)

421584 // Der Urologe 5/2016 Uro-News 6/2016.

Симпозиум «How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard vs. alternative approaches» («Как лечение урологических заболеваний воздействует на микробиом: сравнение стандартных и альтернативных подходов»), посвященный Конгрессу Европейской ассоциации урологов, Мюнхен. 12.03.2016 г., Мюнхен.

Автор доклада: д-р Мартина-Ясмин Утцт, Фюрстенфельдбрук, Германия
(Dr. Martina-Jasmin Utzt, Fürstenfeldbruck).

Редакция: д-р Петра Штавинкси (Dr. Petra Stawinksi).

Руководство «Корпорейт Паблицинг»:
Ульрике Хафнер (ответственный).

Springer Medizin Springer-Verlag GmbH.
Тиргартенштрассе 17, 69121 Гейдельберг
(Tiergartenstrasse 17, 69121 Heidelberg).

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

(Шпрингер-Ферлаг Берлин Гейдельберг).

При содействии «Бионорика SE», Ноймаркт ■

Гострий неускладнений цистит: комплексна фітотерапія дозволить відмовитися від антибіотиків

Резюме. У лікуванні неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів відбувається переосмислення: тоді як при лікуванні гострого циститу антибіотики все ще входять в стандартний терапевтичний арсенал, емпіричне лікування антибіотиками в терапії першої лінії все більш критично розглядається експертами і все рідше сприймається як абсолютна необхідність. Замість впливу на бактерії більш доцільною може бути робота

з власною запальною реакцією організму. Позитивний досвід отриманий у відношенні фітотерапевтичних засобів мульти-модальної дії, наприклад трикомпонентного поєднання активних речовин рослинного походження з листя розмарину, золототисячника і кореня любистку.

Ключові слова: гострий цистит; лікування; антибіотикотерапія; фітотерапія

Acute Uncomplicated Cystitis: Combination Phytotherapy Will Eliminate the Use of Antibiotics

Abstract. In the treatment of uncomplicated urinary tract infections, there is a rethink now: while during the treatment of acute cystitis, antibiotics are still a part of the standard therapeutic arsenal, empirical antibiotic use in first-line therapy is considered more critically by the experts, and is less and less seen as an absolute necessity. Instead of exposure to the bacteria, the work with our own inflammatory response

may be more appropriate. The positive experience has been obtained regarding phytotherapeutic agents with multimodal action, such as the three-component combination of active substances of plant origin from the leaves of rosemary, centaury and lovage root.

Keywords: acute cystitis; treatment; antibiotic therapy; phytotherapy

Mariia Ivanova^{1,2}, Olena Dyadyk³, Andrew Smith², Lucia Santorelli², Martina Stella², Manuel Galli², Clizia Chinello², Fulvio Magni²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²University Milan-Bicocca, Milan, Italy

³Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Proteomics and Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry Imaging as a Modern Diagnostic Tool in Kidney Diseases

Abstract. As a result of the rapid evolution of modern science, we are continually improving our knowledge of disease pathogenesis and morphology on a daily basis. Due to the era of omics sciences, such as genomics, transcriptomics, and proteomics, there is a strong desire to comprehend the molecular mechanisms of diseases and organisms. The final aims would be to perform more successful diagnosis/prognosis, identify potential therapeutic targets, and predict treatment response. Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide health problem with a rapidly increasing incidence, with CKD itself encompassing a large subset of diseases. Recently, modern proteomic technologies, such as matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging, have been employed in order to study CKD. Notwithstanding the general infancy of these methodologies, there are already an impressive number of studies and publications related to this subject.

Keywords: chronic kidney disease; proteomics; matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging; chronic kidney disease outcome prognosis; predict treatment response

The suffix “omics” refers to fields that study a particular class of molecules, such as gene, proteins, and metabolites, focusing on their function and relationship [1]. Omics disciplines include genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, lipidomics, and nutrigenomics, among many others [2].

Genomics aims to evaluate the structure of an organism’s genome, including mapping genes and DNA sequencing, examining the molecular mechanisms and provide information related to genetic profiles, its influence on organs and systems, and the interaction of genetic factors in various diseases. Functional genomics, another field of molecular biology, studies the regulation of a gene expression and its effects on protein translation and protein-protein interactions [3, 4]. Moving from genomics to transcriptomics, the interest moves from genes to the RNA transcript (the transcriptome), studying its changes due to alterations in the genome, its variability among different cells, and responses to different biological conditions or pharmacological treatment. Mirro-

ring the term genomics, proteomics investigates protein function, post-translational modifications, and interaction while metabolomics aims to identify and quantify small molecules that are metabolic products of different biological and pathological process.

From genomics to metabolomics, such technologies have progressed considerably in recent years, not only in basic research, but they are also becoming more readily used as a source of precious information that can be easily transferable into clinics in the form of diagnostic tests. However, one of the greatest obstacles that omics technologies must overcome is related to sample procurement. In order, for findings from omics studies to be translated into clinics, sufficient numbers of samples need to be obtained in order for the findings to be sufficiently reliable and robust. Thus, it is imperative that up-to date information is shared within the clinical field, improving the general understanding of the technologies and promoting stronger collaborations between research and clinics.

1. Introduction to proteomics

Proteomics is the omics field that deals with screening the entire collection of proteins within a cell. This complete collection of proteins is known as the “proteome”. The study provides information regarding protein abundances, their variations and modifications, along with their interacting partners and networks, in order to understand cellular processes. Another important aspect is that proteins are unstable and dynamic in contrast to the relatively static genome. The localization, number, and concentration of proteins may change depending on the ongoing condition and disease. “Clinical proteomics” is a subdiscipline of proteomics that involves the application of proteomic technologies on clinical specimens such as blood or urine.

There are many arguments that highlight the necessity for non-invasive biomarkers that could detect the early onset of kidney disease, monitor responses to therapy, and predict progression to end-stage renal disease. With regards to the study of CKD, urinary proteomics/peptidomics arguably represents the most appropriate approach. This can be rationalized by the fact that the proteins present in urine are more likely to be a reflection of the pathological state of the organ. Mischak et al. insist that such biomarkers could substantially improve patient management, providing prognostic information and predicting responses to treatment, guiding the choice of therapy. By all means, omics are going to improve the understanding of kidney disease at a molecular level and provide the potential to identify superior therapeutic targets that can improve patient care [5].

Despite diverse challenges, proteomics that employs bodily fluids is thought to be one of the most promising approaches for detecting disease biomarkers. Furthermore, the identification of novel therapeutic treatments is another promising area in which proteomics is applied. Going beyond this, proteomics is also starting to play a significant role in the validation of drug targets, understanding the mechanism of drug action, drug metabolism, and drug toxicity [6].

2. Advancements in analytical techniques

The field of proteomics has rapidly developed and has been involved in numerous research areas, by employing a vast array of modern analytical techniques. Initially, two-dimensional gel electrophoresis (2DE) was employed. While although technical issues related to inter-gel variability were partially overcome by the development of two-dimensional differential gel electrophoresis (2D-DIGE), the large step forward came when liquid chromatography (LC) was coupled with mass spectrometry (MS), enabling untargeted protein identification. In LC-MS, analytes are separated within the LC column prior to electrospray ionization (ESI) and detection in a highly specific and sensitive manner. As a result, LC-MS has been employed for protein biomarker discovery using a wide array of biological fluids. Furthermore, methodologies employing capillary electrophoresis (CE)-MS have also developed very rapidly during recent years,

owing to its ability to rapidly separate analytes in a highly reproducible manner. In CE-MS, proteins, or peptides, are separated based upon their migration time through a capillary prior to MS detection. Despite CE-MS not being particularly suited for the analysis of larger proteins (> 20 kDa), it has become readily used for the analysis of the urinary peptidome due to its compatibility with high salt concentrations [7]. As a result of these developing technologies, both targeted and non-targeted protein identification became available even with a small sample volumes. Furthermore, information related to post-translational modifications can now be obtained, with such modifications playing a significant role during disease development [6, 8]. The potential of applying these mass spectrometric approaches to biological fluids means that they have evolved to become readily employed in a wide variety of different clinical studies [9].

With regards to the analysis of tissue, the ability to detect changes in protein expression directly *in situ* represents a very appealing aspect with regards to the detection of specific protein markers. Modern mass spectrometry imaging (MSI) techniques, particularly Matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI), have developed rapidly in recent years and are now able to analyse tissue specimens with sufficient spatial resolution in order to distinguish individual cells, pushing the boundaries even further. The application of this technique directly on renal tissue can provide detailed information related to renal diseases and the potential to detect specific protein markers. Therefore, the article will focus more specifically on this rapidly emerging technology and provide literature examples of how MALDI-MSI has already been applied in the study of CKD.

2.1. MALDI-MSI

MALDI and MSI appeared when in 1985 F. Hillenkamp and M. Karas first used this technology to analyse proteins, peptides, sugars, and polymers which ionized in a “soft” manner to create single-charged ions [10]. Taking into account the ability of MALDI to analyse proteins and numerous other different substances and its’ widespread availability, it remains the most commonly applied MSI technique. As the proteins play a significant role in the wide array of pathways involved in cellular signalling cascades, the ability to resolve their spatial localization concurrently within the same section of tissue can significantly facilitate the detection of pathological processes and hence determine the risk-groups. It’s also increasingly common used for the detection of lipids and metabolites, meaning that multiple disease mechanisms can be described and integrated with proteomic findings. Since the development of MALDI-MSI, it has employed in a large number of clinically orientated studies, focusing on fields such as oncology, pathology, and even forensics [11]. It also proved to be a valuable tool for the detection of xenobiotics and their metabolites directly *in situ* [12].

Generally speaking, MALDI-MSI is performed by acquiring a mass spectrum at specific spatial coordinates

within a defined measurement region, which is usually related to an entire section or particular regions of interest present within a tissue section. Using the acquired mass spectra, the spatial distribution of the analytes (metabolites, lipids, proteins) can be visualised and a molecular image of the tissue reconstructed. These molecular images can then be correlated with tissue images obtained traditional histology.

Specific steps of specimen preparation include tissue washing in order to remove potential contaminants (eg. salt and polymers), on-tissue digestion with protease enzymes (commonly trypsin), and finally matrix application itself [13, 14]. Fresh samples are considered to be the primary source of tissue for MALDI-MSI experiments and are commonly collected for this type of analysis. However, fresh samples also need to be frozen immediately following collection in order to stabilise the proteome through inhibition of the enzymatic processes. The significant advantage offered by fresh-frozen (FF) tissue is that it closely mimics the native state of the tissue, with the tissue morphology and integrity being preserved. The freezing process here must be performed in a gradual and homogenous manner in order to avoid the formation of ice crystals, which can lead to tissue cracking. The most common approach involves loosely wrapping the tissue in aluminium foil and freezing in liquid nitrogen or cooled alcohol (to approximately -70°C for approximately one minute. Alternatively, the tissue can also be cooled in isopentane dry ice. A further approach that can be employed in order to avoid protein degradation is conductive heat transfer. However, it is important to verify the compatibility of each tissue with this treatment, given that the tissue morphology can be altered during the process. Once stabilisation has been performed, the tissue is stored at -80°C prior to MALDI-MSI analysis.

In recent years, which is also arguably of greater significance to clinical MALDI-MSI studies, protocols have been developed in order to enable formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue to be analysed [13]. FFPE tissue represents the major proportion of the patient samples collected and stored in hospitals and other medical centres, meaning that they are becoming invaluable to histopathological studies involving MALDI-MSI and can unearth a plethora of new information. Ultimately, the analysis of FFPE tissue enables retrospective studies with much larger cohorts of patients. This is especially important when attempting to collect samples of particularly rare diseases, which would take a considerably longer period of time if attempting to obtain an equivalent number of FF specimens. In terms of sample storage, FFPE tissue can also be stocked at room temperature for up to 10 years, far greater than would be possible with FF tissue, even at -80°C .

In general, MALDI-MSI has vast applicability in the study of various diseases, and these will be briefly touched upon prior to discussing its relevance in CKD.

Of particular note, Baluff et al. decided to employ MALDI-MSI in order to study different tumour micro-

environments in gastric cancer and breast carcinoma. Using this approach, they were able to identify different tumour microenvironments within tumour tissue that appeared homogenous when evaluated using traditional histological techniques. Employing a novel combination of segmentation and multivariate analysis methods, they detected a number of tumour subpopulations, within histologically homogenous regions, that were associated with changes in the levels of DEFA-1 and Histone H2A. This molecular information was then combined with clinical data taken from patients in order to predict the survival rate of patients based upon the number of observed molecular tumour sub-populations. This is a prime example of not only how MALDI-MSI can provide information that is confirmatory, or complementary to histological information, but also how it can provide further information that was not previously possible [15, 16].

Y. Ucal et al. also provided an extensive summary of the role MALDI-MSI in various other cancer types and neurodegenerative diseases. Using MALDI-MSI, proteomic signatures of different grades of glial tumors, specific peptides in multiple myeloma, the distribution of pharmacological agents in ovarian cancer, changes in glycosylation patterns in prostate cancer, and the screening of renal cell carcinoma have all been performed. Furthermore, specific proteins implicated in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's disease have also been obtained and represent highly promising, if not initial, studies [9, 17].

3. Proteomics applications in CKD

The scope to analyse a wide variety of diseases using modern proteomic techniques is vast, however, we have to keep in mind that chronic kidney disease (CKD) is one of the major health and socioeconomic burdens. Thus, there is a strong need for new reliable diagnostic biomarkers and markers indicative of treatment efficacy that can be used alongside the classical clinical and pathological tools. The world nephrology and pathology community still continues to struggle in detecting the disease onset, predicting the individual's risk of disease development and/or progression, prediction to therapy response, and classification. It is already known that proteomics could be a reliable diagnostic method itself [18, 19] given that the large proportion of urinary proteins are generated by the kidney and are thus carrying the substantial information about renal state [18].

Chronic glomerulonephritis is one of the major causes of CKD and there are a number of existing studies that focus on primary and secondary glomerulonephritis, focusing on focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), IgA-nephropathy, membranous glomerulonephritis (MGN) and minimal change disease (MCD) [19]. Initially, several studies have employed animal models in order to study these renal diseases. Xu et al. employed laser capture microdissection (LCM) to specifically isolate glomeruli from rats with FSGS, with the glomerular proteome then being analysed by MALDI-MS. Proteomic

patterns of sclerotic and nonsclerotic glomeruli within FSGS were generated. However, they also noted that non-sclerotic glomeruli within FSGS were in fact more similar to sclerotic glomeruli than completely normal glomeruli from a proteomic standpoint, hypothesizing that the early onset of sclerotic processes can be detected by molecular analyses at an earlier stage [20]. Employing a mouse model, Kaneko et al. studied the pathogenesis of IgA nephropathy (IgAN). The authors investigated the molecular distribution of a variety of lipids in IgA murine kidneys using MALDI-MSI and noted that there were a number that were over-expressed in cortical regions of kidneys affected by the disease, with respect to healthy controls [21].

Mainini et al. first investigated the potential of employing MALDI-MSI directly on human renal biopsy material. It was noted that the glomeruli and tubules of healthy kidney tissue present similar proteomic profiles. However, in cases of primary glomerulonephritis (GN), including MGN and MCD, proteomic differences were observed between glomeruli and tubules. Furthermore, proteomic alterations were observed in GN tubules, even in regions without morphological indications of the disease. This finding indicated that it is possible to detect pathological alterations at the molecular level prior before being able to note changes with traditional histology [22].

Building upon this, Smith et al. applied MALDI-MSI to biopsic renal tissue taken from patients with the most frequent glomerular kidney diseases: FSGS, IgAN and membranous nephropathy (MN). They succeeded in generating molecular signatures capable of discriminating normal from GN tissue, as well as detecting a number of potential molecular markers of CKD progression. More specifically, they also detected a number of signals specific for each form of GN. One particular protein, identified as alpha-1-antitrypsin (A1AT) by MS/MS, was shown to be localised to the podocytes of sclerotic glomeruli following antibody validation. Given the localization of this protein, they hypothesized that its presence may be associated with podocyte stress that occurs during the development of sclerosis. Furthermore, the same peptide fragment of A1AT was detected in the urine of GN patients who were shown to progress to the latter stages of renal disease. This body of work highlighted how findings generated by MALDI-MSI could also be also translated into less-invasive proteomic analysis employing urine.

MALDI-MSI has also been recently employed in the study of membranous nephropathy (MN) which is the leading cause of nephrotic syndrome in adults and one of the most leading nephropathies worldwide. As this disease can manifest as both primary (idiopathic) or secondary, it was important to find the relevant bio-

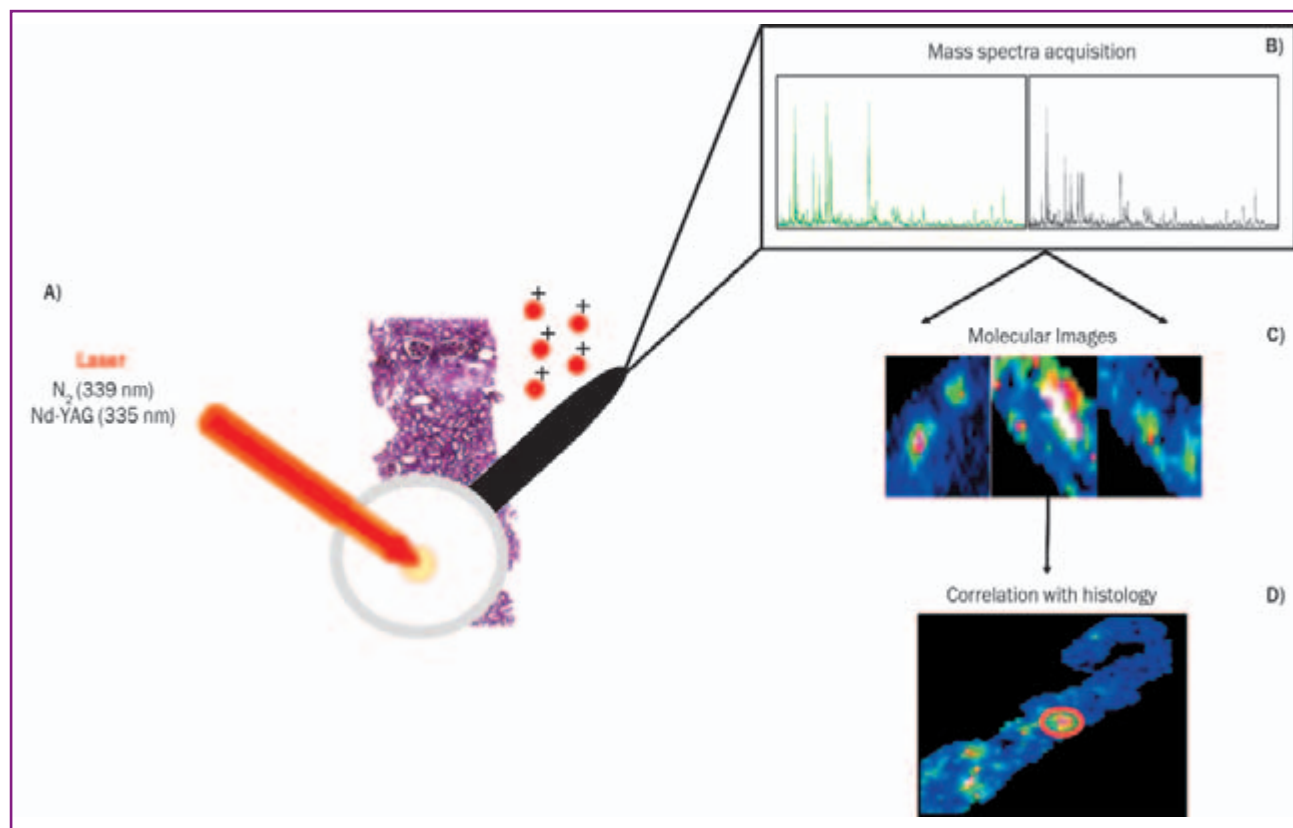


Figure 1. Schematic representation of the MALDI-MSI Imaging process. (A) Ablation of the MALDI matrix leads to the desorption and ionization of matrix and analyte ions. (B) Mass spectra are then automatically acquired at discrete spatial coordinates. Following this, (C) molecular images representing the spatial distribution of the ions present in the spectra can be generated and (D) correlated with a corresponding histological image

markers to distinguish these two forms, considering that it is not always possible to do this using clinical information alone, as this enables the most appropriate treatment and management to be selected. The work of Beck et al. presented a large step forward in the diagnosis of MN, detecting the circulating antigens phospholipase A2 receptor (PLA2R), IgG4, and thrombospondin type 1 domain-containing 7A (THSD7A) in the sera of primary MN patients [23]. However, there is still the strong need for further markers that can be used to stratify primary MN patients, given that the aforementioned antigens only account for approximately 75 % of primary MN patients. Here, Smith et al. employed MALDI-MSI to FFPE tissue of 20 patients to evaluate the capability of this technology to detect alterations in the tissue proteome of primary and secondary MN patients and represented the first example of MALDI-MSI being applied to FFPE renal biopsies for this purpose. The positive results obtained with this proteomic approach facilitated the detection of a number of signals that could differentiate the different forms of iMN that were positive to PLA2R or IgG4 as well as distinguish primary from secondary MN. In particular, MALDI-MSI was able to generate molecular signatures of primary and secondary MN, with one particular signal (m/z 1459), identified as Serine/threonine-protein kinase MRCK gamma, being over-expressed in the glomeruli of primary MN patients with respect to secondary MN. Furthermore, this proteomic approach detected a number of signals that could differentiate the different forms of iMN that were positive to PLA2R or IgG4 as well as a further set of signals (m/z 1094, 1116, 1381 and 1459) that distinguish these patients from those who were negative to both. Although this study is only in the initial phase, the preliminary results are encouraging and the line of work holds a fair degree of promise. Following verification on a larger cohort of patients, the signals detected here could potentially represent future proteomic markers of iMN [24].

All these studies show vast potential and represent the value of employing modern proteomic techniques for diagnostic purposes, particularly in CKD. It is hoped that this already strong platform will encourage further, more in-depth, studies that could eventually reveal new specific and sensitive biomarkers that could be used for the diagnosis, prognosis, and management of renal disease. Renal diseases, as a very specific entity, have been more widely investigated and understood than ever before during recent decades. However, given the ever increasing worldwide incidence of CKD, in addition to advancements in analytical instrumentation, it is both important, and possible, to obtain much more molecular information than was ever possible. Understanding the molecular nature of this disease will open new horizons in its diagnosis management strategies.

A vast amount of information on this topic is accessible on the OMICS international website which in-

cludes open-access journals and other various information (<https://www.omicsonline.org/>) as well as the CKD database (<http://www.padb.org/ckddb/>).

Conflicts of interests: not declared.

References

- Horgan RP, Kenny LC. 'Omic' technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2011;13:189–195.
- Mina H, Hanna & Alessandra DallaGassa & Gert Mayer & Gianluigi Zaza & Patrick D. Brophy & Loreto Gesualdo & Francesco Pesce. (2016) *The nephrologist of tomorrow: towards a kidney-omic future. Pediatr Nephrol* DOI 10.1007/s00467-016-3357-x
- Pesce F, Pathan S, Schena FP (2013) From -omics to personalized medicine in nephrology: integration is the key. *Nephrol Dial Transplant* 28:24–28
- Holtorf, Hauke; Guitton, Marie-Christine; Reski, Ralf (2002). "Plant functional genomics". *Naturwissenschaften*. 89: 235–249. doi:10.1007/s00114-002-0321-3
- Mischak H, Delles C, Vlahou A, Vanholder R (2015) Proteomic biomarkers in kidney disease: issues in development and implementation. *Nat Rev Nephrol* 11:221–232
- Yan Shi-Kai, Liu Run-Hui, Jin Hui-Zi, Liu Xin-Ru, Ye Ji, Shan Lei, Zhang Wei-Dong. *Omics in pharmaceutical research: overview, applications, challenges, and future perspectives Chinese Journal of Natural Medicines* 2015, 13(1): 0003–0021
- Albalat, A., Franke, J., Gonzalez, J., Mischak, H., Züribig, P., *Urinary proteomics based on capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry in kidney disease. Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 2013, 919, 203–213.
- Hu S, Loo JA, Wong DT (2006) Human body fluid proteome analysis. *Proteomics* 6:6326–6353
- Kasap M, Akpınar G, Kanlı A. Proteomic studies associated with Parkinson's disease. *Expert Rev Proteomics*. 2017 Feb 4. doi: 10.1080/14789450.2017.1291344. [Epub ahead of print]
- Karas M., Bachmann D., Hillenkamp F. (1985) Influence of the Wavelength in High-Irradiance Ultraviolet Laser Desorption Mass Spectrometry of Organic Molecules". *Anal. Chem.* 57 (14): 2935–9.
- Chughtai K, Heeren RMA. Mass spectrometric imaging for biomedical tissue analysis.
- Cornett DS, Frappier SL, Caprioli RM. MALDI-FTICR imaging mass spectrometry of drugs and metabolites in tissue. *Anal Chem.* 2008;80(14):5648–5653. doi:10.1021/ac800617s. *Chem Rev.* 2010;110(5):3237–3277.
- Gabriele De Sio, Andrew James Smith, Manuel Galli, Matia Garancini, Clizia Chinello, Francesca Bono, Fabio Pagni and Fulvio Magni (2015) A MALDI–Mass Spectrometry Imaging method applicable to different formalin-fixed paraffin-embedded human tissues. DOI: 10.1039/c4mb00716f
- Ruben D. Addie, Benjamin Balluff, Judith V.M.G. Bovee, Hans Morreau and Liam A. McDonnell. *Current State and Future Challenges of Mass Spectrometry Imaging for Clinical Research Anal. Chem. Anal. Chem.*, 2015, 87 (13), pp 6426–6433 DOI:10.1021/acs.analchem.5b00416
- Benjamin Balluff, Christian K Frese, Stefan K Maier, Cedrik-Schoene, Bernhard Kuster, Manfred Schmitt, Michaela Aubele, Heinz Hofler, Andre M Deelder, Albert JR Heck, Pancras CW Hogendoorn, Johannes Morreau, AF Maarten Altelaar, Axel Walch and Liam A McDonnell. *De novo discovery of phenotypic intratumor heterogeneity using imaging mass spectrometry. J Pathol* 2015; 235: 3–13. DOI: 10.1002/path.4436
- Deiningger SO, Ebert MP, Futterer A, et al. MALDI imaging combined with hierarchical clustering as a new tool for the interpretation of complex human cancers. *J Proteome Res* 2008; 7: 5230–5236.
- Y. Ucal, et al., *Clinical applications of MALDI imaging technologies in cancer and neurodegenerative diseases, Biochim. Biophys. Acta* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2017.01.005>
- Sun L., Zou L. — X. Chen M. — J. Make precision medicine work for chronic kidney disease. *Free supplementary material. Med Princ Pract* DOI:10.1159/000455101

20. Smith A, L'Imperio V, De Sio G, et al. Alpha-1-Antitrypsin detected by MALDI imaging in the study of glomerulonephritis: Its relevance in chronic kidney disease progression. *Proteomics*. 2016. Jun;16(11-12):1759-66. DOI 10.1002/pmic.201500411

21. Xu BJ, Shyr Y, Liang X, et al. Proteomic patterns and prediction of glomerulosclerosis and its mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(10):2967-2975.

22. Kaneko Y, Obata Y, Nishino T, et al. Imaging mass spectrometry analysis reveals an altered lipid distribution pattern in the tubular areas of hyper-IgA murine kidneys. *Exp Mol Pathol*. 2011;91(2):614-621.

23. Veronica Mainini, Fabio Pagni, Franco Ferrario, Federico Pieruzzi, Marco Grasso, Andrea Stella, Giorgio Cattoretti & Fulvio Magni. MALDI imaging mass spectrometry in glomerulonephritis:

feasibility study. *Histopathology* 2014, 64, 901–906. DOI: 10.1111/his.12337

24. Beck LH, Boneggio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11-21. doi:10.1056/NEJ-Moa0810457.

25. Andrew Smith, Vincenzo L'Imperio, Elena Ajello, Franco Ferrario, Niccolo Mosele, Martina Stella, Manuel Galli, Clizia Chinello, Federico Pieruzzi, Goce Spasovski, Fabio Pagni, Fulvio Magni, The putative role of MALDI-MSI in the study of Membranous Nephropathy, *BBA — Proteins and Proteomics* (2016), doi: 10.1016/j.bbapap.2016.11.013

Received 20.01.2017 ■

Иванова М.^{1,2}, Дядик Е.³, Сміт Э.², Сантореллі Л.², Стелла М.², Галлі М.², Кінелло К.², Маньї Ф.²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Миланский университет Бикокка, г. Милан, Италия

³Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Протеомика и масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией как современный диагностический инструмент при заболеваниях почек

Резюме. В результате быстрого развития современной науки мы постоянно, изо дня в день, совершенствуем наши знания о патогенезе и морфологии заболеваний. В связи с наступлением эры наукомика, таких как геномика, транскриптомика и протеомика, существует большая необходимость в понимании молекулярных механизмов болезней и организмов. Конечными целями должны быть следующие: более успешные диагностика и прогноз, выявление потенциальных терапевтических мишеней и прогнозирование ответа на лечение. Хроническая болезнь почек (ХБП) является всемирной проблемой здравоохранения, характеризующейся быстрорастущей заболевае-

мостью, а сам термин «ХБП» охватывает большое подмножество заболеваний. В последнее время для изучения ХБП используются современные технологии протеомики, такие как масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией. Несмотря на ранний этап развития подобных методик, уже существует внушительное количество исследований и публикаций, посвященных этой теме.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; протеомика; масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией; прогнозирование исхода хронической болезни почек; прогнозирование ответа на лечение

Иванова М.^{1,2}, Дядик Е.³, Сміт Э.², Сантореллі Л.², Стелла М.², Галлі М.², Кінелло К.², Маньї Ф.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Міланський університет Бікокка, м. Мілан, Італія

³Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Протеоміка та мас-спектрометрія з матрично-активованою лазерною десорбцією/іонізацією як сучасний діагностичний інструмент при захворюваннях нирок

Резюме. Внаслідок швидкого розвитку сучасної науки ми постійно, день у день, удосконалюємо наші знання про патогенез і морфологію захворювань. У зв'язку з настанням ери наукомік, таких як геноміка, транскриптоміка та протеоміка, є велика необхідність у розумінні молекулярних механізмів хвороб і організмів. Кінцевими цілями повинні бути такі: більш успішні діагностика та прогноз, виявлення потенційних терапевтичних мишеней і прогнозування відповіді на лікування. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є всесвітньою проблемою охорони здоров'я, що характеризується швидкозростаючою захворюваністю, а

сам термін «ХХН» охоплює велику підмножину захворювань. Останнім часом для вивчення ХХН використовуються сучасні технології протеоміки, такі як мас-спектрометрія з матрично-активованою лазерною десорбцією/іонізацією. Незважаючи на ранній етап розвитку подібних методик, уже існує значна кількість досліджень і публікацій, присвячених цій темі.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; протеоміка; мас-спектрометрія з матрично-активованою лазерною десорбцією/іонізацією; прогнозування результату хронічної хвороби нирок; прогнозування відповіді на лікування

When Should We Start Using Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Diabetic Kidney Disease?

Abstract. International guidelines do not recommend angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors/angiotensin receptor blockers (ARBs) usage in the first stage of diabetic kidney disease. It shows the view, based on a small statistical sample, that olmesartan (or possibly other ACE inhibitors/ARBs) should be used to prevent the transition of the first stage of diabetic kidney disease to the second one in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: diabetic kidney disease; angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers; olmesartan; international guidelines

Current guidelines for diabetic kidney disease (DKD) KDIGO, 2012 and the ADA, 2017 state the following:

— We recommend not using an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin receptor blocker (ARB) for the primary prevention of DKD in normotensive normoalbuminuric patients with diabetes (1A).

— We suggest using an ACE inhibitor or an ARB in normotensive patients with diabetes and albuminuria levels ≥ 30 mg/g who are at high risk of DKD or its progression (2C) [1].

— We suggest that an ARB or ACE inhibitor are used in adults with diabetes and CKD ND with urine albumin excretion of 30 to 300 mg per 24 hours (or equivalent*) (2D).

— We recommend that an ARB or ACE inhibitor are used in adults with diabetes and CKD ND with urine albumin excretion 4300 mg per 24 hours (or equivalent*) (1B) [2].

— In nonpregnant patients with diabetes and hypertension, either an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is recommended for those with modestly elevated urinary albumin-to-creatinine ratio (30–299 mg/g creatinine) B and is strongly recommended for those

with urinary albumin-to-creatinine ratio ≥ 300 mg/g creatinine and/or estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m² (A).

— An ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is not recommended for the primary prevention of diabetic kidney disease in patients with diabetes who have normal blood pressure, normal urinary albumin-to-creatinine ratio (< 30 mg/g creatinine), and normal estimated glomerular filtration rate (B) [3].

Treatments that produce a lasting decrease in urinary albumin excretion may slow the progression of DKD even in the absence of hypertension [1]. It is well known that the first phase of DKD that is characterized by normoalbuminuria, normotension and glomerular hyperfiltration is going to enter the next albuminuria stage and be accompanied by hypertension. Our experience shows that within a year from the hyperfiltration debut there is the appearance of albuminuria, or BP over 130/80 mm Hg in 64 % of patients. The data obtained from a retrospective analysis of 22 patients with DKD type 2 diabetes. These people made up the comparison group to those, which according to current recommendations were not treated with ACE inhibitors/ARB. 21 patients with 1 stage by Mogensen DKD received 10 mg

Table 1

Group7	To DKD 2 stage	DKD 1 stage	Total	χ^2
Base, treatment free	14	8	22	8,97
To compare, patients with olmesartan 10 mg qd	3	18	21	
Total	17	26	43	

olmesartan once at night with a duration of 1 year. Glycemic control in both groups was compared with the level of glycosylated hemoglobin that was $6.4 \pm 0.1\%$ and $6.5 \pm 0.1\%$, respectively. The comparison groups are shown in the table.

Following the data in the table, the differences in the groups is shown on the basis of “the transition to the second stage of the DSB” was evident (RR 4.45, 95% DI 1.49–13.30, $P \leq 0.05$). The absolute risk in patients treated with olmesartan (CER) was 0.143, and in those who had expectant management — EER was 0.636, the number of patients needed to treat to prevent the transition to the second stage (NNT) was 2.026 with a sensitivity rate (Se) 0.824 and specificity (Sp) one — 0.692. The relative risk of reduction of 2 stage diabetic nephropathy progression (RRR) was 78 % with the absolute risk (ARR) of nearly 50 %.

There are two reasonable questions:

1. If the reason for the development of diabetic nephropathy is not eliminated, it is possible to expect that progression of DSB in its successive stages will not be observed?
2. If the reduction in the transition to the second stage is statistically significant, and olmesartan exhibits such a high efficiency, why won't we use an active strategy of

prevention using this drug (or another ARB/ACE inhibitor) already at the first stage of the DKD?

The data require randomized study, probably with PROMISE (randomized, double-blind, placebo-controlled trial) design to confirm the appropriateness of this practice. However, such approach as avoiding ACE inhibitors/ARBs usage in eGFR less than 15 mL/min [4], which is already used in practice ahead of being included to international guidelines.

Conflict of interests: Not declared.

References

1. National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes i CKD: 2012 update* // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — 60(5). — 850–886.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease* // *Kidney inter., Suppl.* — 2012. — 2. — 337–414. — <http://www.kidney-international.org> & 2012 KDIGO 340.
3. *Diabetes Care.* — 2017 Jan. — 40 (Supplement 1). — S88–S98. — <https://doi.org/10.2337/dc17-S001>; http://care.diabetes-journals.org/content/40/Supplement_1/S88.
4. Ivanov D.D. *Next Step in Chronic Kidney Disease Therapy* // *Kidneys.* — 2016. — 2(16). — P. 10–13.

Received 20.01.2017 ■

Іванов Д.Д.

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

Коли починати використовувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину при діабетичній хворобі нирок?

Резюме. Міжнародні керівництва не передбачають використання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ)/блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) при першій стадії діабетичної хвороби нирок. Наведено погляд, що ґрунтується на нечисленній статистичній вибірці, згідно з яким доцільно використовувати олмесартан (або, можливо,

інші ІАПФ/БРА) для профілактики переходу першої стадії діабетичної хвороби нирок у другу при цукровому діабеті 2-го типу.

Ключові слова: діабетична хвороба нирок; інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину; олмесартан; міжнародні керівництва

Иванов Д.Д.

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

Когда начинать использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина при диабетической болезни почек?

Резюме. Международные руководства не предполагают использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина (ИАПФ/БРА) при первой стадии диабетической болезни почек. Приведена точка зрения, основанная на немногочисленной статистической выборке, согласно которой целесообразно использовать

олмесартан (или, возможно, другие ИАПФ/БРА) для профилактики перехода первой стадии диабетической болезни почек во вторую при сахарном диабете 2-го типа.

Ключевые слова: диабетическая болезнь почек; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина; олмесартан; международные руководства

Коли починати використовувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину при діабетичній хворобі нирок?

У сучасних керівництвах з діабетичної хвороби нирок (ДХН) KDIGO, 2012, і ADA, 2017, сказано:

— рекомендуємо не використовувати інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або БРА для первинної профілактики ДХН у нормотензивних нормаальбумінуричних пацієнтів із діабетом (1A);

— пропонуємо використовувати ІАПФ або БРА у нормотензивних пацієнтів з діабетом і альбумінурією понад 30 мг/добу з високим ризиком ДХН або її прогресування (2C) [1];

— рекомендуємо призначення БРА/ІАПФ у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) (недіалізна стадія) за наявності мікроальбумінурії 30–300 мг/добу (2D) або понад 300 мг/добу (1B) за наявності артеріального тиску (АТ) > 130/80 мм рт.ст. [2];

— у невагітних пацієнтів з цукровим діабетом і гіпертензією ІАПФ або БРА рекомендується при зростанні співвідношення альбуміну/креатиніну (САК) сечі (30–299 мг/г) (B) і наполегливо рекомендується при САК \geq 300 мг/г і/або розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² (A);

— ІАПФ або БРА не рекомендується для первинної профілактики діабетичної хвороби нирок у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), які мають нормальний артеріальний тиск, нормальне САК (< 30 мг/г) і нормальну швидкість клубочкової фільтрації (B) [3].

Разом з тим лікування, що сприяє тривалому зниженню екскреції альбуміну, може сповільнити прогресування ДХН навіть за відсутності гіпертензії [1]. Добре відомо, що перша стадія ДХН, що характеризується нормаальбумінурією, нормотензією й гіперфільтрацією в клубочках, у різні строки пере-

ходить у стадію альбумінурії й супроводжується появою гіпертензії. Наш досвід свідчить, що протягом року від дебюту гіперфільтрації у 64 % пацієнтів спостерігається поява альбумінурії або АТ понад 130/80 мм рт.ст. Ці дані нами отримані при ретроспективному аналізі 22 пацієнтів із ДХН на тлі ЦД 2-го типу. У подальшому ці люди становили групу порівняння, яким відповідно до сучасних рекомендацій не проводилася медикаментозна терапія ІАПФ/БРА. Потім проспективно був відібраний 21 пацієнт із ДХН в 1-й стадії за Могенсоном, цим хворим призначили 10 мг олмесартану одноразово на ніч протягом 1 року. Контроль глікемії в обох групах був порівнянний за рівнем глікованого гемоглобіну й становив $6,4 \pm 0,1$ % і $6,5 \pm 0,1$ % відповідно. Порівняння груп наведено в табл. 1.

Як впливає з наведених у табл. 1 даних, відмінності в групах за ознакою «перехід в другу стадію ДХН» були вірогідні (BP 4,45; 95% ДІ 1,49–13,30; $P \leq 0,05$). При цьому абсолютний ризик у пацієнтів, які отримували олмесартан (CER), становив 0,143, а при вичікувальній тактиці EER становив 0,636, число хворих, яких необхідно пролікувати для запобігання переходу в другу стадію (NNT), становило 2,026 при чуливості аналізу (Se) 0,824 і його специфічності (Sp) 0,692. Відносний ризик зменшення розвитку 2-ї стадії діабетичної нефропатії (RRR) становив 78 %, а абсолютний ризик (ARR) — майже 50 %.

Виникає два слушних питання:

1. Якщо причина розвитку діабетичної нефропатії не зникає, чи можна очікувати, що не буде спостерігатися послідовного прогресування ДХН до наступних стадій?

2. Якщо зменшення переходу в другу стадію статистично вірогідне, а олмесартан демонструє таку

Таблиця 1

Група	Перехід у 2-гу стадію ДХН	1-ша стадія ДХН	Усього	χ^2
Основна, без лікування	14	8	22	8,97
Порівняння, пацієнти отримували 10 мг олмесартану	3	18	21	
Усього	17	26	43	

високу ефективність, чому б не використовувати активну тактику профілактики цим препаратом (або іншим БРА/ІАПФ) вже при першій стадії ДХН?

Наведені нами дані вимагають проведення рандомізованого дослідження, ймовірно, з дизайном PROMISE для підтвердження доцільності широкого впровадження в практику наведеної тактики. Разом з тим такий підхід, як, наприклад, формула BRIMONEL і відмова від використання ІАПФ/БРА при рШКФ менше від 15 мл/хв [4], використовуються в практиці вже до внесення в міжнародні рекомендації.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes i CKD: 2012 update* // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — 60(5). — 850-886.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease* // *Kidney inter., Suppl.* — 2012. — 2. — 337-414. — <http://www.kidney-international.org> & 2012 KDIGO 340.
3. *Diabetes Care.* — 2017 Jan. — 40 (Suppl. 1). — S88-S98. — <https://doi.org/10.2337/dc17-S001>; http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1/S88.
4. Ivanov D.D. *Next Step in Chronic Kidney Disease Therapy* // *Kidneys.* — 2016. — 2(16). — P. 10-13.

Отримано 20.01.2017 ■

УДК 616.61-002.27-616.43

Иванов Д.Д.

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

Когда начинать использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина при диабетической болезни почек?

Современные руководства по диабетической болезни почек (ДБП) KDIGO, 2012 и ADA, 2017 гласят:

— рекомендуем не использовать ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) для первичной профилактики ДБН у нормотензивных нормоальбуминурических пациентов с диабетом (1А);

— предлагаем использовать ИАПФ или БРА у нормотензивных пациентов с диабетом и альбуминурией более 30 мг/сутки с высоким риском ДБП или ее прогрессирования (2С) [1];

— рекомендуем назначение БРА/ИАПФ у пациентов с ХБП (недиализная стадия) при наличии микроальбуминурии 30–300 мг/сутки (2D) или более 300 мг/сут (1В) при артериальном давлении (АД) > 130/80 [2];

— у небеременных пациентов с сахарным диабетом и гипертензией ИАПФ или БРА рекомендуется для пациентов при возрастании отношения альбумина к креатинину (САК) в моче (30–299 мг/г) (В) и настоятельно рекомендуется при САК ≥ 300 мг/г и/или при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² (А);

— ИАПФ или БРА не рекомендуется для первичной профилактики диабетической болезни

почек у пациентов с сахарным диабетом (СД), которые имеют нормальное артериальное давление, нормальное соотношение альбумина/креатинина мочи (< 30 мг/г) и нормальную скорость клубочковой фильтрации (В) [3].

Вместе с тем лечение, способствующее длительному снижению экскреции альбумина, может замедлить прогрессирование ДБП даже при отсутствии гипертензии [1]. Хорошо известно, что первая стадия ДБП, характеризующаяся нормоальбуминурией, нормотензией и гиперфильтрацией в клубочках, в различные сроки переходит в стадию альбуминурии и сопровождается появлением гипертензии. Наш опыт свидетельствует, что в течение года после дебюта гиперфильтрации у 64 % пациентов наблюдается появление альбуминурии либо АД более 130/80 мм рт.ст. Эти данные нами получены при ретроспективном анализе 22 пациентов с ДБП на фоне СД 2-го типа. В последующем эти люди составили группу сравнения, им согласно современным рекомендациям не проводилась медикаментозная терапия ИАПФ/БРА. Затем проспективно был отобран 21 пациент с ДБП 1-й стадии по Могенсону, этим больным назначили 10 мг олмесартана однократно на ночь в течение 1 года.

Таблица 1

Группа	Переход во 2-ю стадию ДБП	1-я стадия ДБП	Всего	χ^2
Основная, без лечения	14	8	22	8,97
Сравнения, пациенты получали 10 мг оломесартана	3	18	21	
Всего	17	26	43	

Контроль гликемии в обеих группах был сопоставим по уровню гликированного гемоглобина и составил $6,4 \pm 0,1$ % и $6,5 \pm 0,1$ % соответственно. Сравнение групп приведено в табл. 1.

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, различия в группах по признаку «переход во вторую стадию ДБП» достоверны (ОР 4,45; 95% ДИ 1,49–13,30; $P \leq 0,05$). При этом абсолютный риск у пациентов, получавших оломесартан (СЕР), составил 0,143, а при выжидательной тактике EER составлял 0,636, число больных, которых необходимо пролечить для предотвращения перехода во вторую стадию (NNT), составило 2,026 при чувствительности анализа (Se) 0,824 и его специфичности (Sp) 0,692. Относительный риск уменьшения развития 2-й стадии диабетической нефропатии (RRR) составил 78 %, а абсолютный риск (ARR) — почти 50 %.

Возникает два резонных вопроса:

1. Если причина для развития диабетической нефропатии не устраняется, можно ли ожидать, что не будет наблюдаться последовательного прогрессирования ДБП до следующих стадий?

2. Если уменьшение перехода во вторую стадию статистически достоверно, а оломесартан демонстрирует такую высокую эффективность, почему бы не использовать активную тактику профилактики

этим препаратом (или другим БРА/ИАПФ) уже при первой стадии ДБП?

Приведенные нами данные требуют проведения рандомизированного исследования, вероятно, с PROMISE дизайном, для подтверждения целесообразности широкого внедрения в практику приведенной тактики. Вместе с тем такой подход, как, например, формула BRIMONEL и отказ от использования ИАПФ/БРА при рСКФ менее 15 мл/мин [4], используются в практике уже до внесения в международные рекомендации.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes i CKD: 2012 update // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — 60(5). — 850-886.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // Kidney inter., Suppl.* — 2012. — 2. — 337-414. — <http://www.kidney-international.org> & 2012 KDIGO 340.
3. *Diabetes Care.* — 2017 Jan. — 40 (Suppl. 1). — S88-S98. — <https://doi.org/10.2337/dc17-S001>; http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1/S88.
4. Ivanov D.D. *Next Step in Chronic Kidney Disease Therapy // Kidneys.* — 2016. — 2(16). — P. 10-13.

Получено 20.01.2017 ■

Коррекция вторичной карнитиновой недостаточности у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе: фокус на левокарнитин

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является исходом многих длительно протекающих соматических заболеваний: хронического гломерулонефрита, хронического пиелонефрита, гипертонической болезни, сахарного диабета, интерстициальных нефритов, системных заболеваний соединительной ткани, подагры [1, 2]. Согласно данным European Renal Association (ERA-EDTA) Registry [3], в программном гемодиализе (ПГ) нуждаются 300 человек с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) на 1 млн населения. Ежегодный прирост числа больных, нуждающихся в лечении ПГ, составляет 150–200 на 1 млн жителей, а с учетом уже получающих данное лечение — от 460 до 900 на 1 млн жителей [4].

В настоящее время коррекция терминальной почечной недостаточности осуществляется за счет программного гемодиализа, перитонеального диализа и трансплантации почки. При этом преимущественно применяется ПГ. Так, по данным ERA-EDTA, в 2001 году программный гемодиализ получали около 80 % больных, перитонеальный диализ — 15–18 %, и лишь 1–2 % в качестве первичного метода коррекции ТПН выполнялась пересадка почки [3, 5].

Улучшение качества лечения и снижение общей смертности больных ТПН возможно при решении ряда проблем, главная из которых — это совершенствование методов ранней диагностики осложнений, возникающих при программном гемодиализе, и их своевременная коррекция [1, 6]. Известно, что нередко при программном гемодиализе развивается вторичная карнитиновая недостаточность, сопровождающаяся нарушением сердечной деятельности, почечной анемией, гипертриглицеридемией, мышечными судорогами и гипотонией, снижением толерантности к физическим нагрузкам [7].

Роль карнитина в метаболизме

Карнитин — низкомолекулярное вещество, впервые выделенное из мышечных экстрактов и получившее название от латинского слова *carnis* (мясо) [8]. Его физиологической формой является

левовращающий (L-) изомер — левокарнитин. У человека около 25 % запасов карнитина синтезируется в печени, почках и головном мозге из эссенциальных аминокислот лизина и метионина. Остальные 75 % карнитина поступают в организм с продуктами животного происхождения, главным образом с мясом, рыбой и молочными продуктами [9, 10].

Карнитин, включающий катионную триметиламмониевую группу и анионную гидроксильную группу, является амфотерным соединением и принадлежит к бетаинам. В организме млекопитающих он присутствует в виде свободного и ацетилированного карнитина [11]. Концентрация свободного карнитина в плазме здоровых взрослых лиц составляет 40–60 мкмоль/л, общего карнитина (свободный + ацилкарнитин) — около 50–70 мкмоль/л [9]. Карнитин распределен в различных органах организма. У здорового человека весом 70 кг общий пул карнитина составляет приблизительно 130 ммоль (21 г). Более 98 % общего пула карнитина находится в скелетных и сердечной мышцах, 1–1,5 % — в печени и менее 0,5 % — в крови. Это распределение отражает высокую потребность мышц в окислении жирных кислот, для которого необходим L-карнитин. Последний не синтезируется мышцами, и его уровень в мышечной ткани поддерживается за счет поступления из крови.

В организме человека синтезируется приблизительно 1–2 мкмоль L-карнитина на 1 кг массы тела в день (в среднем у взрослого — 10–20 мг в день). Этого эндогенного синтеза вполне достаточно для поддержания пула карнитина у здоровых лиц [10, 11]. Эссенциальная кислота лизин конвертируется в различных тканях в триметиллизин. Пройдя через серию метаболических реакций, ферменты для осуществления которых присутствуют во многих тканях, но главным образом в скелетных мышцах, первоначально связанный с белком триметиллизин превращается в γ -бутиробетаин. Конечное превращение γ -бутиробетаина в карнитин катализируется ферментом, обнаруженным преимущественно в печени, почках и головном мозге.

Основным местом регуляции концентрации карнитина в плазме являются почки. У здоровых лиц карнитин свободно фильтруется через клубочковую мембрану, свободный карнитин почти полностью реабсорбируется, с мочой выделяется ацилкарнитин [15]. Почечный клиренс ацилкарнитина в 4–8 раз выше почечного клиренса свободного карнитина. Ухудшение почечной функции приводит к снижению клиренса карнитина и ухудшению нормальной экскреции ацилкарнитина, что, в свою очередь, способствует повышению плазменных уровней карнитина. Таким образом, у уремических больных, которые еще не начали лечение диализом, отмечается повышение уровней свободного и общего карнитина и заметное повышение концентраций ацилкарнитина.

Основная функция карнитина — энергетическая — достигается посредством транспорта остатков длинноцепочечных жирных кислот в форме ацилкарнитина через митохондриальную мембрану с целью дальнейшего β -окисления и образования АТФ [11, 12]. Кроме того, карнитин участвует в окислении среднецепочечных жирных кислот и поддерживает необходимый для нормального течения метаболических процессов пул свободного коэнзима А. Он, защищая клетки от избытка ацил-СoА-соединений, ингибирующей активность многих ферментов, сохраняет целостность мембран, подавляет образование лактата и процессы апоптоза [13, 14].

Механизмы развития вторичной карнитиновой недостаточности у пациентов, находящихся на гемодиализе

В условиях тканевой гипоксии, сопровождающей уремию, главным источником энергии для клеток являются жирные кислоты, так как в отличие от глюкозы они могут окисляться при низких значениях кислорода в крови, но требуют большего количества карнитина, запасы которого в организме человека ограничены.

Дефицит карнитина при хронической почечной недостаточности носит вторичный характер и может быть связан с алиментарным дефицитом карнитина вследствие модифицированной диеты таких пациентов либо с гиперкатаболическими состояниями с преобладанием потерь карнитина над его поступлением.

У пациентов с вторичной карнитиновой недостаточностью также отмечается значительное повышение экскреции карнитина за счет снижения его реабсорбции в почках. Кроме того, у пациентов с уремией снижается активность митохондриальной карнитин-пальмитоил-трансферазы в сердечной и скелетной мускулатуре, что дополнительно может приводить к ослаблению действия карнитина. Признаками недостаточности карнитина являются сонливость, мышечная слабость, гипотония, сердечная недостаточность и аритмии,

преходящие судороги. Проявления недостаточности карнитина усугубляются при сопутствующем нарушении питания, когда жирные кислоты, как необходимый источник энергии, поступают в недостаточном количестве [16, 17].

Длительное лечение программным гемодиализом — одна из основных причин развития вторичного дефицита карнитина [18]. Карнитин выводится во время процедуры гемодиализа, а его запасы в мышцах исчерпываются. Пациенты, находящиеся на диализе, имеют тенденцию к снижению свободного плазменного карнитина и заметному увеличению уровня ацилкарнитина, что приводит к повышению нормального соотношения ацилкарнитина со свободным карнитином. Общий плазменный карнитин, однако, может быть нормальным в зависимости от количества ацилкарнитина.

Так, в исследовании А.М. Evans et al. [19] было показано, что средняя (\pm SD) плазменная концентрация карнитина у больных с терминальной почечной недостаточностью, которые еще не начали лечение гемодиализом, составила $50,6 \pm 20,0$ мкмоль/л. Через 12 месяцев ($29,7 \pm 10,5$ мкмоль/л) и более 12 месяцев ($22,0 \pm 5,4$ мкмоль/л) лечения гемодиализом отмечались значимо более низкие концентрации. Ацилкарнитин также снижается с длительностью диализа, в то время как плазменный неацетилированный ацилкарнитин с продолжением терапии гемодиализом продолжал увеличиваться. Выявлена обратная зависимость между длительностью диализного лечения и мышечной концентрацией карнитина.

Таким образом, длительное лечение гемодиализом связано со значительным снижением эндогенных уровней плазменного и мышечного карнитина и существенным повышением уровня ацилкарнитина в плазме. Наибольшие изменения плазменных концентраций встречаются в течение первых нескольких месяцев гемодиализа, в то время как уровни карнитина в мышцах продолжают снижаться после 12 месяцев лечения.

Подобные результаты были получены и в ряде других исследований [20–22].

Из-за связанной с диализом потери карнитина и его недостаточного синтеза в почках происходит истощение его резервных запасов, что оказывает негативное влияние на миокард, скелетные мышцы, печень, головной мозг, иммунную систему [12]. Возможно развитие таких осложнений, как обострение ишемической болезни сердца, возникновение аритмий [23], сердечной недостаточности [24]. Известна роль дефицита карнитина в генезе кардиомиопатий и артериальной гипертензии [24].

Применение левокарнитина для коррекции сердечной функции у пациентов на гемодиализе

Наиболее частыми осложнениями у пациентов с терминальной почечной недостаточностью являются кардиологические осложнения, со-

ставляющие почти 50 % [25]. Согласно исследованию D.F. Pauly и С.С. Pepine [26] установлено, что левокарнитин может играть важную роль в коррекции нарушений сердечной функции, вызванных гипоксией и оксидативным стрессом, что объясняется его кардиопротективным действием.

Поскольку окисление жирных кислот — это главный источник энергии для миокарда, крайне важен адекватный уровень карнитина. В исследовании Suzuki et al. было выявлено, что истощение запасов карнитина в миокарде нередко сопровождается развитием аритмий и стенокардии, связанных с диализом [27]. У 11 пациентов из 17, находящихся на гемодиализе, в течение 20–30 минут от начала процедуры развивалась желудочковая и наджелудочковая аритмия, сохраняющаяся до конца гемодиализа. При этом концентрация карнитина снижалась с $24,8 \pm 7,9$ мкмоль/л до диализа до $8,2 \pm 5,9$ мкмоль/л в конце процедуры. Назначение левокарнитина за 2 часа до проведения гемодиализа в дозе 2 г/сутки в течение 4–8 недель значительно уменьшало частоту аритмий и ангинозных приступов. Мышечная сила и субъективное самочувствие больных также улучшалось.

Роль дефицита карнитина в развитии кардиомиопатии у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, была описана Kudoh et al. [28]. В исследовании, включавшем 33 больных на хроническом гемодиализе, были отмечены значимо сниженные концентрации карнитина в плазме, которые обратно коррелировали с размером сердца, определявшимся по кардиоторакальному соотношению на рентгенограммах грудной клетки. Многофакторный регрессионный анализ показал, что гипокарнитинемия и анемия независимо друг от друга были основными причинами кардиомиопатии. Основываясь на этих результатах, авторы предложили использовать терапию левокарнитином для уменьшения кардиомиопатии у хронических гемодиализных больных.

В двух нерандомизированных исследованиях [7] на фоне терапии левокарнитином оценивалась фракция выброса как показатель функции левого желудочка (Van E.S. et al.). Левокарнитин назначался по 1 г внутривенно после каждого сеанса гемодиализа на протяжении 3 месяцев. У 13 пациентов было продемонстрировано статистически значимое увеличение фракции выброса, составившее в среднем от 42,4 до 48,6 %.

Гемодиализ и гипертриглицеридемия

К достаточно частым явлениям, развивающимся у пациентов, находящихся на гемодиализе, относится гипертриглицеридемия [29]. При этом ряд исследований показал, что лечение левокарнити-

ном приводит к уменьшению сывороточных уровней триглицеридов [31–33].

Так, в работе Elisaf et al. [30] изучались эффекты левокарнитина для ацетатного ($n = 14$) и бикарбонатного ($n = 14$) диализа у пациентов в возрасте от 21 до 61 года, которым диализ проводился в среднем в течение 25 месяцев. В течение 6 месяцев все больные получали относительно низкие в/в дозы (5 мг/кг массы тела) левокарнитина в конце каждого диализа. Результаты исследования позволили выявить, что назначение низких доз левокарнитина приводило к уменьшению сывороточных концентраций триглицеридов — от 225 ± 76 мг/дл до 201 ± 75 мг/дл ($p = 0,03$), у больных с высокими уровнями триглицеридов снижение было более явным — от 260 ± 64 мг/дл до 226 ± 82 мг/дл ($p < 0,05$), независимо от применявшегося на диализе буфера (ацетат или бикарбонат). Авторы пришли к выводу, что низкие дозы левокарнитина целесообразны для воздействия на уровни триглицеридов у больных на гемодиализе.

Роль левокарнитина в коррекции астенического синдрома, гипотонии и мышечных судорог у пациентов на гемодиализе (7)

Ahmad et al. в рандомизированном исследовании с двойным слепым плацебо-контролем было показано уменьшение постдиализной астении, мышечных судорог и гипотонии у пациентов, получающих левокарнитин.

Sakurauchi et al. сообщили, что симптомы утомляемости уменьшились у 14 из 21 пациента, находящихся на гемодиализе, а мышечная слабость снизилась у 14 из 24 больных ($p < 0,05$) после 3 месяцев терапии левокарнитином.

В сравнительном исследовании Sohn et al. с участием 30 пациентов на гемодиализе было показано, что в группе больных, получающих левокарнитин ($n = 15$), отмечается существенное уменьшение мышечных судорог и улучшение самочувствия в сравнении с группой, принимающей плацебо ($n = 15$).

Casciani et al. провели нерандомизированное перекрестное исследование среди 18 пациентов и показали существенное улучшение самочувствия после двухмесячного курса левокарнитина. В исследовании Bellinghieri et al. оценивали мышечную утомляемость непосредственно после диализа и в междиализном интервале. Они выявили, что постдиализная астения существенно уменьшается уже после 15 дней применения левокарнитина, в то время как астения в ходе диализа уменьшалась только после 30 дней лечения. Когда применение левокарнитина прекращалось, астения возобновлялась в интервале от 15 до 30 дней.

Положительная роль левокарнитина в улучшении толерантности к физическим нагрузкам у пациентов на гемодиализе

Коррекция анемии, гиперпаратиреоза и дефицита 1,25-ОН витамина D₃, а также обеспечение адекватного диализа не восстанавливают полностью мышечную функцию и толерантность к физической нагрузке у больных с терминальной почечной недостаточностью. В норме карнитин в избытке присутствует в мышечной ткани, но с течением диализной терапии его уровень снижается. Поэтому снабжение левокарнитином может восстановить мышечную массу и функцию. Детально были рассмотрены пять исследований [7], описывающих различные аспекты физической активности. Физическая активность оценивалась по индексу активности пациента (activity score), длительности физических упражнений, максимальному потреблению кислорода и площади сечения мышц середины плеча, измерению максимальной силы, физической рабочей нагрузке (exercise workload) и субъективной мышечной силе. Длительность лечения варьировала от 1 до 6 месяцев. Левокарнитин применялся внутривенно в конце сеанса диализа по 2 г в течение 6 недель или 6 месяцев по 20 мг/кг.

В исследовании, проведенном Siami et al., была отмечена тенденция ($p = 0,07$) к улучшению субъективной оценки физической активности при назначении левокарнитина в дозе 2 г в/в после сеанса на протяжении 6 месяцев.

Ahmad et al. сообщили о значимом увеличении площади сечения мышц в середине плеча ($p = 0,05$) у пациентов, получающих левокарнитин, при отсутствии изменений в группе плацебо. Также в группе больных, получавших левокарнитин, отмечались значимое увеличение максимального потребления кислорода (в среднем на 111 мл/мин; $p < 0,03$) и тенденция к увеличению длительности физических упражнений.

В исследовании, проведенном Fagher et al., наблюдалось увеличение максимальной мышечной силы в сравнении с исходными значениями ($p < 0,01$) в группе пациентов, получающих 2 г левокарнитина в/в после диализа. Курс лечения составил 6 недель.

Mioli et al. сообщили об увеличении максимальной рабочей нагрузки после 45 дней перорального применения левокарнитина, которое сохранялось и через 60 дней после лечения ($p < 0,05$).

Эффективность терапии левокарнитином при лечении анемии у больных, находящихся на гемодиализе

Высказано предположение о том, что дефицит карнитина может уменьшать время полужизни эритроцитов, отрицательно влияя на целостность

эритроцитарных мембран. Kooistra et al. показали связь между уровнем анемии и потребностью в эритропоэтине, с одной стороны, и уровнем свободного карнитина в сыворотке диализных пациентов — с другой. Несмотря на доступность рекомбинантного эритропоэтина и более широкое использование декстрана железа внутривенно в последние годы, значительная часть пациентов на гемодиализе продолжают страдать от анемии или требовать больших доз эритропоэтина для поддержания гемоглобина на рекомендованном уровне. Эпидемиологические исследования постоянно демонстрируют меньшую летальность среди пациентов с уровнем гематокрита в диапазоне 30–36 %, а рабочая группа по лечению анемии NKF-DOQI рекомендовала целевой гематокрит от 33 до 36 %, основываясь на детальном обзоре литературы группой экспертов [7].

Kavadias et al., назначившие 8 больным левокарнитин в дозе 2 г внутривенно, обнаружили повышение уровня гематокрита и снижение дозы рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) приблизительно до 50 % от его начальной дозы [34]. Сходные результаты были получены Vesela et al., у которых отмечалась редукция ЭПО до 64 % [35]. После трехмесячной терапии левокарнитином в дозе 40–60 мг/кг массы тела в неделю Boran et al. наблюдали 22% увеличение уровня гематокрита и 42% — потребности в рчЭПО [36].

В течение шести месяцев Labonia et al. лечили группу из 13 больных, находящихся на гемодиализе, левокарнитином в дозе 1 г в/в после диализа и сравнили их результаты с результатами группы плацебо ($n = 11$) [37]. Лечение левокарнитином уменьшило расход ЭПО на 38 % (от $102,2 \pm 52,6$ Ед/кг МТ/нед до $63,3 \pm 37,8$ Ед/кг МТ/нед), тогда как концентрации эндогенного ЭПО остались неизменными. Здесь также были пациенты, ответившие и не ответившие на лечение. Из 13 больных 7 ответили на терапию карнитином со снижением потребности в ЭПО, тогда как у оставшихся 6 участников исследования поддерживающая первоначальная доза ЭПО осталась неизменной. Весьма интересным результатом было то, что больные, ответившие на лечение, имели более высокую потребность в ЭПО и более высокие исходные концентрации эндогенного ЭПО в плазме, чем не ответившие. Авторы предположили, что дефицит карнитина у больных на гемодиализе способен приводить к более высокой резистентности к ЭПО, которая может быть скорректирована дополнительным назначением карнитина, в результате чего потребность в дополнительном ЭПО снижается.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Trovato et al., было продемонстрировано, что применение левокарнитина у пациентов на гемодиализе за 12 месяцев терапии повышает гематокрит с 25,5 до

37,4 %, тогда как в группе контроля отмечено его снижение с 24,0 до 21,8 % за данный промежуток времени [7].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Caruso et al. с участием 31 пациента изучались дозы эритропоэтина и показатель гематокрита при назначении 1 г в/в левокарнитина и плацебо после каждого сеанса гемодиализа. Было установлено, что в группе пациентов старше 65 лет ($n = 21$) применение левокарнитина сопровождалось значимым увеличением гематокрита (в среднем с 28,1 до 32,8 %) и снижением необходимой дозы эритропоэтина (в среднем с 141,3 до 92,8 Ед/кг), что значительно превосходило показатели группы плацебо [7].

Ряд членов рабочей группы считают, что пробное лечение L-карнитином перорально или внутривенно (примерно 1 г после диализа) обосновано у отдельных пациентов с анемией и/или очень высокой потребностью в эритропоэтине. Четырехмесячный период лечения достаточен для оценки ответа на левокарнитин [7].

Рекомендации к назначению левокарнитина при хроническом гемодиализе

Левокарнитин был синтезирован в 1960 г., а в 1962 г. была определена его роль как основного переносчика в транспортировке длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии через их внутреннюю мембрану. В митохондриях происходит β -окисление жирных кислот, которые являются главным источником энергии для тканей сердца и скелетных мышц. Поэтому адекватные уровни карнитина очень важны для нормальной функции этих органов [38].

В 1994 г. консенсусная группа по карнитину Американской ассоциации почечных больных (American Association of Kidney Patients — ААКР) выполнила обзор литературы по применению левокарнитина и, основываясь на 42 опубликованных исследованиях, включавших приблизительно 600 гемодиализных больных, разработала рекомендации по показаниям к лечению левокарнитином [39].

В декабре 1999 г. американская администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) одобрила применение инъекционной формы левокарнитина (Carnitor®, SigmaTau Pharmaceuticals, Inc.) для профилактики и лечения дефицита карнитина у больных с терминальной почечной недостаточностью на поддерживающем гемодиализе [40]. Клинические практические рекомендации NKF-K/DOQI по питанию при ХПН [41], опубликованные в 2000 г., предлагают применять карнитин преимущественно для лечения ЭПО-резистентной анемии, ссылаясь на малое число доказательств для рутинного применения

карнитина у больных на поддерживающем гемодиализе. В то же время рабочая группа по питанию при ХПН рекомендовала продолжить исследования по лечению карнитином некоторых больных с симптомами недомогания, мышечной слабости, судорогами во время процедур гемодиализа, диализной гипотонией, плохим качеством жизни, которые не ответили на стандартные методы лечения [40, 41].

В 2003 году National Kidney Foundation была проведена конференция, посвященная консенсусу по карнитину (The Carnitine Consensus Conference), результаты которой были опубликованы в American Journal of Kidney Disease [42]. Результаты конференции позволили сделать несколько выводов:

- назначение левокарнитина не должно быть стандартным, необходим индивидуальный подход к пациентам с ТПН, находящимся на гемодиализе;

- несмотря на сравнительно небольшое количество исследований, посвященных изучению и доказательству эффекта карнитина у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на гемодиализе, специалисты склоняются к назначению препарата данным больным. Левокарнитин оказывает множество положительных эффектов на осложнения гемодиализа и снижает нежелательные явления, развивающиеся на его фоне;

- имеется много исследований, доказывающих значительное снижение нежелательного гипотензивного эффекта у пациентов с ХБП на ГД;

- рекомендовано оценивать уровень улучшений в результате применения данного препарата каждые три месяца на протяжении лечения пациентов с ХБП на ГД.

Хотя руководства K-DOQI не декларируют рекомендации по назначению карнитина пациентам с ХБП на ГД, его использование в качестве дополнительной терапии ввиду множества положительных влияний на осложнения ГД может быть многообещающим [42].

Пациенты, находящиеся на ГД, могут получать карнитин и пероральным, и внутривенным путем. Уровни карнитина в мышечной ткани повышаются на 60–200 % через 6 недель использования. Данных о токсичности опубликовано не было [43].

Вместе с тем центры координации программ «Медикэр» и «Медикэйд» (Centers for Medicare and Medicaid Services) в США после тщательного обзора литературы в 2003 году опубликовали национальный меморандум по решению страховых вопросов, связанных с терапией левокарнитином при ТПН, который отныне обеспечивает компенсацию «Медикэр» при наличии следующих показаний:

1. ЭПО-резистентная анемия (уровень гематокрита < 30 %), которая не отвечает на стандартную дозу ЭПО и заместительную терапию железом, при условии исследования иных причин анемии и их адекватного лечения.

2. Гипотония на гемодиализе, не отвечающая на обычное лечение (например, контроль жидкостного баланса), которая мешает проведению диализных процедур и требует дополнительных лечебных мер, причем такие эпизоды гипотонии должны встречаться не реже чем на 2 диализных процедурах за 30-дневный период [11].

Заклучение

Подводя итоги данным настоящего обзора, можно сделать следующие выводы:

1. Карнитин является важным фактором в метаболизме длинноцепочечных жирных кислот. Вследствие его центрального положения в промежуточном обмене веществ он оказывает влияние на различные системы органов.

2. Концентрации общего и плазменного карнитина у больных в додиализной стадии ХПН зависят от степени повреждения почек — остаточной синтетической способности почек (биосинтеза) и возможностей почечной экскреции, а также потребления карнитина с пищей.

3. Хронический гемодиализ приводит к истощению запасов свободного и общего карнитина в сыворотке и мышечных тканях больных.

4. Заместительная терапия левокарнитином вызывает у больных на ГД длительную нормализацию концентраций карнитина в крови и тканях.

5. Левокарнитин оказывает кардиопротективное (антиангинальное и противоаритмическое действие, профилактика кардиомегалии), противоанемическое (коррекция анемии и уменьшение потребности в эритропоэтине) и анаболическое влияние, что нередко сопровождается увеличением мышечной силы и максимального потребления кислорода, уменьшением процедурных осложнений (эпизодов гипотонии и мышечных судорог), улучшением качества жизни.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины появился левокарнитин европейского качества Метакартин (World Medicine). Метакартин выпускается в форме раствора для инъекций. При дефиците карнитина у пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата составляет 10–20 мг/кг в виде медленной в/в инъекции после сеанса гемодиализа 3 раза в неделю. Внутривенное назначение Метакартина должно продолжаться минимум 3 месяца для восстановления запасов карнитина в мышцах. Необходимость повторного назначения определяется на основании контроля (с регулярными интервалами) уровня карнитина в плазме и мониторинга состояния пациента.

Список литературы

1. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность // *Нефрология* / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 1995.
2. Стецюк Е.А. Современный гемодиализ. — М.: МИД, 1998.
3. *European Renal Association (ERA-EDTA) Registry* // *Nephron*. 2001; 54.

4. *United States Renal Data System: USRDS. 1997 Annual Data Report / The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, M.D.*

5. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease* // *Am. J. Kidney Dis.* 1998; Vol. 32 (suppl. 3): S112-S119.

6. Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E. et al. *Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease* // *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 853-906.

7. Приложение X. *Возможное использование L-карнитина у больных на программном диализе / National Kidney Foundation, Inc. web version created by cyber Nephrology and the Nephron Information Center, 2000.*

8. Gulewitsch W., Krimberg R. *Zur Kenntnis der Extraktionsstoffe der Muskeln. 2. Mitteilung über das Carnitin* // *Hoppe-Seyler's Z Physiol. Chem.* 1905; 45: 326-330.

9. Schreiber B, Lewis V. *Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis: challenges and considerations* // *Dialysis & Transplantation*. 2001; 30: 207-212.

10. Evans A. *Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology* // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (suppl. 4): S13-S26.

11. Hoppel Ch. *The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism* // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: S4S12.

12. Löster H. *Carnitin and cardiovascular diseases.* — *Ponte Press Verlags-GmbH, Bochum, 2003.*

13. Borum P.R. *Carnitine function* / Ed. by P.R. Borum // *Clinical Aspects of Human Carnitine Deficiency.* — *Elmsford, NY: Pergamon Press, 1986.* — 16-27.

14. DeVivo D.C., Tein I. *Primary and secondary disorders of carnitine metabolism* // *Int. Pediatr.* 1990; 5: 134-41.

15. Ahmad S. *L-carnitine in dialysis patients* // *Seminars in Dialysis*. 2001; 14(3): 209-217.

16. Scholte H.R., Pereira R.R., de Jonge P.C., Luyt-Houwen I.E.M., Hedwig M., Verduin M., Ross J.D. *Primary carnitine deficiency* // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1990; 28: 351-357.

17. Tanphaichitr V., Leelahagul P. *Carnitine metabolism and human carnitine deficiency* // *Nutrition*. 1993; 9: 246-254.

18. Reddi A.S., Moquete M., Keshav G., DeAngelis B., Frank O., Baker H. *Plasma Carnitine Levels in Patients Undergoing Hemodialysis* *Departments of Medicine and Preventive Medicine and Community Health, UMDNJ-New Jersey Medical School.* — *Newark, N.J., USA: Nephron*, 1998. — 80. — 87-88.

19. Evans A.M., Faull R.J., Nation R.L., Prasad S., Elias T., Reuter S.E., Fornasini G. *Impact of hemodialysis on endogenous plasma and muscle carnitine levels in patients with end-stage renal disease* // *Kidney Int.* 2004; 66 (4): 1527-1534.

20. Moorthy A.V., Rosenblum M., Rajaram R., Smug A.L. *A comparison of plasma and muscle carnitine levels in patients on peritoneal or hemodialysis for chronic renal failure* // *Am. J. Nephrol.* 1983; 3: 205-208.

21. Leschke M., Rumpf K.W., Eisenhauer T., Fuchs C., Becker K., Kothe U., Scheler F. *Quantitative assessment of carnitine loss during hemodialysis and hemofiltration* // *Kidney Int.* 1983; Suppl. 16: S143-S146.

22. Zilleruelo G., Novak M., Hsia S.L., Goldberg R., Abitbol C., Monkus E., Strauss J. *Effect of dialysate composition on the lipid response to L-carnitine supplementation* // *Kidney Int.* 1989; Suppl. 27: S259-S263.

23. Borum P.R., Taggart E.M. *Carnitine nutrition of dialysis patients* // *J. Am. Diet. Assoc.* 1986; 86: 644-647.

24. Bohmer T., Bergrem H., Eiklid K. *Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure* // *Lancet*. 1978; 8056: 126-128.

25. *US Renal Data System: Excerpts from the USRDS2001 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States* // *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (suppl. 3): S135-S146.

26. Pauly D.F., Pepine C.J. *The role of carnitine in myocardial dysfunction* // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (suppl. 4): S35-S43.

27. Suzuki Y., Narita M., Yamazaki M. *Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis* // *Jpn Heart*. 1982; J 23: 349-359.
28. Kudoh Y., Shoji T., Oimatsu H., Yoshida S., Kikuchi K., Iimura O. *The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis* // *Jpn Circ. J.* 1983; 47: 1391-1397.
29. Chan M.K., Persaud J.W., Varghese Z., Baillo R.A., Moorhead J.F. *Response patterns to DL-carnitine in patients on maintenance haemodialysis* // *Nephron*. 1982; 30: 240-243.
30. Elisaf M., Bairaktari E., Katopodis K., Pappas M., Sferopoulos G., Tzallas C., Tsolas O., Siamopoulos K.C. *Effect of L-carnitine supplementation on lipid parameters in hemodialysis patients* // *Am. J. Nephrol.* 1998; 18: 416-421.
31. Bertoli M., Battistella P.A., Vergani L., Naso A., Gasparotto M.L., Angelini C. *Carnitine deficiency induced during hemodialysis and hyperlipidemia: effect of replacement therapy* // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 1496-1500.
32. Lacour B., Di Gijlio S., Chanard J., Ciancioni C., Haguët M., Lebkiri B., Basile C., Druke T., Assam R., Funck-Brentano J.L. *Carnitine improves lipid anomalies in haemodialysis patients* // *Lancet*. 1980; 11 (8198): 763-764.
33. Vacha G.M., Giorcelli G., Siliprandi N., Corsi M. *Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol* // *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 38: 532-540.
34. Kavadias D., Fourtounas C., Tsouchnikas J., Barboutis K. *L-carnitine and erythropoietin requirements in hemodialysis patients* // *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 156.
35. Vesela E., Racek J., Trefil L., Jankovy'ch V., Pojer M. *Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients* // *Nephron*. 2001; 88: 218-223.
36. Boran M., Dalva I., Gonenc F., Cetin S. *Response to recombinant human erythropoietin (r-Hu EPO) and Lcarnitine combination in patients with anemia of endstage renal disease* // *Nephron*. 1996; 73: 314-315.
37. Labonia W.D. *L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin* // *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 26: 757-764.
38. Eknoyan G., Lindberg J.S. *On the evolving nature of understanding dialysis-related disorders* // *American Journal of Kidney Disease*. 2003; 41 (suppl. 4): S1-S3.
39. Ahmad S., Brass E., Hoppel C., Koople J., Lasagna L., Lundin A.P., Schreiner G., Sheridan M. *Consensus Group Statement: Role of carnitine in treating renal dialysis patients* // *Dial. Transpl.* 1994; 23: 177-181.
40. Schreiber B., Lewis V. *Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis: challenges and considerations* // *Dialysis & Transplantation*. 2001; 30: 207-212.
41. *NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure*. — New York, National Kidney Foundation, 2000.
42. *National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference Practice Recommendations* // *American Journal of Kidney Diseases*. 2003; 41: 868-876.
43. Chazot C., Jean G., Vo Van C., Charra B., Terrat J.C., Laurent G. *Serum carnitine as a marker of protein malnutrition (Abstract)* // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8: 230A.

Підготувала Татьяна Чистик

Получено 05.02.2017 ■

500 мг



Ципрофлоксацин

Флапрокс

Препарат вибору для лікування
неускладнених інфекцій
сечостатевого тракту*



- ▶ Висока ефективність щодо широкого спектра Гр⁻ і Гр⁺ збудників та атипової мікрофлори**
- ▶ Активність відносно аеробних та анаеробних збудників
- ▶ Застосовується при інфекціях сечовивідних шляхів

* Дерев'яко И.И. Ципрофлоксацин в урологической практике: современное значение и новые возможности // Фарматека. – 2003. – № 9. – С. 35-39.

** Інструкція щодо медичного застосування препарату Флапрокс.

ФЛАПРОКС. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Дорослі: інфекції нижніх дихальних шляхів, викликані грамнегативними бактеріями; загострення хронічного обструктивного захворювання легень; бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазіас пневмонії. Хронічний гнійний отит середнього вуха. Важкий перибіт отиту зовнішнього вуха. Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він викликаний грамнегативними бактеріями. Інфекції сечового тракту. Запальні захворювання органів малого таза, зокрема стрептококи. Меліориза доплівова. Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад, діарея мандрівників), вітрякодієльні інфекції. Інфекції шкіри та м'язів. Плевніти, викликані грамнегативними бактеріями. Інфекції кісток та суглобів. Лікування інфекцій у пацієнтів із нейтропениею. Профілактика інфекцій у пацієнтів із нейтропениею. Профілактика інвазивних інфекцій, викликаних *Legionella pneumophila*. Лікування форм сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування). Діти та підлітки: бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі, викликані сальмонельною паличкою (*Salmonella enteritidis*). Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит. Лечення форм сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування). **Протипоказання.** Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до ципрофлоксацину, або до інших препаратів групи фторинолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизаклідну. **Можливі побічні реакції,** в тому числі з боку шлунково-кишкового тракту: часті – нудота та діарея, нечістий білий, розлад шлунка і запор; частіше відносно інших антибіотиків: диспептичний розлад, метеоризм; позитивні реакції: лейкоцитоз; зрідженість розладу нервової системи: головний біль, головокружіння, розлад сну, порушення смаку; паллопатія периферичної системи: підвищений рівень трансаміназ та білірубіну. Повну інформацію стосовно побічних реакцій читайте в інструкції для медичного застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біофарма Іпан Сан, ве Тадж. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** РОТАФАРМ ЛІМІТЕД, Велика Британія. РІТМ ІВА/1298201/02, Німеч. МОЗ № 533 від 21.06.2013.

Інформація надана стисло. Для повної інформації про препарат можна ознайомитися з інструкцією для медичного застосування препарату. Інформація для медиків та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заводів з медичної техніки. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



Домбровский Я.А.¹, Иванов Д.Д.², Герасимчук В.О.³

¹Патоморфологическая лаборатория «CSD HealthCare», г. Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

³Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Ципрофлоксацин в терапии инфекций мочевыводящих путей

Резюме. Инфекции мочевыводящих путей занимают лидирующее место в рамках нефрологической патологии и среди инфекционных заболеваний в целом. Данная статья посвящена этиологии и ключевым этапам патогенеза инфекционных поражений мочевой системы. Основная часть работы представляет собой анализ эффективности, безопасности и целесообразности применения препаратов группы фторхинолонов, в частности ципрофлоксацина.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей; фторхинолоны; ципрофлоксацин

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) находятся на первом месте по частоте среди всех нефрологических заболеваний. ИМП также занимают одно из лидирующих мест в рамках всей инфекционной патологии человека. Следует отметить, что ИМП составляют более чем треть всех нозокомальных инфекций человека [1].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2015), исходя из локализации, следует выделять цистит, уретрит, пиелонефрит и уросепсис [2]. Подобное разделение весьма условно, так как диагностика изолированного поражения только одного отдела мочеполового аппарата практически сложна. При этом цистит рассматривается как преимущественное поражение стенки мочевого пузыря, а пиелонефрит — чашечно-лоханочной системы почки. Во взрослом возрасте ИМП чаще всего встречаются в виде острых и хронических циститов у женщин, простатитов — у мужчин.

Как известно, клинически ИМП, в частности цистит, манифестирует в виде уретрального синдрома, характеризующегося частыми болезненными мочеиспусканиями, императивными позывами к мочеиспусканию, лейкоцитурией и бактериурией. В то же время инфекции верхних мочевыводящих путей характеризуются появлением экстрауреналь-

ных симптомов в виде фебрильной температуры тела, признаков общей интоксикации, болей в пояснице, характерных изменений в периферической крови [3].

Персистенция данных заболеваний в течение длительного времени может приводить к снижению функций почек за счет развития тубулоинтерстициального воспалительного процесса и нарушений уродинамики, что клинически трактуется как хроническая болезнь почек. Как следствие, могут возникать вторичный нефросклероз и хроническая почечная недостаточность. Таким образом, актуальность проблемы инфекционного поражения мочеполового аппарата обусловлена значительной распространенностью среди населения и высоким риском хронизации процесса.

Чаще всего ИМП вызывают: грамотрицательная флора, внутриклеточные возбудители (уреаплазма, микоплазма, хламидия), простейшие, такие как *Trichomonas vaginalis*, грамположительные бактерии (*Staphylococcus saprophyticus*), грибы, редко — вирусы. Первым по частоте возбудителем ИМП остается *Escherichia coli*, которая является причиной заболевания почти в 80 % случаев [4].

Основную роль в ведении пациентов с ИМП играет антимикробная терапия. На сегодняшний

день вопрос выбора адекватного препарата актуален и неоднозначен. Дело в том, что препараты, традиционно использовавшиеся для лечения ИМП, — уроантисептики, такие как нитрофурантоин, фурагин и триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), становятся все менее эффективными в связи с постоянно возрастающей резистентностью к ним возбудителей ИМП [3].

По результатам одного из масштабных исследований показан рост резистентности *E.coli* к препаратам первой линии, а именно комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом, а также к нитрофурантоину в США в период с 1995 по 2001 г. [5].

В исследовании ECO.SENS, в рамках которого были изучены данные 4734 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, собранные в 252 лечебных учреждениях 16 стран Европы и Канады, приводятся следующие показатели резистентности: 15 % — в случае использования триметоприма и 14 % — комбинации триметоприм/сульфаметоксазол [6].

Кроме того, применение вышеописанных препаратов связано с множеством неблагоприятных побочных эффектов. Так, для ко-тримоксазола характерно возможное развитие депрессии, периферических нейропатий, бронхоспазма, гастрита, холестаза, гепатита, гепатонекроза, угнетения всех ростков кроветворения, гематурии, токсической нефропатии, асептического менингита, а также множества тяжелых аллергических реакций, в том числе токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) и синдрома Стивенса — Джонсона.

Что касается нитрофурантоина, то его применение нередко связано с возникновением бронхолегочных поражений, таких как бронхоспазм, лобарная инфильтрация, плевральная экссудация, пневмонит и фиброз легких. При этом его токсичность в десятки раз превышает таковую молекулы фурагина и нифуратела.

Нитрофурантоин, как и остальные уроантисептики, не рекомендовано назначать при пиелонефрите, так как он не создает необходимых концентраций в ткани почек, особенно у лиц мужского пола, что обусловлено возможным наличием возбудителя в ткани предстательной железы и семенных пузырьков [3].

Таким образом, современные реалии требуют от лечащего врача индивидуального подбора наиболее приемлемой медикаментозной терапии, с обращением особого внимания на топику поражения, наличие резистентности возбудителей ИМП и возможный риск развития побочных реакций.

На сегодняшний день в урологической практике, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, в качестве антимикробной терапии наиболее широко применяются препараты группы цефалоспоринов и фторхинолонов ввиду их исключительной эффективности при лечении ИМП различной локализации. Цефалоспорины чаще по-

зиционируются как препараты для детей, фторхинолоны — для взрослых.

В данной статье мы предлагаем рассмотреть основные характеристики и различные аспекты применения препаратов группы фторхинолонов на примере наиболее часто назначаемого их представителя — цiproфлоксацина. Несмотря на многолетний опыт его использования, цiproфлоксацин остается эталонной молекулой в лечении ИМП. Следует отметить, что Европейская ассоциация урологов (2016) рекомендует использовать лишь три препарата этой группы: цipro-, лево- и офлоксацин.

Фторхинолоны — синтетические антимикробные препараты, оказывающие бактерицидное действие. Механизм действия фторхинолонов состоит в ингибировании ферментов ДНК-гиразы, топоизомераз II и IV, приводящем к нарушению репликации бактериальной ДНК.

Цiproфлоксацин — представитель группы фторхинолонов II поколения, проявляет высокую эффективность в отношении широкого спектра грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Vibrio* spp., *Yersinia* spp. и др.) и грамположительных возбудителей (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и др.), а также анаэробных (*Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*) и некоторых других (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*). Особого внимания в спектре действия цiproфлоксацина заслуживает активность в отношении возбудителя синегнойной инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, нередко являющегося причиной осложненных инфекций мочевой системы.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015), препараты группы фторхинолонов, в частности цiproфлоксацин, являются главной альтернативой нитрофурантоину при неосложненных острых циститах, препаратом выбора — при острых пиелонефритах любой степени тяжести. Фторхинолоны также являются препаратами первой линии при осложненных ИМП (т.е. ассоциированных со структурными нарушениями органов мочеполового аппарата или сопутствующими заболеваниями, отягощающими течение ИМП) [2]. Данные рекомендации не претерпели изменений и в последнем издании руководства EAU (2016) [7].

Такой широкий спектр применения обусловлен высокой биодоступностью, способностью препарата проникать практически во все биологические среды (по этой причине использование фторхинолонов предпочтительнее при таких ИМП, как пиелонефрит, а также эпидидимит и простатит, так как препараты других групп не в состоянии создать не-

обходимые концентрации в тканях органов-мишеней), высокой эффективностью в отношении почти всех групп микроорганизмов — возбудителей ИМП при сравнительно низких минимальных подавляющих концентрациях.

Особо стоит отметить эффективность фторхинолонов в терапии пиелонефритов, так как именно они среди других ИМП являются наиболее опасными ввиду серьезности осложнений, которые зачастую развиваются стремительно и без явных клинических манифестаций [8].

Также в связи с низкой токсичностью фторхинолоны могут безопасно применяться у пациентов практически всех возрастных групп, в том числе у детей.

По данным одного из опубликованных обзоров, в рамках которого было проанализировано 105 различных статей касательно применения цiproфлоксацина у лиц детского возраста (16 184 пациента), побочные эффекты наблюдались редко и являлись абсолютно обратимыми при соответствующем лечении [9]. Следует отметить, что цiproфлоксацин разрешен как препарат второй линии для лечения детей с пиелонефритом приказом № 627 МЗ Украины от 03.11.2008 (протокол лечения детей с инфекциями мочевой системы).

В контексте обсуждения безопасности и эффективности внимания заслуживает исследование применения цiproфлоксацина в комбинированной медикаментозной профилактике ИМП у пациентов после трансплантации почки. Авторы сделали вывод, что включение цiproфлоксацина в комплексную терапию значительно снижает риск развития ИМП у данной группы больных [10].

Результаты исследования, опубликованные в 2016 г. G. Gluhovschi et al., показывают, что применение цiproфлоксацина также является относительно безопасным у пациентов с единственной почкой [11].

Резистентность микроорганизмов к фторхинолонам развивается медленно, так как, с одной стороны, вследствие бактерицидного действия практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой — у бактерий отсутствуют инактивирующие их ферменты.

В рамках одного исследования, проведенного в США, были проанализированы показатели резистентности бактериологических культур, изолированных у пациентов с различными видами ИМП в лабораториях по всей стране в период с 1998 по 2001 г. По результатам исследования, 10–20 % выделяемых из мочи штаммов *E.coli* являются резистентными к триметоприму/сульфаметоксазолу. Большинство из резистентных штаммов оказались чувствительными к препаратам группы фторхинолонов, в частности к цiproфлоксацину [12].

Также внимания заслуживает еще одно рандомизированное двойное слепое исследование, в котором принимали участие 300 женщин в возрасте

от 18 до 55 лет с острым циститом. Целью исследования было определить, одинаково ли эффективны цефподоксим, представитель группы цефалоспоринов (которые также часто применяются в терапии ИМП), и цiproфлоксацин в лечении неосложненного острого цистита. Согласно результатам исследования, использование цiproфлоксацина у данной группы пациентов предпочтительнее, так как он имеет более выраженный терапевтический эффект и меньший риск остаточной колонизации бактериями органов мочеполового аппарата [13].

В итоге можно заключить, что препараты группы фторхинолонов, в частности цiproфлоксацин, остаются ведущими в терапии ИМП и являются антимикробными препаратами первой линии при урологической инфекционной патологии различных локализации и степени тяжести. Это обусловлено высокой эффективностью в отношении практически всех возбудителей ИМП, безопасностью применения во всех возрастных группах и длительным клиническим опытом использования.

Помимо широкого спектра антимикробной активности и безопасности применения, цiproфлоксацин также является относительно доступным в плане материальных затрат.

На украинском рынке цiproфлоксацин представлен препаратами различных производителей. Особого внимания заслуживает препарат Флапрокс (Flarprox) фармацевтической компании «Биофарма». Данный препарат является биоэквивалентным оригинальному цiproфлоксацину от Bayer и уже несколько лет успешно применяется в урологической практике.

Конфликт интересов. Авторы работы не представляли интересов компании «Биофарма».

Список литературы

1. Stamm W.E. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections // *Am. J. Med.* 2002; 113 (1A): 1S-4S. PMID: 12113865
2. Grabe M. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2015.
3. Домбровский Я.А., Иванов Д.Д. Применение нифуратела в терапии инфекций мочевыводящих путей // *Почки.* 2014; № 4(10): С. 21-24.
4. Wei Tan C., Chlebicki M.P. Urinary tract infections in adults // *Singapore Medical Journal.* 2016; 57(9): 485-490. doi:10.11622/smedj.2016153
5. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C., Jones M.E., Sahm D.F. Trends in Antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of *Escherichia coli* from Female Outpatients in the United States // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2002; 46(8): 2540-2545. doi:10.1128/AAC.46.8.2540-2545.2002
6. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2003 Oct; 22, Suppl. 2: 49-52. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00229-2
7. Pickard R., Bartoletti R. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2016.
8. Домбровский Я.А., Иванова М.Д. Современные подходы к терапии осложненного пиелонефрита: применение защищен-

ных цефалоспоринов, в частности комбинации цефтриаксон/сульбактам // Почки. 2015; № 1(11): С. 7-11.

9. Adefurin A., Sammons H., Jacqz-Aigrain E., Choona-ra I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review // Archives of Disease in Childhood. 2011; 96(9): 874-880. doi:10.1136/adc.2010.208843

10. Khorvash F., Mortazavi M., Hakamifard A., Ataei B. Comparison of the effect of co-trimoxazole and co-trimoxazole plus ciprofloxacin in urinary tract infection prophylaxis in kidney transplant patients // Advanced Biomedical Research. 2016; 5: 108. doi:10.4103/2277-9175.183669

11. Gluhovschi G., Gadalean F. et al. Is ciprofloxacin safe in patients with solitary kidney and upper urinary tract infection? // Biomed. Pharmacother. 2016 Dec; 84: 366-372. doi:10.1016/j.biopha.2016.09.052

12. James A. Karlowsky, Clyde Thornsberry, Mark E. Jones, Daniel F. Sahm. Susceptibility of Antimicrobial-Resistant Urinary Escherichia coli Isolates to Fluoroquinolones and Nitrofurantoin // Clin. Infect. Dis. 2003; 36 (2): 183-187. doi:10.1086/345754

13. Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E. Cefpodoxime vs Ciprofloxacin for Short-Course Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis: A Randomized Trial // JAMA. 2012; 307(6): 583-589. doi:10.1001/jama.2012.80

14. Hanna-Wakim R.H., Ghanem S.T., El Helou M.W. et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2015; 5: 45. doi:10.3389/fcimb.2015.00045

15. Пуріє Л.А., Іванов Д.Д. та ін. Нефрологія: національний підручник. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — С. 80-104.

16. Cagnacci S., Gualco L., Debbia E., Schito G.C., Marchese A. European Emergence of Ciprofloxacin-Resistant Escherichia coli Clonal Groups O25: H4-ST 131 and O15: K52: H1 Causing

Community-Acquired Uncomplicated Cystitis // Journal of Clinical Microbiology. 2008; 46(8): 2605-2612. doi:10.1128/JCM.00640-08

17. Cattoir V., Poirel L., Rotimi V., Soussy C.J., Nordmann P. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance qnr genes in ESBL-producing enterobacterial isolates // J. Antimicrob. Chemother. 2007; 60: 394-397. doi:10.1093/jac/dkm204

18. Gobernado M., Valdés L., Alós J.I., Garcia-Rey C., Dal-Ré R., García-de-Lomas J., and Spanish Surveillance Group for E.coli Urinary Pathogens. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of Escherichia coli: age-related differences // Rev. Esp. Quimioter. 2007; 20: 206-210.

19. Manges A.R., Johnson J.R., Foxman B., O'Bryan T.T., Fullerton K.E., Riley L.W. Widespread distribution of urinary tract infections caused by multidrug-resistant Escherichia coli clonal group // N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1007-1013. doi:10.1056/NEJMoa011265

20. Haeseker M., Stolk L., Nieman F. et al. The ciprofloxacin target AUC: MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens // British Journal of Clinical Pharmacology. 2013; 75(1): 180-185. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04337.x

21. Schmiemann G., Gágyor I., Hummers-Pradier E., Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice — an observational study // BMC Urology. 2012; 12: 33. doi:10.1186/1471-2490-12-33

22. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Lobel B. et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU) // Eur. Uro. 2001; 40(5): 576-588. doi:10.1159/000049840

Получено 07.02.2017 ■

Домбровський Я.О.¹, Іванов Д.Д.², Герасімчук В.О.³

¹Патоморфологічна лабораторія «CSD HealthCare», м. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ципрофлоксацин у терапії інфекцій сечовивідних шляхів

Резюме. Інфекції сечовивідних шляхів займають провідне місце в рамках нефрологічної патології і серед інфекційних захворювань у цілому. Ця стаття присвячена етіології і ключовим етапам патогенезу інфекційних уражень сечової системи. Основна частина роботи являє

собою аналіз ефективності, безпеки та доцільності застосування препаратів групи фторхінолонів, зокрема ципрофлоксацину.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів; фторхінолони; ципрофлоксацин

Ya.O. Dombrovsky¹, D.D. Ivanov², V.O. Herasymchuk³

¹Pathomorphological Laboratory «CSD HealthCare», Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Ciprofloxacin in Urinary Tract Infection Treatment

Abstract. Urinary tract infections occupy a leading place among nephrological pathology and infectious diseases in general. The article deals with the aetiology and key stages of the pathogenesis of urinary system lesions. The main part of the paper contents the

analysis of the efficacy, safety and expediency of using fluoroquinolones, particularly ciprofloxacin.

Keywords: urinary tract infections; fluoroquinolones; ciprofloxacin

Синяченко О.В.¹, Егудина Е.Д.², Бевзенко Т.Б.³, Ермолаева М.В.¹, Дядык Е.А.⁴, Яковленко В.В.¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

²ГУ «Днепропетровская медицинская академия», г. Днепр, Украина

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

⁴Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Изменения эндотелия сосудов почек и показатели эндотелиальной васкулярной дисфункции при системных аутоиммунных ревматических болезнях

Резюме. Целью работы стала оценка характера морфологических изменений эндотелия капилляров и артериол почек при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, геморрагическом васкулите и микроскопическом полиангиите, связи с клинико-лабораторными факторами течения заболеваний и влияния системной эндотелиальной дисфункции сосудов. Последняя в этих группах больных соответственно имеет место в 39, 35, 52 и 100 % случаев, участвуя в патогенетических построениях нефропатии, тесно связана с системными клинико-инструментальными проявлениями ангиопатии, а пролиферацию эндотелия капилляров и артериол почек, отложения в нем иммуноглобулинов и компонентов комплемента в зависимости от нозологических форм системных аутоиммунных ревматических заболеваний определяют уровни в крови сосудистого эндотелиального фактора роста, эндотелина-1, гомоцистеина, E- и P-селектинов.

Ключевые слова: ревматические болезни; почки; эндотелий; сосуды; функция

Введение

Системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), геморрагический васкулит Шенлейна — Геноха (ВШГ) и микроскопический полиангиит (МПА) объединены в группу системных аутоиммунных ревматических заболеваний (СРЗ) [11, 13, 15], распространенность которых повсеместно растет [21]. Общностью этих болезней считается наличие в крови различных аутоантител [26] и изменений со стороны сосудов почек [2]. Ангиопатия является одним из основных проявлений СКВ [3, 17] и РА [1, 5, 10], а что касается больных ВШГ и МПА, то воспалительный сосудистый процесс фигурирует уже в самом определении названий заболеваний [12, 22].

Патогенез повреждений сосудов почек при волчаночном и ревматоидном гломерулонефритах

(ВГН и РГН) остается изученным недостаточно [20, 25], хотя тяжесть такой васкулопатии определяет прогноз как СКВ [23], так и РА [18]. Сказанное в полной мере относится и к пациентам, страдающим ВШГ и МПА [14, 24].

Необходимо отметить, что для СРЗ свойственны нарушения функции эндотелия сосудов [6, 27] с гиперпродукцией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), эндотелина-1 (ЕТ1) и E-селектина (ESel) [4, 16]. Эти процессы играют немаловажную роль в повреждении при СРЗ клубочковых капилляров и артериол почек [7], что доказано экспериментальными исследованиями на животных [19]. В первую очередь именно почечный эндотелий реагирует на системную эндотелиальную дисфункцию сосудов (ЭДС) в организме больных [8, 9]. Вместе с тем характер морфологических из-

менений эндотелия капилляров и артериол почек при СКВ, РА, ВШГ и МПА изучен недостаточно, требуют выяснения патогенетические механизмы сосудистой депозиции иммунных компонентов, взаимосвязь с клинико-лабораторными факторами течения заболеваний и влияние системной ЭДС. Сказанное стало целью и задачами данного исследования.

Материалы и методы

Проанализированы результаты нефробиопсии и данные лабораторного исследования эндотелиальной функции сосудов у 94 больных с СРЗ, среди которых 41 человек страдал СКВ, 17 — РА, 24 — ВШГ и 12 — МПА. Соотношение мужчин и женщин в этих группах составило соответственно 1 : 7, 1 : 2, 2 : 1 и 1 : 3, средний возраст обследованных — $37,60 \pm 1,63$, $50,10 \pm 2,33$, $27,50 \pm 2,19$ и $40,50 \pm 3,70$ года, длительность заболевания от его манифестации — $11,90 \pm 1,28$, $12,40 \pm 1,99$, $10,20 \pm 1,77$, $4,00 \pm 1,02$ года, распределение пациентов по I, II и III степени активности патологического процесса — 1 : 2 : 3, 1 : 2 : 2, 2 : 1 : 1, 1 : 2 : 9. При СКВ хроническое течение встречалось в 5 раз чаще, чем подострое, при РА соотношение I : II : III : IV стадий болезни было как 2 : 9 : 5 : 1, показатель активности артрита DAS составил $4,90 \pm 0,30$ о.е., а индекс Лансбури — $155,80 \pm 13,35$ балла, при ВШГ сугубо почечная форма заболевания, кожно-суставно-почечная, кожно-почечная, суставно-почечная, кожно-суставно-абдоминально-почечная, кожно-абдоминально-почечная, суставно-абдоминально-почечная и абдоминально-почечная по частоте соотносились 20 : 13 : 11 : 8 : 6 : 3 : 2 : 1. Клиническими сосудистыми проявлениями СРЗ считали наличие кожной пурпуры, телеангиэктазий, капилляритов кистей и стоп, антифосфолипидного синдрома, синдрома Рейно, увеита, хейлита, лейкоцитокластической энантемы, периферической вазонейропатии, дисциркуляторной энцефалопатии и легочной гипертензии, степень которых оценивали в баллах от 1 до 3 (с градациями «минимальная», «умеренная», «выраженная»). Изучали индекс клинического течения ангиопатии (Ω) по формуле: $\Omega = (\Sigma : E) \times \sqrt{Y}$, где Σ — сумма баллов всех клинических признаков СРЗ, E — число признаков, Y — степень активности заболевания.

Больным выполняли эхокардиографию (Acuson-Aspen-Siemens, Германия, и HD-11-XE-Philips, Нидерланды), ультразвуковую доплерографию плечевых артерий (Aplia-XG-Toshiba, Япония) и биомикроскопию сосудов конъюнктивы (шелловая лампа Haag-Streit-Bern-900, Швейцария). Определяли также инструментальный сосудистый индекс (Ψ), при этом средний показатель у больного (X) с его стандартным отклонением (ζ) оценивали в 1 балл в случаях $X + \zeta$, при $X + \zeta \leftrightarrow X + 2\zeta$ — в 2 балла, при $X + 2\zeta \leftrightarrow X + 3\zeta$ — в 3 балла, при $X + 3\zeta$ — в 4 балла. Высчитывали Ψ на одного больного по фор-

муле: $\Psi = (A + 2B + 3G + 4\Delta) : E$, где A, B, G, Δ — число больных соответственно с 1, 2, 3 и 4 баллами, E — число показателей, среди которых учитывалось следующие: среднее периферическое артериальное и легочное давление, периферическое и легочное сосудистое сопротивление, сосудистый вегетативный индекс, диаметр устья аорты, исходный диаметр (ДИ) плечевой артерии и ее диаметр во время вазодилатации (ДВ), степень вазодилатации, индекс напряжения сосудистой стенки, интравазальный, вазальный и экстравазальный конъюнктивальные индексы.

С помощью биохимического анализатора Olympus-AU-640 (Япония) исследовали в крови концентрации креатинина, иммуноглобулина (Ig) A и ревматоидного фактора (RF), иммуноферментным методом (ридер PR2100 Sanofi diagnostic pasteur, Франция) изучали уровни антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (aDNA), кардиолипину (aCL), циклическому цитруллинному пептиду (aCCP), показатели VEGF, ET1, тромбосана A2 (TxA2), гомоцистеина (HCys), простаглицина (Pgl2), циклического гуанозинмонофосфата (cGMP), ESe1, P-селектина (PSe1), а иммуноблотовым методом (аппарат Euroline-Euroimmun, Германия) определяли параметры антинуклеарного фактора (ANF) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) — к миелопероксидазе (aMP) и протеиназе-3 (aP3). Серопозитивность СКВ по наличию ANF встречалась у 85,4 % от числа больных, по aDNA — у 68,3 % и по aCL — у 31,7 %, серопозитивность РА по RF (> 14 МЕ/мл) — у 53 % и по aCCP (> 17 Е/мл) — у 94,1 %, серопозитивность ВШГ по IgA (> 3 ммоль/л) — у 41,7 % и по RF — у 29,2 %, серопозитивность МПА по ANCA была во всех случаях, а соотношение aMP к aP3 составило 5 : 1. Во время оценки функционального состояния почек использовалось определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта — Голта. Для изучения интегрального показателя ЭДС (Θ) высчитывали степень изменения (Δ) показателей вазоконстрикторов — VEGF, ET1 и TxA2, а также вазодилататора Pgl2 по формуле: $X = [(\Pi_1 - \Pi_2) : \zeta]^2$, где Π_1 и Π_2 — показатели у больных и здоровых, ζ — стандартное отклонение у здоровых. Θ определяли по формуле: $\Theta = \sqrt{(K + \Lambda + M) : N}$, где K — VEGF, Λ — ET1, M — TxA2, N — Pgl2 (ЭДС диагностировали при $\Theta > 5$ о.е.). В качестве контроля лабораторные показатели исследованы у 30 практически здоровых людей (13 мужчин и 17 женщин в возрасте 18–65 лет).

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 гликопротеиды) 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 C1q-компонентов комплемента. Микроскопическое исследование осуществляли на микроскопах Olympus-AX40 и Olympus-AX70-Provis с цифровой видеокамерой Olympus-DP50. Поражение отдельных почечных структур (клубочков, канальцев, стромы, сосудов) оценивали в баллах (от 0 до 3). При этом подсчитывали средний показатель повреждений (θ) по формуле: $\theta = (\alpha + 2\beta + 3\gamma) : (\alpha + \beta + \gamma + \delta)$, где α , β , γ — число больных с 1, 2 и 3 баллами, а δ — число больных с отсутствием данного признака.

Биопсия почки проведена только пациентам с наличием протеинурии; нефротический синдром был у 4 больных СКВ и соответственно у 2 РА и ВШГ. Соотношение ХБП I, II, III и IV стадий при СКВ составило 10 : 7 : 2 : 1, при РА — 9 : 5 : 2 : 1, при ВШГ — 4 : 4 : 1 : 1, при МПА — 5 : 4 : 2 : 1, а средняя СКФ в этих группах оказалась примерно одинаковой, составляя $96,10 \pm 4,17$, $97,00 \pm 7,35$, $100,70 \pm 3,61$, $88,40 \pm 7,12$ мл/мин/1,73 м². При РА из разработки исключены пациенты с вторичным АА-амилоидозом почек, а в группу обследования вошли лица, страдающие РГН в соотношении мезангиопролиферативный к мезангиокапиллярному РГН как 2 : 1. Распределение частоты II : III : V : IV классов ВГН составляло 1 : 2 : 4 : 13, а V : VI : IV : III : II типов геноховского гломерулонефрита (ГГН) при ВШГ — 1 : 3 : 4 : 6 : 10. Следует подчеркнуть, что у всех 94 обследованных пациентов с СРЗ имели место тубулоинтерстициальные изменения в почках.

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

StatSoft, США). Оценивали средние значения (X), их стандартные отклонения (ζ) и ошибки (μ), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (τ), критерии дисперсии Брауна — Форсайта (BF), множественной регрессии (R), Стьюдента, Уилкоксона — Рао (WR), Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и обсуждение

Обращал на себя внимание факт определенных количественных отличий характера сосудистых повреждений почек при отдельных СРЗ. Так, θ у больных РА составил $0,430 \pm 0,050$ о.е., в случаях ВШГ — $0,690 \pm 0,059$ о.е., СКВ — $0,890 \pm 0,043$ о.е., МПА — $1,010 \pm 0,130$ о.е. При этом ЭДС констатирована у 35,3, 51,9, 39 и 100 % от числа обследованных, а θ составил $4,50 \pm 0,36$, $5,30 \pm 0,35$, $4,80 \pm 0,14$ и $6,50 \pm 0,55$ о.е. Таким образом, наименее существенные сосудистые изменения наблюдались при РА, а самые выраженные — при МПА. Только группы больных МПА и СКВ не отличались между собой по частоте иммунных депозитов в сосудах почек, что продемонстрировал выполненный анализ Макнемара — Фишера.

Частота отдельных морфологических признаков поражения эндотелия сосудов при СРЗ представлена в табл. 1. Пролiferация эндотелия капилляров в большей степени была присущей СКВ и МПА, а эндотелия артериол — только МПА, тогда как такие изменения для РА оказались нехарактерными. Как и предполагалось, депозиты IgA в сосудах были наиболее типичны для ГГН, а C1q — для ВГН и МПА.

С показателем Ψ при СРЗ слабо связаны морфологические признаки поражения почечного эндотелия, в свою очередь, Ω оказывает существенное влияние на депозицию IgA в капиллярах клубочков (BF = 2,78, $p = 0,048$) и артериолах (BF = 3,49,

Таблица 1. Частота отдельных признаков поражения эндотелия сосудов и достоверность влияния на них интегральных клинико-инструментальных показателей патологии сосудов у больных СРЗ

Морфологические признаки поражения эндотелия сосудов		Группы больных СРЗ				Интегральные показатели	
		СКВ	РА	ВШГ	МПА	Ω	Ψ
		Частота признаков (%)				Степень влияния, (p BF)	
Пролiferация эндотелия	Капилляров	97,6	17,7	33,3	91,7	0,461	0,555
	Артериол	29,3	17,7	54,2	83,3	0,629	0,509
Депозиты в капиллярах	IgA	90,3	82,4	100,0	100,0	0,048	0,124
	IgG	92,7	94,1	91,7	91,7	0,792	0,572
	IgM	95,1	88,2	75,0	91,7	0,493	0,295
	C3	65,9	54,0	41,7	50,0	0,451	0,831
	C1q	48,8	11,9	25,0	58,3	0,724	0,529
Депозиты в артериолах	IgA	22,0	23,5	54,2	33,3	0,019	0,364
	IgG	29,3	23,5	37,5	33,3	0,036	0,709
	IgM	29,3	5,9	16,7	25,0	0,635	0,536
	C3	22,0	5,9	12,5	25,0	0,614	0,509
	C1q	19,5	5,9	4,2	25,0	0,545	0,115

$p = 0,019$), а также отложений в последних IgG (BF = 2,99, $p = 0,036$), что показал дисперсионный анализ Брауна — Форсайта. По данным анализа Кендалла, существуют прямые корреляционные связи значений Ω с частотой депозиций IgA как в капиллярах ($\tau = +0,187$, $p = 0,005$), так и в артериолах почек ($\tau = +0,141$, $p = 0,036$). С учетом сказанного показатель $\Omega > 1,5$ о.е. ($> X + \zeta$ больных СРЗ) является фактором риска высокого уровня отложений IgA в эндотелии почечных сосудов.

Как свидетельствует выполненный ANOVA/MANOVA, нозологические формы СРЗ оказывают высокодостоверное ($p < 0,001$) воздействие на интегральное состояние эндотелия капилляров (WR = 3,60) и артериол (WR = 2,29). По результатам многофакторного анализа Уилкоксона — Рао, поражения эндотелия капилляров и артериол почек зависят от тяжести течения кожного синдрома (соответственно WR = 2,49, $p = 0,002$, и WR = 2,05, $p = 0,027$), а также периферической нейропатии (WR = 1,92, $p = 0,022$, и WR = 1,97, $p = 0,035$). Кроме того, пролиферация эндотелия артериол и формирование в нем иммунных депозитов тесно связаны с лейкоцитокластической энантемой (WR = 2,31, $p = 0,014$) и капилляритами кистей и стоп (WR = 1,85, $p = 0,049$).

Однофакторный дисперсионный анализ Брауна — Форсайта показал, что на ϑ при ВГН влияют значения сосудисто-вегетативного индекса (BF = 4,24, $p = 0,046$), а при МПА — Ω (BF = 4,49, $p = 0,045$). Кроме того, ϑ у больных РГН имеют место прямые корреляционные связи Пирсона с уровнями Ω ($r = +0,671$, $p = 0,003$), Ψ ($r = +0,754$, $p < 0,001$) и интраваскулярного конъюнктивального индекса ($r = +0,501$, $p = 0,041$), а в случаях ГГН — только с Ψ ($r = +0,447$, $p = 0,029$), что нашло свое отражение на рис. 1, 2. При МПА (рис. 3) ϑ обратно коррелирует с показателями ДИ ($r = -0,603$, $p = 0,038$) и ДВ ($r = -0,640$, $p = 0,025$).

Наличие ЭДС в целом оказывает воздействие на характер изменений эндотелия артериол (WR = 1,47, $p = 0,046$). У больных СКВ показатели системной ЭДС влияют на повреждения эндотелия капилляров (WR = 2,95, $p = 0,042$), что подтверждает и прямая зависимость интегральных морфологических показателей от Θ ($R = +7,42$, $p < 0,001$). Кроме того, анализ множественной регрессии установил позитивную связь Θ с изменениями эндотелия капилляров и артериол при ВШГ (соответственно $R = +2,98$, $p = 0,008$, и $R = +9,73$, $p < 0,001$) и МПА ($R = +6,81$, $p = 0,001$, и $R = +6,50$, $p = 0,002$).

Показатели эндотелиальной функции сосудов у здоровых людей контрольной группы и больных СРЗ нашли свое отражение в табл. 2. Общими чертами для всех СРЗ являлись достоверно высокие показатели в крови ET1, HCs, cGMP и PSeI на фоне неизменной концентрации TxA2. При этом только для РА оказалось нетипичным повышение содержания VEGF и лишь в этой группе констатировано уменьшение ESeI. Трехмерные интегральные гистограммы вазоконстрикторов (VEGF + ET1 + TxA2) в крови здоровых и больных СРЗ с поражением почек представлены на рис. 4.

У больных ВГН показатель Θ влияет на пролиферацию эндотелия и капилляров клубочков (BF = 3,38, $p = 0,028$), и артериол (BF = 3,25, $p = 0,033$), что демонстрирует дисперсионный анализ Брауна — Форсайта. В свою очередь, при РГН такая связь касается только эндотелия артериол (BF = 10,81, $p = 0,002$), при МПА — лишь капилляров (BF = 5,29, $p = 0,027$), а в случаях ГГН зависимости изменений эндотелия сосудов почек от Θ вообще не выявлено.

С Θ при ВГН тесно связаны отложения в эндотелии капилляров клубочков С3 (BF = 3,96, $p = 0,015$), при ГГН — IgM (BF = 3,19, $p = 0,048$), а при МПА — IgA (BF = 7,99, $p = 0,010$), IgG (BF = 4,42, $p = 0,041$), IgM (BF = 4,26, $p = 0,045$), C1q

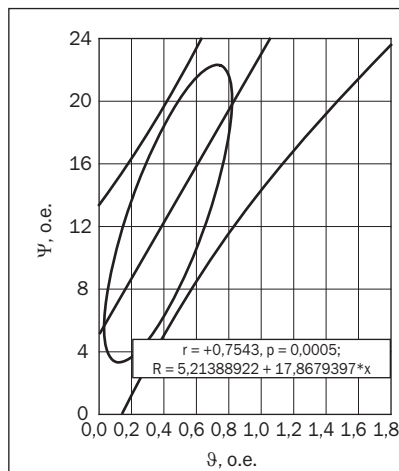


Рисунок 1. Прямые корреляционно-регрессионные связи показателя Ψ с ϑ при РГН

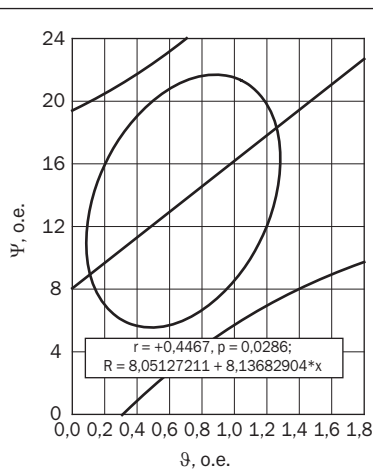


Рисунок 2. Прямые корреляционно-регрессионные связи показателя Ψ с ϑ при ГГН

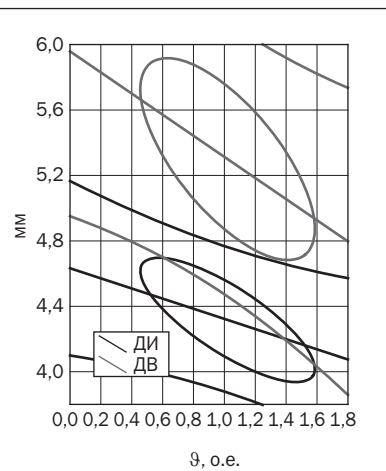


Рисунок 3. Обратные корреляционно-регрессионные связи показателя ϑ с ДИ и ДВ при МПА

(BF = 20,24, $p < 0,001$). Депозити в артеріолах почек при СКВ касаются C1q (BF = 23,63, $p < 0,001$), при ВШГ — IgA (BF = 6,84, $p = 0,002$), IgG (BF = 9,76, $p < 0,001$) и C1q (BF = 24,48, $p < 0,001$), при РА — IgA (BF = 4,47, $p = 0,032$), IgG (BF = 3,39, $p = 0,048$), IgM (BF = 19,74, $p = 0,001$), C3 (BF = 9,65, $p = 0,007$)

и C1q (BF = 9,65, $p = 0,007$). Таким образом, ЭДС принимает участие в процессах депозиции иммуноглобулинов и компонентов комплемента в эндотелии сосудов почек при всех СРЗ, но РА свойственны отложения исключительно в артериолах, а МПА — в капиллярах клубочков.

Таблица 2. Показатели эндотелиальной функции сосудов в крови здоровых и больных СРЗ ($X \pm \mu$)

Показатели	Группы больных СРЗ				
	Здоровые (n = 30)	СКВ (n = 41)	РА (n = 17)	ВШГ (n = 24)	МПА (n = 12)
VEGF, пг/мл	90,00 ± 5,28	534,30 ± 11,63 *	109,20 ± 8,60	515,50 ± 12,98*	545,00 ± 22,46*
ET1, пг/мл	4,00 ± 0,10	7,80 ± 0,36*	5,70 ± 0,43*	7,90 ± 0,48*	7,70 ± 0,55*
TxA2, нг/мл	8,00 ± 1,56	9,50 ± 0,47	9,60 ± 0,79	10,10 ± 0,57	10,90 ± 1,28
HCys, мкмоль/л	9,30 ± 0,48	16,00 ± 0,66*	16,20 ± 0,86*	16,50 ± 0,76*	16,90 ± 1,17*
Pgl2, нг/мл	72,60 ± 9,01	18,40 ± 1,06*	18,80 ± 1,66*	17,70 ± 1,19*	19,10 ± 1,93*
cGMP, пмоль/мл	11,20 ± 0,20	13,60 ± 0,48*	13,40 ± 0,70*	12,80 ± 0,55*	12,90 ± 0,66*
ESel, нг/мл	246,70 ± 12,12	230,10 ± 6,30	211,90 ± 3,18*	227,70 ± 6,27	214,10 ± 8,88
PSel, нг/мл	41,10 ± 1,41	48,90 ± 1,54*	47,90 ± 1,82*	47,60 ± 1,79*	49,10 ± 2,96*

Примечание: * — различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны ($p < 0,05$).

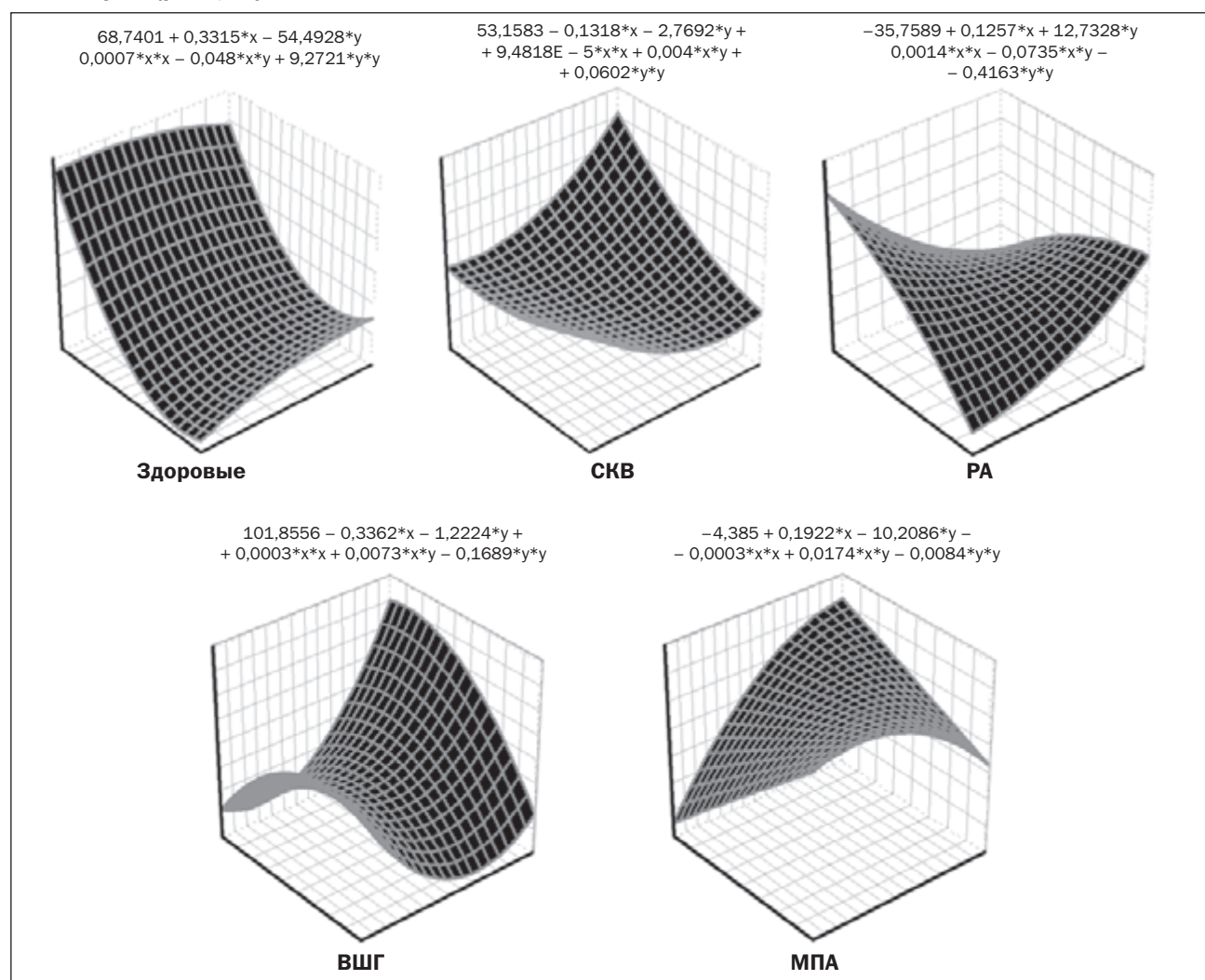


Рисунок 4. Трехмерные интегральные гистограммы показателей вазоконстрикторов (VEGF + ET1 + TxA2) в крови здоровых людей и больных СРЗ

Помимо дисперсионной связи, депозиция в эндотелии капилляров С3 при СКВ и С1q у больных МПА прямо коррелирует с параметром Θ , что отражает анализ Кендалла (соответственно $\tau = +0,224$, $p = 0,045$, и $\tau = +0,464$, $p = 0,036$). В связи с этим можно считать, что $\Theta > 4$ о.е. в случаях ВГН и $\Theta > 8$ о.е. при МПА ($> X + \zeta$ соответствующих больных) являются прогнознегативными критериями отложений компонентов комплемента в капиллярах клубочков.

Мы отобрали те показатели эндотелиальной функции сосудов в крови, с которыми отдельные морфологические признаки изменений сосудистого эндотелия почек одновременно имели и дисперсионные, и корреляционные связи. Так, при ВГН степень пролиферации эндотелия капилляров клубочков прямо зависит от содержания ET1 (BF = 3,16, $p = 0,036$; $\tau = +0,261$, $p = 0,016$), а эндотелия артериол — от ESe1 (BF = 3,06, $p = 0,040$; $\tau = +0,234$, $p = 0,031$). Отложения IgG в капиллярах и артериолах у больных РГН тесно связаны с концентрацией PSe1 (соответственно BF = 9,84, $p = 0,002$; $\tau = +0,389$, $p = 0,029$, и BF = 16,66, $p < 0,001$; $\tau = +0,369$, $p = 0,039$), а IgA при ГГН — с уровнем HCys (BF = 7,78, $p = 0,003$; $\tau = +0,449$, $p = 0,002$, и BF = 4,05, $p = 0,033$; $\tau = +0,390$, $p = 0,030$). У пациентов, страдающих МПА, на пролиферацию клубочкового эндотелия влияют значения VEGF (BF = 27,64, $p < 0,001$; $\tau = +0,436$, $p = 0,049$). Можно считать, что перечисленные факторы ЭДС участвуют в патогенетических механизмах повреждений сосудов почек при тех или иных СРЗ.

Выводы

1. ЭДС в виде дисбаланса вазоконстрикторов VEGF, ET1, TxA2 и вазодилатора PGI2 возникает у 35 % от числа больных РА с поражением почек, у 39 % — СКВ, у 52 % — ВШГ и у 100 % — МПА, участвуя в патогенезе изменений эндотелия капилляров клубочков и артериол.

2. Морфологические повреждения эндотелия почечных сосудов тесно связаны с тяжестью клинично-инструментальных признаков системной экстраренальной ангиопатии (с поражением кожи, слизистых оболочек и периферической нервной системы, с параметрами биомикроскопии сосудов конъюнктивы и вазодилатации плечевой артерии).

3. Пролиферацию клубочкового эндотелия у больных МПА определяет сывороточная концентрация VEGF, а в развитии почечных иммунных эндотелиальных депозитов (IgA, IgG, IgM, C3, C1q) при ВГН участвуют ET1 и ESe1, при РГН — PSe1, при ГГН — HCys.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Baerwald C. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis / C. Baerwald, C. Kneitz, M. Bach, M. Licht // *Z. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 71, № 10. — P. 841-849.
2. De Groot K. Renal manifestations in rheumatic diseases / K. De Groot // *Internist.* — 2009. — Vol. 48, № 8. — P. 779-785.
3. Dey-Rao R. Genome-wide transcriptional profiling data from chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) peripheral blood / R. Dey-Rao, A.A. Sinha // *Data Brief.* — 2014. — Vol. 11, № 2. — P. 39-41.
4. Ding Y. Association of miRNA-145 expression in vascular smooth muscle cells with vascular damages in patients with lupus nephritis / Y. Ding, W. Liao, Z. Yi [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2015. — Vol. 8, № 10. — P. 12646-12656.
5. Elshabrawy H.A. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis / H.A. Elshabrawy, Z. Chen, M.V. Volin [et al.] // *Angiogenesis.* — 2015. — Vol. 18, № 4. — P. 433-448.
6. Ferrante A. Endothelial progenitor cells: Are they displaying a function in autoimmune disorders? / A. Ferrante, G. Guggino, D. Di Liberto [et al.] // *Mech. Ageing. Dev.* — 2016. — Vol. 3, № 5. — P. 122-128.
7. Fujita E. Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis / E. Fujita, K. Nagahama, A. Shimizu [et al.] // *J. Nippon Med. Sch.* — 2015. — Vol. 82, № 1. — P. 27-35.
8. González-Suárez I. Brain microvasculature involvement in ANCA positive vasculitis / I. González-Suárez, J. Arpa, J.J. Ríos-Blanco // *Cerebrovasc. Dis.* — 2016. — Vol. 41, № 5-6. — P. 313-321.
9. Guo L. Anti-endothelin receptor type a autoantibodies in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension / L. Guo, M. Li, Y. Chen [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* — 2015. — Vol. 67, № 9. — P. 2394-2402.
10. Haavisto M. Influence of triple disease modifying anti-rheumatic drug therapy on carotid artery inflammation in drug-naive patients with recent onset of rheumatoid arthritis / M. Haavisto, A. Saraste, L. Piriälä [et al.] // *Rheumatology.* — 2016. — Vol. 55, № 10. — P. 1777-1785.
11. Heijnen T. Outcome of patients with systemic diseases admitted to the medical intensive care unit of a tertiary referral hospital: a single-centre retrospective study / T. Heijnen, A. Wilmer, D. Blockmans, L. Henckaerts // *Scand. J. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 45, № 2. — P. 146-150.
12. Hoffman G.S., Calabrese L.H. Vasculitis: determinants of disease patterns / G.S. Hoffman, L.H. Calabrese // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 10, № 8. — P. 454-462.
13. Holle J.U. ANCA-associated vasculitis / J.U. Holle // *Internist.* — 2015. — Vol. 56, № 1. — P. 41-50.
14. Iwasaki S. Fatal cardiac small-vessel involvement in ANCA-associated vasculitis: an autopsy case report / S. Iwasaki, A. Suzuki, T. Fujisawa [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* — 2015. — Vol. 24, № 6. — P. 408-410.
15. Kuo C.F. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families / C.F. Kuo, M.J. Grainge, A.M. Valdes [et al.] // *JAMA Intern. Med.* — 2015. — Vol. 175, № 9. — P. 1518-1526.
16. Latuskiewicz-Potemska J. Nailfold capillaroscopy assessment of microcirculation abnormalities and endothelial dysfunction in children with primary or secondary Raynaud syndrome / J. Latuskiewicz-Potemska, A. Chmura-Skirlinska, R.J. Gurbiel, E. Smolewska // *Clin. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 35, № 8. — P. 1993-2001.
17. Maldonado A. Medium vessel vasculitis in systemic lupus erythematosus / A. Maldonado, J.N. Blanzari, P. Asbert [et al.] // *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba.* — 2016. — Vol. 73, № 1. — P. 50-52.
18. Marszałek A. Patient with rheumatoid arthritis and acute renal failure: a case report and review of literature / A. Marszałek, N. Skoczylas-Makowska, A. Kardymowicz, J. Maniatis // *Pol. J. Pathol.* — 2010. — Vol. 61, № 4. — P. 229-233.
19. Palma Zochio Tozzato G. Collagen-induced arthritis increases inducible nitric oxide synthase not only in aorta but also in the cardiac and renal microcirculation of mice / G. Palma Zochio Tozzato

zato, E.F. Taipeiro, M.A. Spadella [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2016. — Vol. 183, № 3. — P. 341-349.

20. Petrucci I. Clinical scenarios in chronic kidney disease: parenchymal chronic renal diseases / I. Petrucci, S. Samoni, M. Meola [et al.] // *Contrib. Nephrol.* — 2016. — Vol. 188. — P. 98-107.

21. Ramos-Casals M. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases / M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, B. Kostov [et al.] // *Autoimmun. Rev.* — 2015. — Vol. 14, № 8. — P. 670-679.

22. Rawlings C.R. A rheumatology perspective on cutaneous vasculitis: assessment and investigation for the non-rheumatologist / C.R. Rawlings, G.A. Fremlin, J. Nash, K. Harding // *Int. Wound J.* — 2016. — Vol. 13, № 1. — P. 17-21.

23. Song D. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis / D. Song, L.H. Wu, Wang, // *Arthritis Res. Ther.* — 2013. — Vol. 15, № 1. — R. 12.

24. Tesar V. Conventional induction and maintenance treatment of antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis — still

of value for our patients? / V. Tesar, Z. Hruskova // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2015. — Vol. 16, № 11. — P. 1683-1702.

25. Wilhelmus S. The Revised classification of GN in SLE at 10 years: Time to re-evaluate histopathologic lesions / S. Wilhelmus, C.E. Alpers, H.T. Cook [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2015. — Vol. 26, № 12. — P. 2938-2946.

26. Yang Z. Prevalence of systemic autoimmune rheumatic diseases and clinical significance of ANA profile: data from a tertiary hospital in Shanghai, China / Z. Yang, Y. Ren, D. Liu [et al.] // *APMIS.* — 2016. — Vol. 124, № 9. — P. 805-811.

27. Yildiz A. Diastolic dysfunction and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus / A. Yildiz, S. Soydic // *Rheumatol. Int.* — 2015. — Vol. 35, № 7. — P. 1281-1282.

Получено 11.12.2016

Получено в исправленном виде 19.12.2016,

Принято в печать 23.12.2016 ■

Синяченко О.В.¹, Єгудіна Є.Д.², Бевзенко Т.Б.³, Єрмолаєва М.В.¹, Дядик О.О.⁴, Яковленко В.В.¹

¹Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

²ДУ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна

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

⁴Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Зміни ендотелію судин нирок і показники ендотеліальної васкулярної дисфункції при системних автоімунних ревматичних хворобах

Резюме. Метою роботи стала оцінка характеру морфологічних змін ендотелію капілярів й артеріол нирок при системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, геморагічному васкуліті та мікроскопічному поліангіїті, зв'язок з клініко-лабораторними чинниками перебігу захворювань і вплив системної ендотеліальної дисфункції судин. Остання в цих групах хворих відповідно має місце в 39, 35, 52 та 100 % випадків, беручи участь в патогенетичних побудовах нефропатії, щільно пов'язана з системними клініко-

інструментальними проявами ангіопатії, а проліферацію ендотелію капілярів й артеріол нирок, відкладання в ньому імуноглобулінів і компонентів комплементу залежно від нозологічних форм системних автоімунних ревматичних захворювань визначають рівні в крові судинного ендотеліального фактора зростання, ендотеліну-1, гомоцистеїну, E- і P-селектинів.

Ключові слова: ревматичні хвороби; нирки; ендотелій; судини; функція

O.V. Syniachenko¹, Ye.D. Yehudina², T.B. Bevzenko³, M.V. Yermolaieva¹, O.O. Diadyk⁴, V.V. Yakovlenko¹

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

²State Institution «Dnipropetrovsk medical academy of Health ministry of Ukraine», Dnipro, Ukraine

³State Scientific Institution «Scientific and practical Center of Prophylactics and Clinical Medicine» of Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

⁴Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Changes in Renal Vascular Endothelium and Indicators of Endothelial Vascular Dysfunction in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases

Abstract. The objective of the work was to evaluate the nature of morphological changes in the endothelium of renal capillaries and arterioles in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hemorrhagic vasculitis and microscopic polyangiitis, the relationship with clinical and laboratory factors of the disease course and the impact of systemic vascular endothelial dysfunction. The latter takes place in 39, 35, 52 and 100 % of cases, respectively, in these groups of patients, it is involved in the pathogenetic constructions of nephropathy, is closely associated with

systemic clinical and instrumental manifestations of angiopathy, and proliferation of capillary endothelium and renal arterioles, depositions in it of immunoglobulins and complement components, depending on the clinical entities of systemic autoimmune rheumatic diseases, determine the blood levels of vascular endothelial growth factor, endothelin-1, homocysteine, E- and P-selectin.

Keywords: rheumatic diseases; kidneys; endothelium; vessels; function

**Американская диабетическая ассоциация
Стандарты медицинской помощи
при сахарном диабете — 2017
(выдержки из рекомендаций ADA, 2017)**

http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1/S4

**American Diabetes Association
Standards of Medical Care in Diabetes — 2017**

http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1/S4

2. Классификация и диагноз диабета

Классификация

Диабет можно разделить на следующие основные категории:

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

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

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

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

Категории повышенного риска развития сахарного диабета (преддиабет)

Рекомендации

— Скрининг на преддиабет и риск будущего диабета следует рассматривать в виде неофициальной оценки факторов риска или проверенных инструментальных исследований у бессимптомных взрослых. **B**

— Тестирование на преддиабет и риск будущего диабета у бессимптомных людей следует рассматривать у взрослых любого возраста, которые имеют избыточную массу тела или страдают ожирением (ИМТ ≥ 25 кг/м² или ≥ 23 кг/м² у азиатских американцев), а также факторы одного или нескольких дополнительных рисков для лечения диабета. **B**

2. Classification and Diagnosis of Diabetes

Classification

Diabetes can be classified into the following general categories:

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

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

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

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

Categories of increased risk for diabetes (prediabetes)

Recommendations

— Screening for prediabetes and risk for future diabetes with an informal assessment of risk factors or validated tools should be considered in asymptomatic adults. **B**

— Testing for prediabetes and risk for future diabetes in asymptomatic people should be considered in adults of any age who are overweight or obese (BMI ≥ 25 kg/m² or ≥ 23 kg/m² in Asian Americans) and who have one or more additional risk factors for diabetes. **B**

— Для всех людей тестирование должно начаться в возрасте 45 лет. **B**

— Если анализы в норме, проведение повторного тестирования является разумным как минимум каждые 3 года. **C**

— Для тестирования преддиабета уровень глюкозы плазмы натощак, уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после 75-г теста на толерантность к глюкозе и A1c равноценны. **B**

— У пациентов с преддиабетом необходимо выявлять и, в случае необходимости, лечить другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. **B**

— Тестирование на преддиабет следует рассматривать у детей и подростков, которые имеют избыточную массу тела или страдают ожирением, а также имеют два или более дополнительных факторов риска развития сахарного диабета. **E**

Диабет 1-го типа

Рекомендации

— Уровень глюкозы в крови, а не A1c должен быть использован для диагностики острого начала сахарного диабета 1-го типа у пациентов с симптомами гипергликемии. **E**

— Скрининг диабета типа 1 с помощью панели аутоантител в настоящее время рекомендуется использовать только в условиях исследования или у первой степени членов семьи пробанда с диабетом 1-го типа. **B**

— Наличие двух или более аутоантител предсказывает клинический диабет и может служить показателем для

— For all people, testing should begin at age 45 years. **B**

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

— To test for prediabetes, fasting plasma glucose, 2-h plasma glucose after 75-g oral glucose tolerance test, and A1C are equally appropriate. **B**

— In patients with prediabetes, identify and, if appropriate, treat other cardiovascular disease risk factors. **B**

— Testing for prediabetes should be considered in children and adolescents who are overweight or obese and who have two or more additional risk factors for diabetes. **E**

Type 1 diabetes

Recommendations

— Blood glucose rather than A1C should be used to diagnose the acute onset of type 1 diabetes in individuals with symptoms of hyperglycemia. **E**

— Screening for type 1 diabetes with a panel of autoantibodies is currently recommended only in the setting of a research trial or in first-degree family members of a proband with type 1 diabetes. **B**

— Persistence of two or more autoantibodies predicts clinical diabetes and may serve as an indication for intervention in the setting of a clinical trial. Outcomes may include reversion of autoan-

Таблица 2.1. Критерии диагностики сахарного диабета

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

Примечание: * — при отсутствии однозначной гипергликемии результат должен быть подтвержден при повторном тестировании.

Table 2.1. Criteria for the diagnosis of diabetes

FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h*,
OR
2-h PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water*,
OR
A1C ≥ 6.5 % (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay*.
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

***In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.**

вмешательства в условиях клинического исследования. Результаты могут включать в себя возвращение статуса аутоантител, предотвращение прогрессии гликемии в пределах нормального или преддиабетического диапазона, профилактику клинического диабета или сохранение секреции остаточного С-пептида. **A**

Диабет 2-го типа

Рекомендации

— Скрининг на диабет 2-го типа с неформальной оценкой риск-факторов или с помощью проверенных инструментов должен быть рассмотрен для бессимптомных взрослых. **B**

— Проведение теста для выявления сахарного диабета 2-го типа у бессимптомных людей следует считать целесообразным для взрослых любого возраста, имеющих избыточную массу тела или страдающих ожирением (ИМТ ≥ 25 кг/м² или ≥ 23 кг/м² для американцев азиатского происхождения), а также один или более из дополнительных факторов риска сахарного диабета. **B**

— Для всех пациентов тестирование должно начинаться в возрасте 45 лет. **B**

tibody status, prevention of glycemic progression within the normal or prediabetes range, prevention of clinical diabetes, or preservation of residual C-peptide secretion. **A**

Type 2 diabetes

Recommendations

— Screening for type 2 diabetes with an informal assessment of risk factors or validated tools should be considered in asymptomatic adults. **B**

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

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

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

Таблица 2.3. Категории повышенного риска развития диабета (преддиабета) у бессимптомных пациентов

<p>1. Тестирование должно быть предложено людям с избыточной массой тела или ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² или ≥ 23 кг/м² у американских азиатов) с наличием одного или нескольких факторов риска: A1c $\geq 5,7$ % (39 ммоль/моль), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или изолированный нарушенный уровень глюкозы натощак (ИГТ) при предыдущем тестировании</p> <ul style="list-style-type: none"> — родственник первой степени с сахарным диабетом — раса высокого риска/этнической принадлежности (афроамериканец, латиноамериканец, коренной американец, американец азиатского происхождения, Тихоокеанских островов) — женщины, которые имели диагноз гестационного диабета — история сердечно-сосудистых заболеваний — гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт.ст. или на лечении гипертензии) — уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 35 мг/дл (0,90 ммоль/л) и/или уровень триглицеридов > 250 мг/дл (2,82 ммоль/л) — женщины с синдромом поликистозных яичников — низкая физическая активность — другие клинические состояния, связанные с резистентностью к инсулину (например, тяжелое ожирение, черный акантоз)
<p>2. Всем пациентам начать тестирование в возрасте 45 лет</p>
<p>3. Если результаты нормальные, тест нужно повторять как минимум с 3-летним интервалом с рассмотрением возможности более частого тестирования в зависимости от полученных результатов и риск-статуса</p>

Table 2.3. Criteria for testing for diabetes or prediabetes in asymptomatic adults

<p>1. Testing should be considered in overweight or obese (BMI ≥ 25 kg/m² or ≥ 23 kg/m² in Asian Americans) adults who have one or more of the following risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> — A1C ≥ 5.7 % (39 mmol/mol), IGT, or IFG on previous testing — first-degree relative with diabetes — high-risk race/ethnicity (e.g., African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander) — women who were diagnosed with GDM — history of CVD — hypertension ($\geq 140/90$ mmHg or on therapy for hypertension) — HDL cholesterol level < 35 mg/dL (0.90 mmol/L) and/or a triglyceride level > 250 mg/dL (2.82 mmol/L) — women with polycystic ovary syndrome — physical inactivity — other clinical conditions associated with insulin resistance (e.g., severe obesity, acanthosis nigricans)
<p>2. For all patients, testing should begin at age 45 years</p>
<p>3. If results are normal, testing should be repeated at a minimum of 3-year intervals, with consideration of more frequent testing depending on initial results (e.g., those with prediabetes should be tested yearly) and risk status</p>

— Если анализы в норме, повторное тестирование целесообразно по крайней мере 1 раз в 3 года. **C**

— Для выявления диабета использование ГПН, 2-часовой глюкозы плазмы крови в нагрузочном тесте с 75 г глюкозы и А1с являются одинаково приемлемыми. **B**

— У пациентов с диабетом необходимо выявление и, при необходимости, лечение других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). **B**

— Необходимость проведения тестов для выявления диабета 2-го типа должна рассматриваться у детей и подростков, имеющих избыточную массу тела или ожирение, а также для тех, у кого имеется два и более риск-факторов развития диабета. **E**

Гестационный сахарный диабет

Рекомендации

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

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

— Обследование женщин с гестационным СД на наличие персистирующего диабета проводится в послеродовом периоде 4–12 недель с использованием перорального теста толерантности к глюкозе и диагностических критериев, принятых для небеременных. **E**

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

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

Изменения в разделе 2

Был обновлен раздел «Классификация и диагностика сахарного диабета» с целью включения нового соглашения по стадированию диабета 1-го типа (табл. 2.1) и обсуждения предлагаемой объединяющей классификации, которая фокусируется на дисфункции β-клеток и стадии заболевания, что определяется гликемическим статусом. Были описаны подходы к скринингу и был включен рис. 2.1, для того чтобы продемонстрировать пример проверенного подхода для скрининга преддиабета и ранее недиагностированного диабета 2-го типа. Согласно последним данным, рождение ребенка массой 9 фунтов (4 кг) или более больше не будет отображаться как независимый фактор риска для развития преддиабета и диабета 2-го типа. Был добавлен раздел, который обсуждает последние данные, касающиеся скрининга диабета в стоматологической практике. Рекомендация для тестирования женщин с гестационным сахарным диабетом для персистирующего диабета была изменена с 6–12 недель после родов на 4–12 недель после родов, чтобы позволить планирование теста до стандартного 6-недельного послеродового акушерского осмотра, таким образом, будет возможно об-

— To test for type 2 diabetes, fasting plasma glucose, 2-h plasma glucose after 75-g oral glucose tolerance test, and A1C are equally appropriate. **B**

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

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

Gestational diabetes mellitus

Recommendations

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

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

— Screen women with gestational diabetes mellitus for persistent diabetes at 4–12 weeks postpartum, using the oral glucose tolerance test and clinically appropriate non-pregnancy diagnostic criteria. **E**

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

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

Changes in Section 2

Classification and Diagnosis of Diabetes The section was updated to include a new consensus on the staging of type 1 diabetes (Table 2.1) and a discussion of a proposed unifying diabetes classification scheme that focuses on β-cell dysfunction and disease stage as indicated by glucose status. Screening approaches were described, and Fig. 2.1 was included to provide an example of a validated tool to screen for prediabetes and previously undiagnosed type 2 diabetes. Due to recent data, delivering a baby weighing 9 lb or more is no longer listed as an independent risk factor for the development of prediabetes and type 2 diabetes. A section was added that discusses recent evidence on screening for diabetes in dental practices. The recommendation to test women with gestational diabetes mellitus for persistent diabetes was changed from 6–12 weeks' postpartum to 4–12 weeks' postpartum to allow the test to be scheduled just before the standard 6-week postpartum obstetrical checkup so that the results can be discussed with the patient at that time of the visit or to allow the test to be rescheduled at the visit if the patient did not get the test.

судить результаты с пациенткой во время назначенного визита или перенести тест, если пациенту не удалось его провести ранее.

6. Целевые значения гликемии

A1c-тестирование

Рекомендации

— Проведение определения A1c по крайней мере 2 раза в год пациентам, у которых достигнуты цели лечения (и у тех, кто имеет стабильный контроль гликемии). **E**

— Проведение определения A1c ежеквартально у пациентов, чья терапия изменилась или у которых не достигнуты целевые значения гликемии. **E**

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

Целевые значения A1c

Рекомендации

— Целесообразно достижение целевого A1c для большинства небеременных взрослых < 7 % (53 ммоль/моль). **A**

— Было бы разумно предлагать более жесткие целевые значения A1c (например, < 6,5 %) для отдельных пациентов, если эти значения могут быть достигнуты без выраженной гипогликемии или других побочных эффектов лечения. К таким пациентам могут быть отнесены люди, имеющие малую длительность диабета, получающие лечение при СД 2-го типа только путем модификации стиля жизни или метформином, ожидаемую большую продолжительность жизни или не имеющие существенных сердечно-сосудистых заболеваний. **C**

— Менее жесткие целевые значения A1c (например, < 8 %) могут быть целесообразными для пациентов с тяжелой гипогликемией в анамнезе, ограниченной продолжи-

6. Glycemic Targets

A1C testing

Recommendations

— Perform the A1C test at least two times a year in patients who are meeting treatment goals (and who have stable glycemic control). **E**

— Perform the A1C test quarterly in patients whose therapy has changed or who are not meeting glycemic goals. **E**

— Point-of-care testing for A1C provides the opportunity for more timely treatment changes. **E**

A1C goals

Recommendations

— A reasonable A1C goal for many nonpregnant adults is < 7 % (53 mmol/mol). **A**

— Providers might reasonably suggest more stringent A1C goals (such as < 6.5 % [48 mmol/mol]) for selected individual patients if this can be achieved without significant hypoglycemia or other adverse effects of treatment. Appropriate patients might include those with short duration of diabetes, type 2 diabetes treated with lifestyle or metformin only, long life expectancy, or no significant cardiovascular disease. **C**

— Less stringent A1C goals (such as < 8 % [64 mmol/mol]) may be appropriate for patients with a history of severe hypoglycemia, limited life expectancy, advanced microvascular or macrovascular complications, extensive comorbid conditions, or long-standing diabetes in whom the general goal is difficult to attain

Таблица 6.2. Резюме рекомендаций относительно гликемии для небеременных взрослых с диабетом

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

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

Table 6.2. Summary of glycemic recommendations for nonpregnant adults with diabetes

A1C	< 7.0 % (53 mmol/mol)*
Preprandial capillary plasma glucose	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	< 180 mg/dL* (10.0 mmol/L)

***More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients. Goals should be individualized based on duration of diabetes, age/life expectancy, comorbid conditions, known CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, and individual patient considerations. †Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.**

тельностью жизни, выраженными микрососудистыми или макрососудистыми осложнениями, наличием выраженных сопутствующих заболеваний, для тех, кто давно страдает сахарным диабетом и у которых трудно достичь целевого значения гликемии, несмотря на самоконтроль диабета, достаточный контроль глюкозы и эффективные дозы нескольких сахароснижающих препаратов, включая инсулин. **В**

Изменения в разделе 6. Гликемические цели

На основании рекомендаций Международной группы по изучению гипогликемии клинически значимая гипогликемия в настоящее время определяется как уровень глюкозы 54 мг/дл (3,0 ммоль/л), в то время как пороговое значение глюкозы определяется как 70 мг/дл (3,9 ммоль/л).

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

Рекомендации

— Метформин, если не противопоказан и хорошо переносится, является предпочтительным начальным фармакологическим средством для лечения диабета 2-го типа. **А**

— Длительное применение метформина может быть связано с биохимическим дефицитом витамина B₁₂, потому периодические измерения уровня витамина B₁₂ следует рассматривать у пациентов с лечением метформином, особенно у пациентов с анемией или периферической нейропатией. **В**

despite diabetes self-management education, appropriate glucose monitoring, and effective doses of multiple glucose-lowering agents including insulin. **B**

Changes in Section 6

Based on recommendations from the International Hypoglycaemia Study Group, serious, clinically significant hypoglycemia is now defined as glucose, 54 mg/dL (3.0 mmol/L), while the glucose alert value is defined as 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

8. Approaches to Glycemic Treatment

Pharmacological therapy for type 2 diabetes

Recommendations

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

— Long-term use of metformin may be associated with biochemical vitamin B₁₂ deficiency, and periodic measurement of vitamin B₁₂ levels should be considered in metformin-treated patients, especially in those with anemia or peripheral neuropathy. **B**

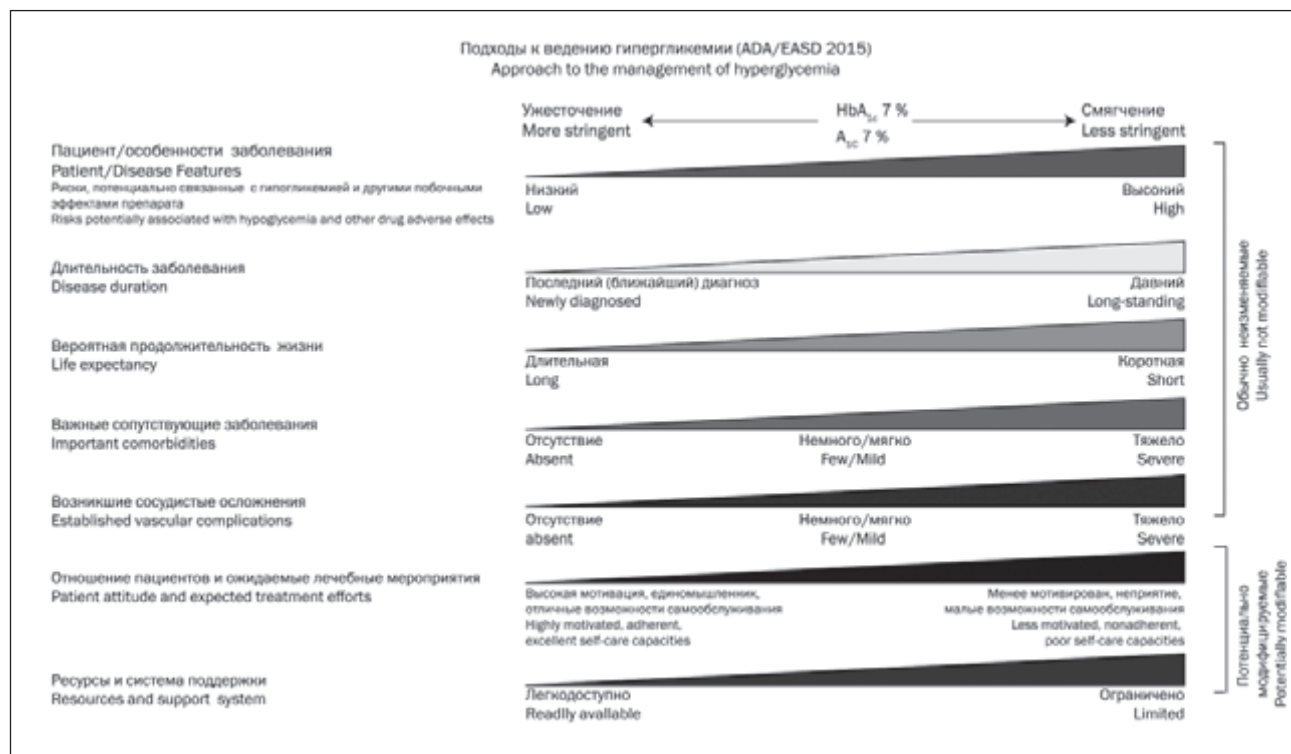


Рисунок 6.1. Факторы болезни и характеристики пациента, используемые для определения оптимальных целевых уровней A1c. Характеристики и индикаторы, расположенные слева, отражают более интенсивные усилия по снижению уровня HbA1c; те, что справа, — менее строгие усилия. Адаптировано с разрешения Inzucchi и др. [53]

Figure 6.1. Depicted are patient and disease factors used to determine optimal A1C targets. Characteristics and predicaments toward the left justify more stringent efforts to lower A1C; those toward the right suggest less stringent efforts. Adapted with permission from Inzucchi et al. [53]

— У пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и наличием выраженных симптомов и/или значительно повышенными уровнями глюкозы крови ≥ 300 мг/дл (16,7 ммоль/л) или уровня А1с $\geq 10\%$ (86 ммоль/моль) рассмотреть вопрос о назначении инсулинотерапии (с дополнительными медикаментозными средствами или без них). **E**

— Если при использовании монотерапии без инсулина в максимально переносимой дозе не удается достичь и поддерживать целевой А1с в течение 3 месяцев, добавьте второй пероральный препарат, агонист рецептора GLP-1 или базальный инсулин. **A**

— Пациентоориентированный подход должен быть использован для выбора фармакологического препарата. На принятие решения о выборе препарата влияют его эффективность, стоимость, возможные побочные эффекты, масса пациента, сопутствующие заболевания, риск гипогликемии и предпочтения пациента. **E**

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

— У пациентов с давним неоптимально контролируемым диабетом 2-го типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием следует рассмотреть назначение эмпаглифлозина или лираглутида, так как было показано уменьшение сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин при добавлении к стандартной терапии. Проводимые исследования исследуют сердечно-сосудистые преимущества других агентов в этих классов препаратов. **B**

9. Сердечно-сосудистые заболевания и управление рисками

Гипертензия/контроль артериального давления

Рекомендации

Скрининг и диагностика

— Артериальное давление следует измерять при каждом рабочем визите. При выявлении у пациентов повышенного артериального давления его следует подтвердить на следующий день. **B**

Целевые значения

— Большинство пациентов с диабетом и гипертензией следует лечить до достижения целевого систолического артериального давления (САД) < 140 мм рт.ст. и целевого диастолического артериального давления (ДАД) < 90 мм рт.ст. **A**

— Более низкое целевое АД, такое как 130/80 мм рт.ст., может быть предложено для отдельных лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, если это достижение целевого АД не требует чрезмерных лечебных мероприятий. **C**

— У беременных с диабетом и хронической гипертензией целевые значения АД 120–160/80–105 мм рт.ст. могут быть предложены в интересах оптимизации долгосрочной охраны здоровья матерей и минимизации нарушений роста плода. **E**

Лечение

— Пациентам с подтвержденным АД $> 140/90$ мм рт.ст. в дополнение к изменению образа жизни следует

— Consider initiating insulin therapy (with or without additional agents) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes who are symptomatic and/or have A1C $\geq 10\%$ (86 mmol/mol) and/or blood glucose levels ≥ 300 mg/dL (16.7 mmol/L). **E**

— If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, then add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, or basal insulin. **A**

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

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

— In patients with long-standing suboptimally controlled type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, empagliflozin or liraglutide should be considered as they have been shown to reduce cardiovascular and all-cause mortality when added to standard care. Ongoing studies are investigating the cardiovascular benefits of other agents in these drug classes. **B**

9. Cardiovascular disease and risk management

Hypertension/blood pressure control

Recommendations

Screening and Diagnosis

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

Goals

— Most people with diabetes and hypertension should be treated to a systolic blood pressure goal of < 140 mmHg and a diastolic blood pressure goal of < 90 mmHg. **A**

— Lower systolic and diastolic targets, such as 130/80 mmHg, may be appropriate for individuals at high risk of cardiovascular disease, if they can be achieved without undue treatment burden. **C**

— In pregnant patients with diabetes and chronic hypertension, blood pressure targets of 120–160/80–105 mmHg are suggested in the interest of optimizing long-term maternal health and minimizing impaired fetal growth. **E**

Treatment

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

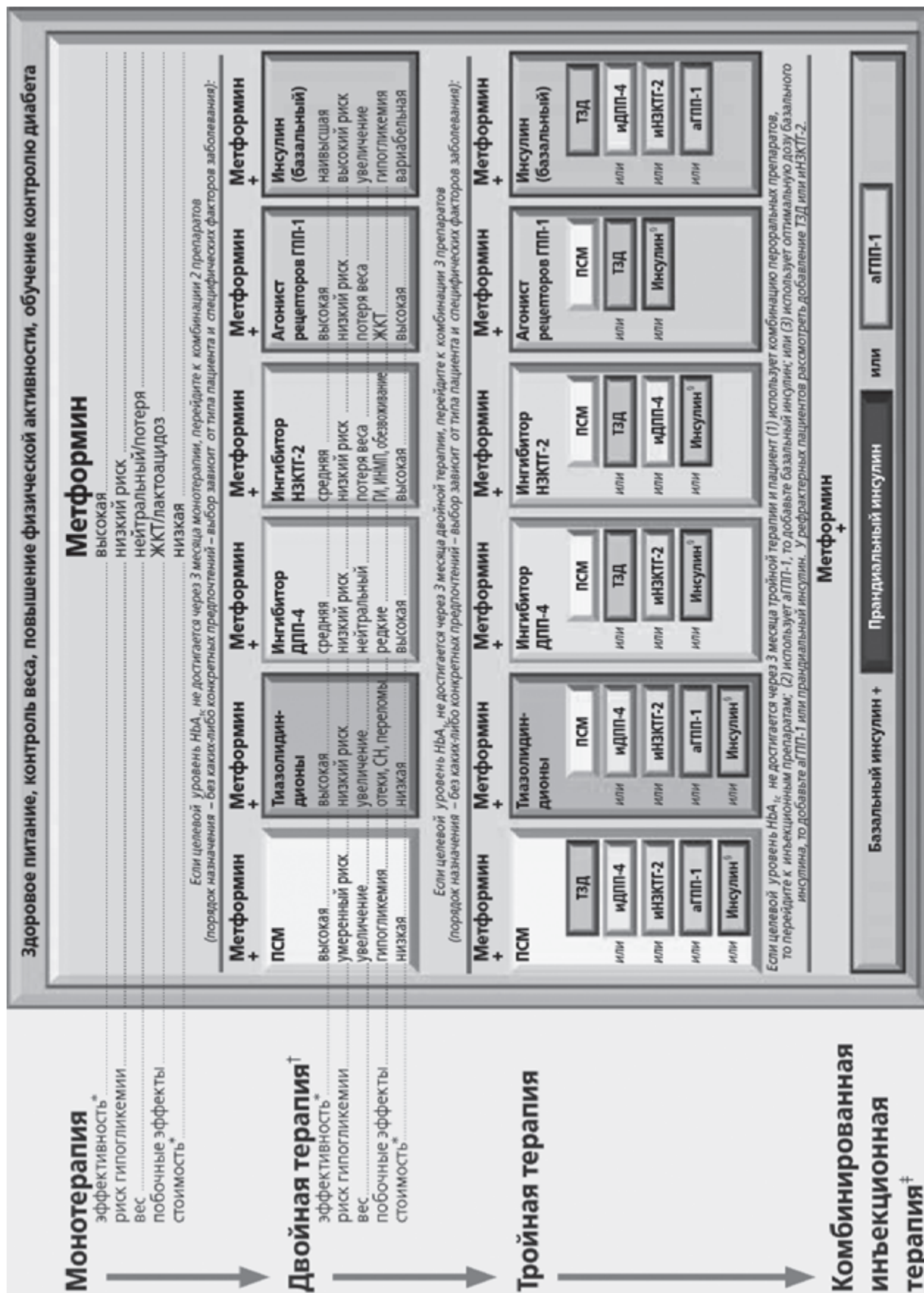


Рисунок 8.1. Антигипергликемическая терапия у больных сахарным диабетом 2-го типа: общие рекомендации [17]. Последовательность, представленная в диаграмме, была определена исторически сложившимися возможностями и путем введения препаратов с размещением инъекций справа; такая последовательность не предполагает наличия каких-либо конкретных предпочтений. Потенциальные последовательности в антигипергликемической терапии для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отображаются путем обычного перехода, двигаясь вертикально сверху вниз (хотя горизонтальное движение также возможно в зависимости от обстоятельств). DPP-4 – ингибиторы DPP-4; ТЗД – тиазолидиндион; * – см. [17] для описания эффективности классификации; † – рассматривать начиная с той стадии, когда HbA_{1c} является $\geq 9\%$; ‡ – рассматривать, начиная с той стадии, когда уровень глюкозы в крови $\geq 300\text{--}350\text{ мг/дл}$ ($16,7\text{--}19,4\text{ ммоль/л}$) и/или HbA_{1c} будет $\geq 10\text{--}12\%$, особенно при наличии симптомов или выраженного катаболизма, в этом случае базальный инсулин + инсулин при приеме пищи является предпочтительным начальным режимом; § – обычно базальный инсулин (НПХ, гларгин, детемир, деглюдек). Адаптировано с разрешения Inzucchi и др. [17]

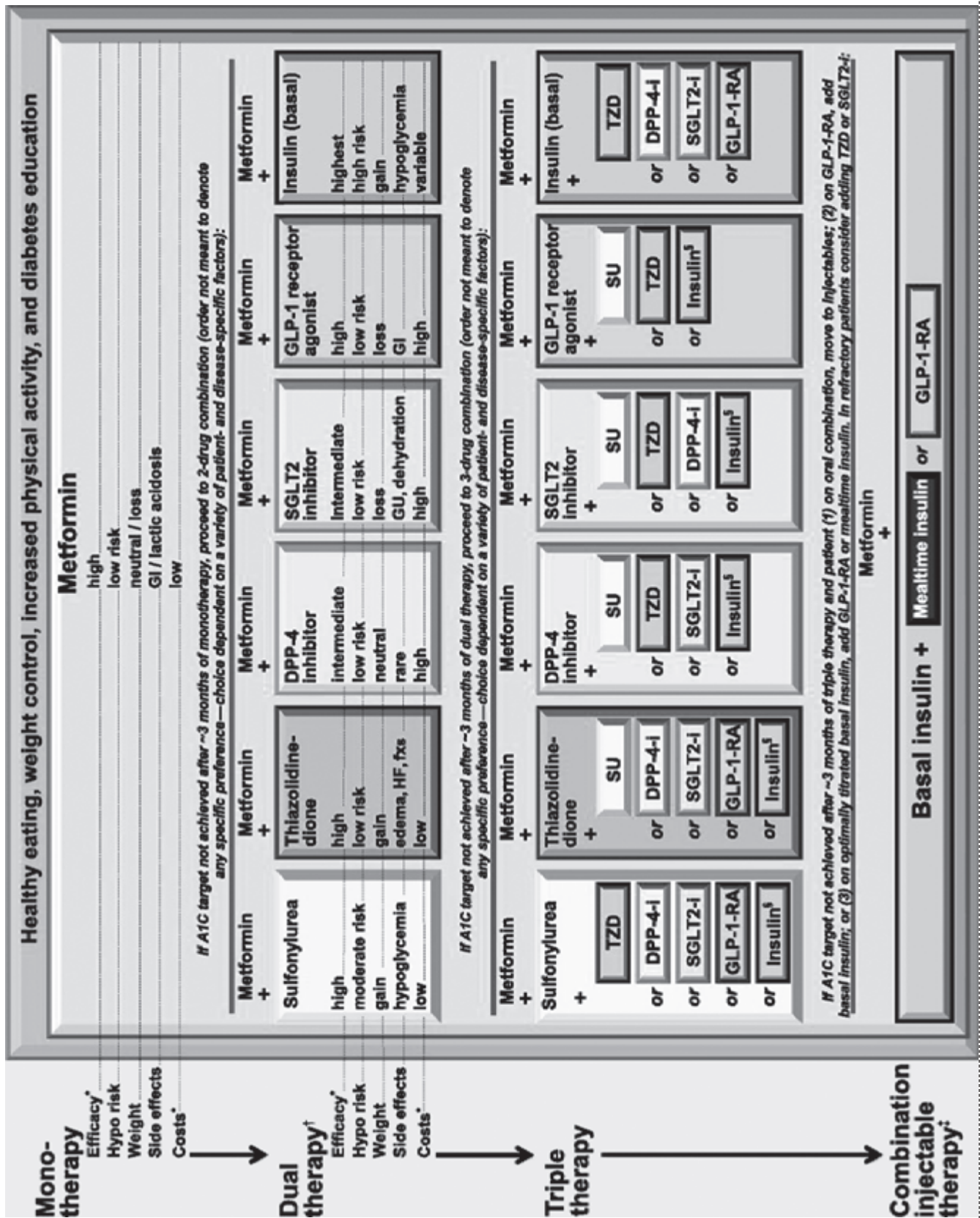


Figure 8.1. Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations [17]. The order in the chart was determined by historical availability and the route of administration, with injectables to the right; it is not meant to denote any specific preference. Potential sequences of antihyperglycemic therapy for patients with type 2 diabetes are displayed, with the usual transition moving vertically from top to bottom (although horizontal movement within therapy stages is also possible, depending on the circumstances). DPP-4-i, DPP-4 inhibitor; fxs, fractures; GI, gastrointestinal; GLP-1-RA, GLP-1 receptor agonist; GU, genitourinary; HF, heart failure; Hypo, hypoglycemia; SGLT2-i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. *See ref. 17 for description of efficacy categorization. [†]Consider starting at this stage when A1C is $\geq 9\%$ (75 mmol/mol). [‡]Consider starting at this stage when blood glucose is ≥ 300 – 350 mg/dL (16.7–19.4 mmol/L) and/or A1C is ≥ 10 – 12% (86–108 mmol/mol), especially if symptomatic or catabolic features are present, in which case basal insulin + mealtime insulin is the preferred initial regimen. [§]Usually a basal insulin (NPH, glargine, detemir, degludec). Adapted with permission from Inzucchi et al. [17]

незамедлительно начинать и своевременно в последующем титровать фармакологическую терапию для достижения целевого артериального давления. **A**

— Пациентам с подтвержденным АД > 160/100 мм рт.ст. в дополнение к изменению образа жизни следует незамедлительно начинать и своевременно в последующем титровать фармакологическую терапию двумя препаратами или одним комбинированным препаратом для снижения сердечно-сосудистых осложнений при наличии диабета. **A**

— Лечение гипертензии должно включать в себя классы препаратов, продемонстрировавших способность к снижению сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, тиазидоподобные диуретики или блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда). Сочетанная лекарственная терапия, как правило, требуется для достижения целевого артериального давления (но не комбинация ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина). **A**

— Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина в максимальной переносимой дозе, показанной для лечения артериального давления, являются препаратами первой линии для лечения гипертензии у больных сахарным диабетом и соотношением альбумина мочи к креатинину ≥ 300 мг/г креатинина (**A**) или 30–299 мг/г креатинина (**B**). Если один класс не переносится, он должен быть заменен другим. **B**

— У пациентов, которые получают лечение ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина или диуретиками, нужно мониторировать уровень креатинина сыворотки или расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и сывороточный уровень калия. **B**

— Для пациентов с АД > 120/80 мм рт.ст. изменение образа жизни состоит в снижении массы тела, если есть избыточная масса или ожирение; «Диетические подходы, чтобы остановить гипертензию» (DASH) — стиль способа питания, включающий снижение потребления соли и увеличение потребления калия; умеренность потребления алкоголя; повышение физической активности. **B**

Гипертензия, что определяется как устойчивый уровень артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст., является распространенным сопутствующим заболеванием диабета типа 1 и 2. Распространенность АГ зависит от типа диабета, возраста, пола, индекса массы тела и расы/этнической принадлежности. Гипертензия — основной фактор риска для атеросклеротических и сердечно-сосудистых заболеваний, микрососудистых осложнений. При диабете 1-го типа артериальная гипертензия часто является результатом лежащей в основании диабетической нефропатии, в то время как сахарный диабет 2-го типа, как правило, существует с другими кардиометаболическими факторами риска.

Контроль липидов

Рекомендации

— У взрослых, не принимающих статины, целесообразно исследовать липидный профиль в момент диагностики диабета при начальном медицинском обследовании и затем каждые 5 лет или чаще, если на то есть показания. **E**

— Patients with confirmed office-based blood pressure > 160/100 mmHg should, in addition to lifestyle therapy, have prompt initiation and timely titration of two drugs or a single pill combination of drugs demonstrated to reduce cardiovascular events in patients with diabetes. **A**

— Treatment for hypertension should include drug classes demonstrated to reduce cardiovascular events in patients with diabetes (ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, thiazide-like diuretics, or dihydropyridine calcium channel blockers). Multiple-drug therapy is generally required to achieve blood pressure targets (but not a combination of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers). **A**

— An ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker, at the maximum tolerated dose indicated for blood pressure treatment, is the recommended first-line treatment for hypertension in patients with diabetes and urinary albumin-to-creatinine ratio ≥ 300 mg/g creatinine (**A**) or 30–299 mg/g creatinine (**B**). If one class is not tolerated, the other should be substituted. **B**

— For patients treated with an ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker, or diuretic, serum creatinine/estimated glomerular filtration rate and serum potassium levels should be monitored. **B**

— For patients with blood pressure > 120/80 mmHg, lifestyle intervention consists of weight loss if overweight or obese; a Dietary Approaches to Stop Hypertension — style dietary pattern including reducing sodium and increasing potassium intake; moderation of alcohol intake; and increased physical activity. **B**

Hypertension, defined as a sustained blood pressure $\geq 140/90$ mmHg, is a common comorbidity of type 1 and type 2 diabetes. The prevalence of hypertension depends on type of diabetes, age, sex, BMI, and race/ethnicity. Hypertension is a major risk factor for both ASCVD and microvascular complications. In type 1 diabetes, hypertension is often the result of underlying diabetic kidney disease, while in type 2 diabetes, it usually coexists with other cardiometabolic risk factors.

Lipid management

Recommendations

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

— Obtain a lipid profile at initiation of statin therapy and periodically thereafter as it may help

— Исследовать липидный профиль перед началом терапии статинами и периодически в последующем, так как это может помочь контролировать ответ на терапию и оценить ее переносимость. **E**

— Пациентам с диабетом для улучшения липидного профиля рекомендуется изменение образа жизни, сфокусированное на снижении массы тела (если показано), потреблении насыщенных жиров, трансжиров и холестерина, увеличении омега-3 жирных кислот, вязких волокон и растительных станолов/стеролов; а также повышении физической активности. **A**

— Интенсифицировать изменение образа жизни и оптимизировать гликемический контроль у пациентов с повышенными уровнями триглицеридов (≥ 150 мг/дл [1,7 ммоль/л]) и/или низким холестерином (ХС) ЛПВП (< 40 мг/дл [1,0 ммоль/л] для мужчин, < 50 мг/дл [1,3 ммоль/л] для женщин). **C**

— У пациентов с тощаковыми уровнями триглицеридов ≥ 500 мг/дл (5,7 ммоль/л) необходимо найти вторичные причины этого состояния и рассмотреть необходимость медикаментозной терапии с целью снижения риска панкреатита. **C**

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

— Для пациентов с диабетом в возрасте до 40 лет с дополнительными атеросклеротическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний рассмотреть возможность назначения статинотерапии умеренно-высокой интенсивности одновременно с изменением образа жизни. **C**

— Пациентам с диабетом в возрасте 40–75 лет без дополнительных риск-факторов атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотреть возможность использования статинотерапии умеренной интенсивности и изменение образа жизни. **A**

— Пациентам с диабетом в возрасте 40–75 лет с дополнительными риск-факторами атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотреть возможность использования статинотерапии высокой интенсивности и изменение образа жизни. **B**

— Пациентам с диабетом старше 75 лет без дополнительных риск-факторов атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотреть возможность использования статинотерапии умеренной интенсивности и изменение образа жизни. **B**

— Пациентам с диабетом старше 75 лет с дополнительными риск-факторами атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотреть возможность использования статинотерапии умеренной или высокой интенсивности и изменение образа жизни. **B**

— В клинической практике может возникать необходимость проводить интенсивную терапию статинами, руководствуясь индивидуальным ответом пациента на назначение препарата (например, побочные эффекты, переносимость, уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)). **E**

— Добавление эзетимиба к терапии статинами умеренной интенсивности продемонстрировало дополнительные кардиоваскулярные преимущества по сравнению моно-

to monitor the response to therapy and inform adherence. **E**

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

— Intensify lifestyle therapy and optimize glycemic control for patients with elevated triglyceride levels (≥ 150 mg/dL [1.7 mmol/L]) and/or low HDL cholesterol (< 40 mg/dL [1.0 mmol/L] for men, < 50 mg/dL [1.3 mmol/L] for women). **C**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

терапией статинами умеренной интенсивности и может рассматриваться как выбор для пациентов с недавним острым коронарным синдромом и ХС ЛПНП ≥ 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) или для тех пациентов, которые не переносят терапию статинами высокой интенсивности, а также для пациентов с диабетом и атеросклеротическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, которые не могут переносить высокоинтенсивную терапию статинами. **E**

— Комбинированная терапия (статин/фибрат) не продемонстрировала улучшения исходов атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и в целом не рекомендуется. Однако терапия статином и фенофибратом может рассматриваться как выбор для мужчин с уровнем триглицеридов ≥ 204 мг/дл (2,3 ммоль/л) и ХС ЛПВП ≤ 34 мг/дл (0,9 ммоль/л). **B**

— Комбинированная терапия (статин/ниацин) не продемонстрировала дополнительных кардиоваскулярных преимуществ в сравнении с монотерапией статинами, может увеличивать риск развития инсульта и, как правило, не рекомендуется. **A**

— Терапия статинами противопоказана при беременности. **B**

Антитромбоцитарные препараты

Рекомендации

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

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

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

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

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

— При рассмотрении терапии аспирином у пациентов с сахарным диабетом < 50 лет и множественными другими атеросклеротическими и кардиоваскулярными факторами риска требуется клинический подход. **E**

who cannot tolerate high-intensity statin therapy. **E**

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

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

— Statin therapy is contraindicated in pregnancy. **B**

Antiplatelet agents

Recommendations

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

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

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

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

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

— When considering aspirin therapy in patients with diabetes < 50 years of age with multiple other atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, clinical judgment is required. **E**

Coronary heart disease

Recommendations

Screening

— In asymptomatic patients, routine screening for coronary artery disease is not recom-

Коронарная болезнь сердца

Рекомендации

Скрининг

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

— Рассмотреть необходимость исследования при болезни коронарных артерий при наличии любого из следующих признаков: атипичные кардиальные симптомы (например, необъяснимая одышка, дискомфорт в грудной клетке); признаки или симптомы, связанные сосудистыми болезнями, в том числе сонных артерий, транзиторные ишемические атаки, инсульты, хромота или болезнь периферических артерий; или изменения на ЭКГ (например, Q зубцов). **E**

Лечение

— У пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями использовать терапию статином и аспирином (если нет противопоказаний) и рассмотреть использование ингибиторов АПФ с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых событий.

— У пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда β-блокаторы следует продолжать в течение не менее 2 лет после перенесенного события. **B**

— Не используйте лечения тиазолидиндином у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью. **A**

— Метформин может быть использован у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью (ХСН) расчетной СКФ > 30 мл/мин, однако его назначения следует избегать у нестабильных или госпитализированных больных с ХСН. **B**

Изменения в разделе 9. Заболевания сердечно-сосудистой системы и коррекция риска

Для лучшего согласования с существующими данными рекомендация лечения гипертензии при диабете в настоящее время говорит о том, что для пациентов без альбуминурии может быть использован любой из четырех классов антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, тиазидоподобные диуретики или блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда), показавших лучшие сердечно-сосудистые исходы. Для оптимизации здоровья матерей без риска для плода рекомендация для лечения беременных больных сахарным диабетом и хронической артериальной гипертензией была изменена, предложено целевое кровяное давление 120–160/80–105 мм рт.ст. Добавлен раздел описания исследований сердечно-сосудистых исходов, которые продемонстрировали преимущества эмпаглифлозина и лираглутида у некоторых пациентов высокого риска с диабетом.

10. Микрососудистые осложнения и уход за ногами

Диабетическая болезнь почек

Рекомендации

Скрининг

— По крайней мере раз в год выполняйте анализ экскреции альбумина с мочой (например, соотношение аль-

бумина к креатину) мочи, если соотношение альбумина к креатину не улучшается, так как оно не улучшает результаты лечения, при условии проводимой терапии факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. **A**

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

Treatment

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

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

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

— In patients with type 2 diabetes with stable congestive heart failure, metformin may be used if estimated glomerular filtration remains > 30 mL/min but should be avoided in unstable or hospitalized patients with congestive heart failure. **B**

Changes in Section 9. Cardiovascular Disease and Risk Management

To better align with existing data, the hypertension treatment recommendation for diabetes now suggests that, for patients without albuminuria, any of the four classes of blood pressure medications (ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, thiazide-like diuretics, or dihydropyridine calcium channel blockers) that have shown beneficial cardiovascular outcomes may be used. To optimize maternal health without risking fetal harm, the recommendation for the treatment of pregnant patients with diabetes and chronic hypertension was changed to suggest a blood pressure target of 120–160/80–105 mmHg. A section was added describing the cardiovascular outcome trials that demonstrated benefits of empagliflozin and liraglutide in certain high-risk patients with diabetes.

10. Microvascular Complications and Foot Care

Diabetic kidney disease

Recommendations

Screening

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

бумин/креатинин мочи (А/К)) и проводите расчет скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диабетом 1-го типа продолжительностью ≥ 5 лет и у всех пациентов с диабетом 2-го типа, а также у пациентов с сопутствующей гипертензией. **В**

Лечение

— Оптимизировать контроль глюкозы для снижения риска прогрессирования диабетической болезни почек. **А**

— Оптимизировать контроль за АД для снижения риска или замедления прогрессирования диабетической болезни почек. **А**

— Для людей с додиализной диабетической болезнью почек диетическое потребление белка должно быть 0,8 г/кг массы тела в день (рекомендуемой суточной дозы). У пациентов, находящихся на диализе, должны рассматриваться более высокие уровни диетического потребления белка. **А**

— Ингибиторы АПФ или БРА рекомендуются для лечения небеременных пациентов с диабетом и умеренно повышенной альбуминурией (30–299 мг/24 ч) (**В**) и для пациентов, имеющих уровень экскреции альбумина с мочой ≥ 300 мг/24 ч или расчетную СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². **А**

— При использовании ингибиторов АПФ, БРА или диуретиков следует периодически контролировать уровень креатинина и калия сыворотки крови для выявления повышения креатинина или изменения концентрации калия. **Е**

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

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

— Когда скорость клубочковой фильтрации составляет < 60 мл/мин/1,73 м², оценивать и корригировать возможные осложнения ХБП. **Е**

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

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

Изменения в разделе 10. Микрососудистые осложнения и уход за ногами

Соответствующая рекомендация была добавлена, чтобы подчеркнуть важность общения с женщинами, имеющими повышенный риск ретинопатии при уже существующем сахарном диабете 1-го или 2-го типа, которые планируют беременность или которые беременны.

Раздел теперь включает в себя конкретные рекомендации для лечения нейропатической боли.

Treatment

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

— Optimize blood pressure control to reduce the risk or slow the progression of diabetic kidney disease. **A**

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

— In nonpregnant patients with diabetes and hypertension, either an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is recommended for those with modestly elevated urinary albumin excretion (30–299 mg/day) **B** and is strongly recommended for those with urinary albumin excretion ≥ 300 mg/day and/or estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m². **A**

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

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

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

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

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

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

Changes in Section 10. Microvascular Complications and Foot Care

A recommendation was added to highlight the importance of provider communication regarding the increased risk of retinopathy in women with preexisting type 1 or type 2 diabetes who are planning pregnancy or who are pregnant.

The section now includes specific recommendations for the treatment of neuropathic pain.

Новые рекомендации освещают преимущества специализированной терапевтической обуви для пациентов с высоким риском проблем ног.

12. Дети и подростки

Гликемический контроль

Рекомендация

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

Коррекция сердечно-сосудистых факторов риска

Гипертензия

Рекомендации

Скрининг

— Артериальное давление следует измерять при каждом очередном визите. Дети с установленным высоким нормальным артериальным давлением (систолическое артериальное давление или диастолическое кровяное давление \geq 90-го перцентиля по возрасту, полу и росту) или гипертензией (САД или ДАД \geq 95-го перцентиля по возрасту, полу и росту) должны получить подтверждение этих значений артериального давления в течение трех отдельных дней. **B**

Лечение

— Начальное лечение высокого нормального артериального давления (САД или ДАД постоянно \geq 90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста) включает в себя диетические мероприятия и (физические) упражнения, направленные на контроль массы тела и увеличение физической активности, если это необходимо. Если целевое артериальное давление не достигнуто в течение 3–6 месяцев таких изменений в образе жизни, должно быть рассмотрено назначение медикаментозного лечения. **E**

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

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

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

Дислипидемия

Рекомендации

Тестирование

— Исследуйте тощаковый липидный профиль у детей \geq 10 лет после постановки диагноза (после установления контроля над глюкозой). **E**

— Если липиды отличаются от нормы, целесообразно проводить ежегодный мониторинг их значений. Если значения холестерина ЛПНП в пределах уровней принимаемого риска (< 100 мг/дл [2,6 ммоль/л]), липидный профиль целесообразно повторять каждые 3–5 лет. **E**

A new recommendation highlights the benefits of specialized therapeutic footwear for patients at high risk for foot problems.

12. Children and Adolescents

Glycemic Control

Recommendation

— An A1C goal of < 7.5 % (58 mmol/mol) is recommended across all pediatric age-groups. **E**

Management of Cardiovascular Risk Factors

Hypertension

Recommendations

Screening

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

Treatment

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

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

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

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

Dyslipidemia

Recommendations

Testing

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

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

Treatment

— Initial therapy should consist of optimizing glucose control and medical nutrition ther-

Лечение

— Начальная терапия может состоять из оптимизации контроля глюкозы и использования 2-шаговой диеты Американской ассоциации сердца (АНА), направленной на уменьшение количества насыщенных жиров в рационе. **B**

— Назначение статина целесообразно после 10-летнего возраста тем пациентам, которые, применяя диету и изменив образ жизни, имеют уровень холестерина ЛПНП > 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) или холестерина ЛПНП > 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) и один или более рисков сердечно-сосудистых заболеваний, с последующим консультированием репродуктолога и осуществлением эффективного контроля рождаемости из-за потенциального тератогенного действия статинов. **E**

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

Микрососудистые осложнения

Нефропатия

Рекомендации

Скрининг

— У детей рассматривайте необходимость по крайней мере ежегодного обследования на альбуминурию в случайно выбранном образце мочи для определения соотношения альбумин/креатинин (А/К) при длительности заболевания диабетом более 5 лет. **B**

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

Лечение

— При постоянно повышенном соотношении альбумин-креатинин (> 30 мг/г), задокументированном по меньшей мере в двух из трех образцов мочи, следует рассмотреть лечение ингибитором АПФ и титровать дозу для поддержания артериального давления в пределах нормы, соответствующей возрасту. Образцы мочи должны быть получены в течение 6-месячного интервала с последующими усилиями по улучшению гликемического контроля и нормализации артериального давления. **C**

Переход из педиатрической службы во взрослую

Рекомендации

— При переходе подростков во взрослую службу медицинские работники и их семьи должны готовить подростков с начала до середины подросткового возраста и по крайней мере за 1 год до этого перехода. **E**

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

Изменения в разделе 11. Дети и подростки

Дополнительные рекомендации подчеркивают важность оценки психосоциальных аспектов молодежи. Из-за риска пороков развития, связанных с незапланированной беременностью и плохим метаболическим контролем, была добавлена новая рекомендация по поводу консультирования при подготовке к зачатию, начиная с полового

акта, используя диету 2-й ступени Американской ассоциации сердца (АНА) для уменьшения количества насыщенных жиров в диете. **B**

— После 10 лет, добавление статина рекомендуется пациентам, которые, несмотря на медицинскую терапию и изменения образа жизни, продолжают иметь LDL холестерин > 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) или LDL холестерин > 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) и один или более сердечно-сосудистых факторов риска, после репродуктивного консультирования и реализации эффективного контроля рождаемости из-за потенциальных тератогенных эффектов статинов. **E**

— Целью терапии является LDL холестерин < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). **E**

Микровазкулярные осложнения

Нефропатия

Рекомендации

Скрининг

— Ежегодный скрининг на альбуминурию с помощью случайного образца мочи для определения соотношения альбумин-креатинин должен рассматриваться, когда у ребенка уже есть диабет в течение 5 лет. **B**

— Оцените скорость клубочковой фильтрации при первоначальной оценке и затем на основе возраста, длительности диабета и лечения. **E**

Лечение

— Когда постоянно повышенное соотношение альбумин-креатинин (> 30 мг/г) документально подтверждено в по крайней мере двух из трех образцов мочи, лечение ингибитором АПФ должно рассматриваться, а доза титруется для поддержания артериального давления в пределах нормы, соответствующей возрасту. Образцы мочи должны быть получены в течение 6-месячного интервала после усилий по улучшению гликемического контроля и нормализации артериального давления. **C**

Переход от педиатрической к взрослой помощи

Рекомендации

— Медицинские работники и семьи должны начинать подготовку подростков к переходу на взрослую помощь в раннем подростковом возрасте и, в крайнем случае, за 1 год до этого перехода. **E**

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

Изменения в разделе 12. Дети и подростки

Дополнительные рекомендации подчеркивают важность оценки психосоциальных аспектов молодежи. Из-за риска пороков развития, связанных с незапланированной беременностью и плохим метаболическим контролем, была добавлена новая рекомендация по поводу консультирования при подготовке к зачатию, начиная с полового

созревания для всех девушек детородного возраста. Для решения диагностических проблем, связанных с текущей эпидемии ожирения, была добавлена дискуссия по поводу различий диабета 1-го и 2-го типа диабета у молодежи. Добавлен раздел с описанием последних нерандомизированных исследований метаболической (бариатрической) хирургии для лечения подростков с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. ■

of childbearing potential. To address diagnostic challenges associated with the current obesity epidemic, a discussion was added about distinguishing between type 1 and type 2 diabetes in youth. A section was added describing recent nonrandomized studies of metabolic surgery for the treatment of obese adolescents with type 2 diabetes. ■

Перевод: проф. Д. Иванов, к.м.н. М. Иванова
Научный консультант: д.м.н. Л. Соколова

Національний інформаційний центр (клінічних) настанов
Резюме рекомендацій NGC: 2016

Гематологічні настанови
Модуль 6. Неонатологія та педіатрія

Основні рекомендації
Хвороби нирок (ЕСА (еритропоетин-стимулюючі агенти) із залізом та без нього)

У пацієнтів дитячого віку із хронічною хворобою нирок з метою досягнення низького чи помірного цільового значення гемоглобіну після оцінки ризиків та переваг для кожного пацієнта може бути використана терапія ЕСА для уникнення переливання еритроцитарної маси^{a-c}.

У дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок терапія ЕСА для досягнення цільового рівня

гемоглобіну > 130 г/л не рекомендується через підвищення захворюваності; тому доцільно використовувати цей рівень також і для педіатричних пацієнтів^a (практичний момент).

Використання ЕСА менш ефективне в пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які мають абсолютний чи функціональний дефіцит заліза^a (практичний момент).

Там, де ЕСА показані для лікування чи профілактики анемії в новонароджених і дітей, вони повинні поєднуватись із терапією залізом^a (практичний момент). ■

^aДивись резюме NGC з рекомендацій NBA «Гематологічна настанова» (Модуль 3. Медичний).

^bКерівництво KDIGO рекомендує цільовий рівень гемоглобіну 110–120 г/л для пацієнтів дитячого віку і відзначає доцільність індивідуалізації терапії ЕСА, оскільки в деяких пацієнтів може бути покращення якості життя при вищій концентрації гемоглобіну (див. резюме клінічних рекомендацій KDIGO з управління анемією при хронічній хворобі нирок від NGC).

^cКерівництво Національного інституту охорони й соціального захисту (NICE) рекомендує цільовий рівень гемоглобіну 100–120 г/л для дітей віком 2 роки і старше, а також 95–115 г/л — для дітей віком до 2 років (що відображає більш низький нормальний діапазон у цій віковій групі) (див. резюме клінічних рекомендацій NICE з управління анемією при хронічній хворобі нирок від NGC).

Национальный информационный центр клинических руководств
Резюме рекомендаций NGC: 2016

Гематологическое руководство
Модуль 6. Неонатология и педиатрия

Основные рекомендации
Болезни почек (ЭСА
(эритропоэтинстимулирующие агенты)
с железом или без него)

У детей с хронической болезнью почек с целью достижения низкого или умеренного целевого значения гемоглобина во избежание переливания эритроцитарной массы после оценки рисков и пользы для конкретного пациента может быть использована терапия ЭСА^{a-c}.

У взрослых пациентов с хронической болезнью почек для достижения целевого уровня гемоглоби-

на > 130 г/л не рекомендуется терапия ЭСА из-за повышенных рисков возникновения иных заболеваний; поэтому, целесообразно использовать такое же ограничение у пациентов в педиатрической практике^a (практический момент).

Использование ЭСА менее эффективно у пациентов с хронической болезнью почек, имеющих абсолютный или функциональный дефицит железа^a (практический момент).

Там, где ЭСА показаны для лечения или профилактики анемии у новорожденных и детей, они должны сочетаться с терапией железом^a (практический момент). ■

^aСмотри резюме NGC по рекомендациям NBA «Гематологическое руководство» (Модуль 3. Медицинский).

^bРуководство KDIGO рекомендует целевой уровень гемоглобина 110–120 г/л для пациентов детского возраста и отмечает целесообразность индивидуализации терапии ЭСА, так как отдельные пациенты могут иметь лучшее качество жизни при более высокой концентрации гемоглобина (см. резюме клинических рекомендаций KDIGO по управлению анемией при хроническом заболевании почек от NGC).

^cРуководство NICE рекомендует целевой уровень гемоглобина 100–120 г/л для детей в возрасте 2 года и старше, 95–115 г/л — для детей в возрасте до 2 лет (что отражает более низкий нормальный диапазон в этой возрастной группе) (см. резюме клинических рекомендаций NICE по управлению анемией при хроническом заболевании почек от NGC).

National Guideline Clearinghouse
Guideline summary NGC: 2016
Patient blood management guidelines
Module 6. Neonatal and paediatrics

Major Recommendations

Kidney Disease (ESAs with or without Iron)

In paediatric patients with chronic kidney disease, ESA therapy to achieve a low to intermediate Hb target may be used to avoid RBC transfusion, after consideration of risks and benefits for the individual patient^{a-c}.

In adult patients with chronic kidney disease, ESA therapy to achieve a Hb target of > 130 g/L is not recom-

mended because of increased morbidity; therefore, it is sensible to apply this limit to paediatric patients^{a (Practice Point)}.

ESA use is less effective in patients with chronic kidney disease who have absolute or functional iron deficiency^{a (Practice Point)}.

Where ESAs are indicated for the treatment or prevention of anaemia in neonatal and paediatric patients, they should be combined with iron therapy^{a (Practice Point)}. ■

^aSee the NGC summary of the NBA guideline Patient blood management guidelines (Module 3. Medical).

^bThe KDIGO guidelines recommend a Hb target of 110–120 g/L for paediatric patients and state that individualisation of ESA therapy is reasonable because some patients may have improvements in quality of life at higher Hb concentration (see the NGC summary of the KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease).

^cThe National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines recommend a Hb target of 100–120 g/L for children aged 2 years and older, and 95–115 g/L for children younger than 2 years of age (reflecting the lower normal range in that age group) (see the NGC summary of the NICE guideline Anaemia management in people with chronic kidney disease).

**Переклад: Іванова М.Д, к.м.н.;
редакція: Пиріг Л.А., проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України**

Таран О.І.

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

Резистентність до антибіотиків у нефрологічній практиці

Резюме. Проблема стійкості до протимікробних препаратів у світі загострюється, є серйозною загрозою для світової громадської охорони здоров'я, яка потребує дій в усіх державних секторах та участі громадськості. Всесвітньою організацією охорони здоров'я названі 15 найбільш небезпечних і поширених штамів і груп супермікробів, які розподілені за трьома ступенями загрози здоров'ю населення. Щодо боротьби з резистентністю до антибіотиків на першому місці стоїть усвідомлення як медиками, так і громадянами того, що процес виникнення стійкості до антибіотиків пришвидшується в результаті неправильного та надмірного використання антибіотиків на тлі поганої профілактики інфекцій і боротьби з ними.

Ключові слова: антибіотики; антибіотикорезистентність; нефропатії; механізми резистентності до антибіотиків; причини резистентності до антибіотиків

Медична спільнота вже давно занепокоєна страшною, але невідчутною загрозою — резистентністю до протимікробних препаратів. Ця проблема для багатьох є поняттям абстрактним. Пересічні громадяни продовжують зловживати одним із найвеличніших досягнень науки, що рятує життя людей, а медичні працівники часто бездіяльні і, всупереч пересторогам науковців щодо дії стійких до антибіотиків бактерій на здоров'я людини, поглиблюють проблему.

У вересні 2016 року був опублікований інформаційний бюлетень Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)[4], в якому вкотре наголошено, що резистентність до протимікробних препаратів, зокрема до антибіотиків, «ставить під загрозу ефективну профілактику і лікування зростаючого числа інфекцій, які викликаються бактеріями, паразитами, вірусами і грибами». Авторами окреслені основні факти щодо цього питання:

— проблема стійкості до протимікробних препаратів загострюється, є серйозною загрозою для

світової громадської охорони здоров'я, яка потребує дій в усіх державних секторах та участі громадськості;

— без ефективних антибіотиків буде складно забезпечити успішне проведення хірургічних операцій і хіміотерапії при раку;

— витрати на лікування пацієнтів із резистентними інфекціями вище, оскільки лікування займає більше часу, потрібні додаткові аналізи, застосовуються більш дорогі лікарські засоби;

— 480 000 людей у всьому світі щорічно захворює на туберкульоз із численною стійкістю до ліків. Проблема починає заважати боротьбі проти ВІЛ і малярії.

Що являє собою резистентність до антибіотиків і чому вона викликає занепокоєння в усьому світі?

Стійкість до антибіотиків є природною реакцією на ліки. Мільярди бактерій розмножуються, і цей процес може призвести до випадкових му-

тацій. Їх ДНК змінюються и можуть протистояти лікарським препаратам, що призначені для їх знищення. Тобто резистентність мікроорганізмів до антибіотиків може бути природною та набутою. **Справжня природна резистентність** характеризується відсутністю у мікроорганізму мішені дії антибіотика або її недоступністю як результату первинної низької проникності або ферментативної інактивації. Під **набутою резистентністю** розуміють властивість окремих штамів бактерій зберігати життєдіяльність при тих концентраціях антибіотиків, які пригнічують основну частину мікробної популяції.

На сьогодні відомі наступні механізми стійкості бактерій до антибіотиків [2]:

1. Модифікація мішені дії.
2. Ферментативна інактивація антибіотика.
3. Активне виведення антибіотика з мікробної клітки (ефлюкс).
4. Порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини.
5. Формування метаболічного шунта (здобуття генів метаболічного шляху, альтернативного тому, що пригнічується антибіотиками).

Якщо перші чотири механізми вивчені добре, то нові механізми резистентності, що виникають і поширюються континентами, знаходяться в стадії вивчення, ставлять під загрозу спроможність лікарів лікувати поширені інфекційні хвороби, подовжуючи терміни видужування. А іноді викликають інвалідність пацієнтів або їх смерть.

Крім того, вивчається і резистентність спадкова. Гени стійкості можливо отримати за допомогою спадкового перенесення від батьківської клітини або в результаті своєрідного статевого процесу, у разі якого бактерії з'єднуються ділянками клітинних стінок і обмінюються генами, або за допомогою бактеріофагів, які «розбігаючись» з вбитої бактерії, можуть зі своїми генами прихопити ділянку мікробної ДНК, передати її наступній зараженій бактерії та загинути під дією бактеріального імунітету.

Деталізація механізмів резистентності викладена в спеціальній літературі.

Нефрологів, як і лікарів інших спеціальностей, цікавлять окремі групи антибактеріальних засобів, що знайшли широке впровадження в клінічну практику. Лікування інфекцій нирок і сечовивідних шляхів — один із пріоритетних напрямків клінічної нефрології. Тому знання щодо механізмів резистентності до антибактеріальних препаратів збагачує лікаря та спрямовує його діяльність на підвищення ефективності лікування.

У нефрологічній практиці застосовуються основні групи антибактеріальних препаратів, що впливають на мікроорганізми різноманітними механізмами резистентності до цих груп.

Класифікація антибіотиків за хімічною будовою (1)

Бета-лактамі антибіотики, молекулярну основу яких становить бета-лактамне кільце. До них відносять:

— **Пеніциліни** — напівсинтетичні і природні антибіотики, молекула яких включає 6-амінопеніциланову кислоту, що складається з двох кілець — бета-лактамного і тiazолідонового. Серед пеніцилінів виділяють:

- амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін, бакампіцилін);

- біосинтетичні (пеніцилін G, бензилпеніцилін);

- напівсинтетичні & # 8220-антистафілококова & # 8221 — пеніциліни (метицилін, оксацилін, флоксацилін, флуклоксацилін, диклоксацилін), головна перевага яких полягає в стійкості до мікробних бета-лактамаз, в основному стафілококових.

— **Цефалоспори́ни** — напівсинтетичні і природні антибіотики, які продуковані на основі 7-аміноцефалоспоринової кислоти і містять цефемове (теж бета-лактамне) кільце.

За структурою цефалоспори́ни схожі з пеніцилінами. Вони поділяються на препарати:

- *першого покоління*: цефалотин, цепорин, цефалексин;

- *другого покоління*: цефамезин, цефазолін (кефзол), цефамандол (мандол);

- *третього покоління*: цефотаксим (клафоран), цефуросим (кетцеф), цефуросиму аксетил (зиннат), цефтазидим (фортум), цефтриаксон (лонгацеф);

- *четвертого покоління*: цефпіром (кейт, цефром), цефепім.

— **Монобактами** — азтреонам (небактам, азакам).

— **Карбапенеми** — іміпенем і меропенем (мерон). Іміпенем використовується тільки в поєднанні з специфічним інгібітором ниркової дегідропептидази — циластатином.

— **Аміноглікози́ди** — містять аміноцукри, які поєднані глікозидним зв'язком з іншою частиною молекули (агліконовим фрагментом). До них відносяться:

- гентаміцин (гараміцин), стрептоміцин, канаміцин, мономіцин, неоміцин, тобраміцин (тобр), сизоміцин;

- напівсинтетичні аміноглікози́ди — амікацин (амікін), спектиноміцин, нетилміцин (нетилін).

— **Тетрациклі́ни** — молекулярну основу становить багатофункціональне гідронафтаценове з'єднання, що має родову назву «тетрациклін». До них відносять:

- напівсинтетичні тетрацикліни — хлортетрин, метациклін, доксициклін (вібраміцин), ролітетрациклін, міноциклін;

- природні тетрацикліни — тетрациклін, окситетрациклін (клініміцин).

Макроліди — у своїй молекулі містять макроциклічне лактонове кільце, яке пов'язане з вуглеводними залишками одним або кількома.

Серед них виділяють: олеандоміцин, еритроміцин, азитроміцин (сумамед), рокситроміцин (рулід), кларитроміцин (коаліціада), диритроміцин, спіраміцин.

Лінкозаміди — мають біологічні та фармакологічні властивості, близькі до макролідів.

До них відносять кліндаміцин і лінкоміцин. Ряд медичних джерел і фармацевтичних фірм-виробників хіміопрепаратів відносять їх до групи — макролідів, хоча в хімічному відношенні це інші препарати.

Глікопептиди — містять у своїй молекулі заміщені пептидні сполуки. До цієї групи відносять: тейкопланін (таргоцид), ванкоміцин (ванкацин, діатрацин), даптоміцин.

Поліпептиди — містять у своїй молекулі залишки поліпептидних сполук. До цієї групи відносять: бацитрацин, граміцидин, колістин, поліміксини М і В.

Полієни — у своїй молекулі містять сполучені подвійні зв'язки. До цієї групи відносять: ністатин, натаміцин, леворин, амфотерицин В.

Антрациклінові антибіотики. До них відносять протипухлинні антимікробні препарати карміноміцину, доксорубіцин, акларубіцин, рубоміцин.

Існують також антибіотики, що широко застосовуються на даний час, але не належать до жодної зі згаданих груп: фузидієва кислота (фузидин), фосфоміцин, рифампіцин.

Для **β -лактамних антибіотиків** [5] характерною є ферментативна інактивація в результаті гідролізу одного із зв'язків β -лактамного кільця ферментами β -лактамази, які зустрічаються переважно в усіх мікробів, з яких важливим виключенням є мікроорганізми роду *Streptococcus*. На сьогодні встановлена велика кількість β -лактамаз, але сучасні β -лактами (цефалоспорины II–IV поколінь, інгібіторозахищені пеніциліни, карбапенеми) не чутливі до гідролізу. Більше значення для клінічної практики мають плазмідні β -лактамази, які частіше зустрічаються у мікроорганізмів роду *Klebsiella*, доволі часто у *E.coli*, *Proteus* spp. Хромосомні β -лактамази, поширені серед нечисленних мікроорганізмів (*S.maltophilia*), руйнують карбапенеми. Вивчаються також механізми зниження проникності зовнішніх структур грамнегативних бактерій, активне виділення β -лактамів із мікробної клітини та модифікація мішеней дії. Останнім часом резистентність *Klebsiella pneumoniae* до карбапенемів поширилась на всі регіони світу. Мікроорганізм є частою причиною внутрішньолікарняних пневмоній, інфекцій кровотоку в пацієнтів відділень невідкладних станів, реанімацій, і майже в половині випадків карбапенеми неефективні в лікуванні цих станів. Відомо, що цефалоспорины

втрачають свою ефективність у зв'язку з розвитком стійкості збудника гонореї.

Серед грамнегативних бактерій можуть зустрічатися практично всі комбінації резистентності до окремих **аміноглікозидів**, особливо до гентаміцину і тобраміцину. Важливим фактом є природна резистентність до аміноглікозидів стрептококів та ентерококів, але поєднане застосування аміноглікозидів і β -лактамів призводить до полегшення транспорту аміноглікозидів, оскільки β -лактами руйнують структуру цитоплазматичної мембрани.

Хінолони/фторхінолони. Провідним механізмом формування резистентності до цієї групи препаратів є модифікація мішеней дії — зміна структури топоізомераз у результаті мутацій у відповідних генах. Вважається, що фторхінолони, які мають майже однакоє споріднення до обох топоізомераз, найменшою мірою сприяють селекції резистентності. Швидше за все, резистентність формується у штамів *P.aeruginose* та зростає у пневмококів. За даними ВООЗ, значну поширеність отримала резистентність *E.coli* до фторхінолонів, які найчастіше застосовувались при інфекції нирок і сечових шляхів. На цей час лікування фторхінолонами неефективне більше ніж в половині випадків.

Провідним механізмом формування резистентності в групі **макролідів, кетолідів і лінкозамідів** також є модифікація мішеней дії — SOS субстанції бактеріальної рибосоми. До модифікації мішеней призводить мутація в V домені 235 рРНК зі зниженням спорідненості до антибіотиків, і формується клінічно значуща стійкість. Але у формуванні резистентності мають значення й інші механізми. Останніми роками в Європі спостерігається тенденція до росту стійкості до макролідів (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин) серед *S.pioegenus*, *S.pneumoniae*, що викликана, на думку фахівців, недоцільним розширенням показань до їх застосування у випадках інфекцій дихальних шляхів легкого перебігу.

Тетрацикліни. У цієї групи антибактеріальних препаратів провідними механізмами формування резистентності є активне виведення та захист рибосом. Частота стійкості до тетрациклінів серед основних мікроорганізмів висока, що майже виключило їх з засобів вибору для лікування більшості інфекцій.

Глікопептиди (тейкопланін, ванкоміцин, дантоміцин). Основним механізмом формування резистентності є модифікація мішеней дії — блокування завершальної стадії синтезу пептидоглікану шляхом зв'язування молекули антибіотика з кінцевими амінокислотами в боковому пептидному ланцюжку. Найчастіше стійкість до антибіотиків цієї групи розвивається у ентерококів. У нефрологічній практиці антибіотики цієї групи призначають при перитонітах на перитонеальному діалізі та катетерній інфекції. Виділення ванкоміцинре-

зистентних ентерококів і стафілококів спонукає частіше досліджувати виділену культуру та точно її ідентифікувати, тому що деякі грампозитивні бактерії (*Lactobacillus* spp., *Pediococcus* spp.) мають природну стійкість до глікопептидів [3].

Резистентні бактерії знаходять максимум через декілька років після появи нового антибіотика, а іноді ще на стадії його клінічних досліджень. У 2013 році Центром за контролем і профілактикою захворювань (США) була опублікована доповідь щодо загрози стійкості до антибіотиків у США, в якій названі 15 найбільш небезпечних і поширених штамів і груп супермікробів, які розподілені за трьома ступенями загрози здоров'ю населення.

Перша група. До неї віднесені мікроби, які несуть найбільшу загрозу і потребують миттєвого реагування, — ентеробактерії, збудники псевдомембранозного коліту і гонореї. Унефрологічній практиці актуальними є ентеробактерії (бактерії *Klebsiella* і патогенні штами *E.coli* — збудники інфекції нирок і сечовивідної системи), стійкі до сильнодіючих антибіотиків — карбапенемів, а також фторхінолонів. Донедавна препаратом останньої надії в лікуванні ентеробактерій був колістин, але, за даними останнього часу, вже спостерігаються випадки резистентності до колістину.

Друга група. Бактерії, які несуть серйозну загрозу. В цю групу входять стійкі до флуконазолу дріжджоподібні гриби роду *Candida* і 11 бактерій, у тому числі найвідоміший супермікроб — метицилінрезистентний золотистий стафілокок.

Третя група. До неї віднесені два штами стрептококів (стійкі до еритроміцину і кліндаміцину) та золотистий стафілокок, стійкий до ванкоміцину.

Список супермікробів збільшується з кожним роком, і винними у цьому є як лікарі, які призначають антибіотики без необхідності, так і пацієнти, купуючи антибіотики без рецептів лікарів. Вражають дії лікарів, які не мають знань щодо резистентності до протимікробних препаратів, погано орієнтовані щодо глобалізації проблеми, у яких відсутня гуманітарна спрямованість медичної діяльності. Антибактеріальні препарати призначають за інерцією, а частіше — для страховки від звинувачень у бездіяльності, або якщо не впевнені в діагнозі. Безрецептурні продажі антибіотиків призвели до того, що 70 % антибіотиків приймаються безпідставно, хворі приймають їх так, як це розуміють вони (при вірусних інфекціях, що призводить до появи стійких до даного антибіотика штамів бактерій). Часто хворі (а це більше половини) забувають приймати ліки вчасно або відмінюють їх раніше необхідного часу.

Безумовно, однією з основних причин появи стійких штамів мікробів є наявність госпітальних інфекцій. Увсьому світі визнається факт того, що більшість супермікробів відносять до госпітальних інфекцій, оскільки мікроби, які вижили у приміщеннях, що заповнені людьми з послабленим

імунітетом, насичених ліками, особливо швидко втрачають чутливість до всіх видів антибіотиків.

Штучний відбір стійких штамів відбувся і завдяки діяльності тваринників, які застосовували або ще застосовують антимікробні препарати у сільському господарстві, створюючи нечутливі до антибіотиків інфекції (сальмонельоз тощо). Сільськогосподарський сектор не зізнається в тому, що нехтує даними науки, оскільки застосування антибіотиків пришвидшує зростання тварин, а антибактеріальна профілактика їх хвороб дозволяє втримувати тварин у більш занедбаному стані.

Медики різних країн світу на різних рівнях спілкування іноді малюють апокаліпсичну картину світу без антибіотиків, вважаючи, що без них медицина впаде, а повернення в епоху до антибіотиків негативно вплине на охорону здоров'я у світовому масштабі. Тому з усіх рекомендацій щодо боротьби з резистентністю до антибіотиків на першому місці стоїть усвідомлення як медиками, так і громадянами того, що процес виникнення стійкості до антибіотиків пришвидшується в результаті неправильного та надмірного використання антибіотиків на тлі поганої профілактики інфекцій і боротьби з ними. Медики і фармацевти при ретельному виконанні профілактичних заходів щодо розвитку інфекцій (забезпечення чистоти довілля, інструментів та рук; дотримання термінів вакцинації) повинні у разі підозри на бактеріальну інфекцію виконувати бактеріальні посіви і тестування для підтвердження, призначати антибіотики тільки у разі, якщо вони дійсно необхідні. Особливо слід звернути увагу на правильне призначення антибіотиків у правильних дозах і з правильною тривалістю лікування. Не останнє місце в ряду профілактичних заходів займає санітарна просвітницька робота медиків серед населення, яка останніми роками проводиться в Україні на мінімальному рівні.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Клиническая фармакология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.
2. Петрова М.А. Основные механизмы устойчивости к антибиотикам у бактерий // Русский медицинский журнал. — http://www.rmj.ru/articles/antibiotiki/BETA-LAKTAMNYE_ANTIBIOTIKI/#ixzz4PKWzGgUb
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007 (цит. — www.antibiotic.ru).
4. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень ВОЗ. Сентябрь 2016. — www.who.int/mediacentre/factsheets/fs199/84/ru/
5. Singh M., Dominy B. The evolution of cefotaxime activity in the TEM β -lactamase // J. Mol. Biol. — 2012. — № 415. — P. 205-220.

Отримано 10.01.2017 ■

Таран Е.И.

Національна медичинська академія післядипломного освіти імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

Резистентность к антибиотикам в нефрологической практике

Резюме. Проблема устойчивости к противомикробным препаратам в мире является серьезной угрозой для глобального общественного здравоохранения, которая требует действий во всех государственных секторах и участия общественности. Всемирная организация здравоохранения назвала 15 наиболее опасных и распространенных штаммов и групп супермикробов, которые распределены по трем степеням угрозы для здоровья населения. В борьбе с устойчивостью к антибио-

тикам на первом месте стоит осознание как медиками, так и гражданами того, что процесс появления антибиотикорезистентности ускоряется в результате неправильного и чрезмерного использования антибиотиков на фоне плохой профилактики инфекций и борьбы с ними.

Ключевые слова: антибиотики; антибиотикорезистентность; нефропатии; механизмы резистентности к антибиотикам; причины резистентности к антибиотикам

O.I. Taran

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Antibiotic Resistance in Nephrological Practice

Abstract. The problem of antibiotic resistance is a serious threat to the global public health and requires action by both the state and the public. The World Health Organization identified 15 most dangerous and prevalent superbugs, which it ranked based on three levels of threat they present to the public health. At the heart of the fight against antibiotic resistance lies the increased awareness of the

health professionals and general public that incorrect and excessive use of antibiotics amid poor practices in infection prevention and control contributes to the acceleration of antibiotic resistance.

Keywords: antibiotics; antibiotic resistance; nephropathy; mechanisms of resistance to antibiotics; causes of antibiotic resistance

УДК 616.62-611.019

DOI: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93796

Кориченский А.Н.

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

Стеноз почечной артерии трансплантированной почки

Пациент, 1988 года рождения, направлен для проведения доплер-УЗИ почечной артерии трансплантированной почки в связи с подозрением на ее стеноз. Из анамнеза стало известно, что 20.04.2016 г. пациенту была успешно проведена трансплантация трупной почки. Последний месяц функция почки без видимой причины стала резко снижаться, проведена эффективная терапия по купированию криза отторжения. Однако сохраняется артериальная гипертензия 2-й степени, низкая рСКФб, соответствующая ХБП 3б–4-й стадии. Возникло предположение о стенозе почечной артерии, что подтвердилось при рутинном доплер-УЗИ. С целью экспертной оценки возникшего предположения пациент подвергнут данному исследованию.

Анатомическая справка представлена на рис. 1.

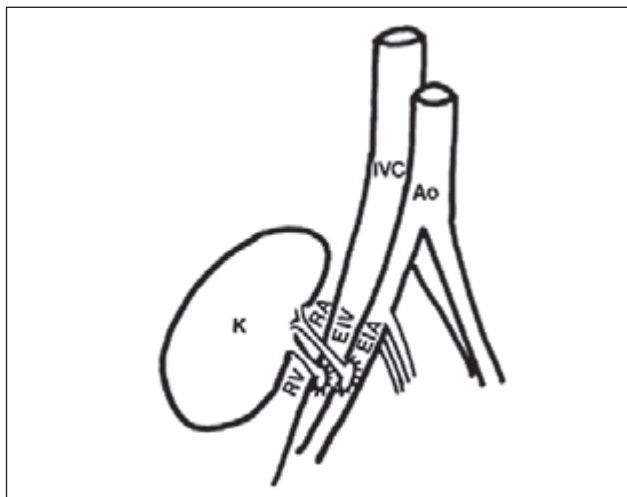


Рисунок 1. Анатомия васкуляризации трансплантированной почки [1]

Протокол доплер-УЗИ трансплантированной почки

В правой подвздошной области на уровне крыла ПВК визуализирована трансплантированная почка, расположенная в типичном для операций такого рода месте. Почка бобовидной формы $111 \times 60 \times 41$ мм, объем $141,9 \text{ см}^3$, контур четкий, ровный.

Паренхима однородна, без очаговых уплотнений, умеренно сниженной эхогенности, умеренно дольчатая, толщина $18\text{--}21$ мм. Почечный синус не деформирован, в центральной части определяется колонка Бертини. Чашечки не расширены. Лоханка щелевидной формы, ее стенки умеренно утолщены ($1\text{--}2$ мм), феномен двухконтурности.

При ЦДК отмечается выраженная асимметрия кровотока по сегментам (рис. 2, 3).

От общей подвздошной артерии прослеживается два анастомоза: к воротам почки (основная артерия) и к нижнему сегменту (добавочная артерия). Обе артерии умеренно извиты, основная артерия несколько длиннее, чем добавочная. Кровоток прослеживается в обеих артериях.

В истоке в основной артерии в области анастомоза регистрируется скорость более 200 см/с , дистальнее отмечается снижение скорости и появление постстенотического спектра кровотока. Бассейн основной артерии занимает примерно $2/3$ почки и распространяется на ее верхний и средний сегменты. В междольковых и стриарных артериях бассейна кровотоков обеднен, спектры кровотока по типу «tardus-parvus», скорости низкие, $RI 0,32\text{--}0,42$.

В добавочной артерии к нижнему полюсу кровоток прослеживается на всем протяжении, спектры

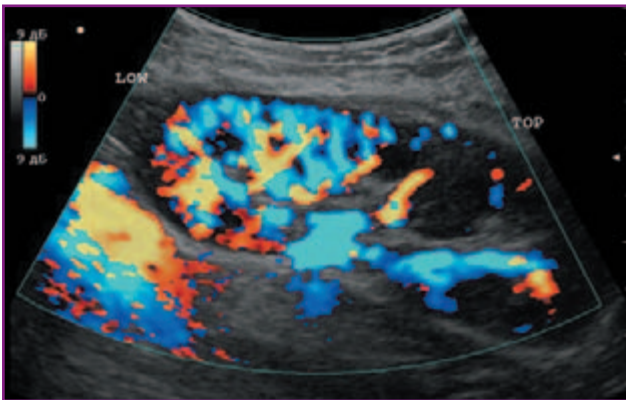


Рисунок 2. Выраженная асимметрия кровотока по сегментам: нормальный кровоток в нижнем сегменте почки, резко обедненный кровоток в срединном и верхнем сегментах

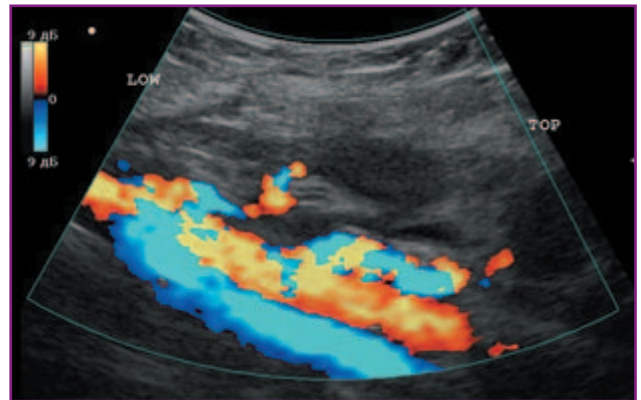


Рисунок 3. От общей подвздошной артерии прослеживается два анастомоза: к воротам почки (основная артерия) и к нижнему сегменту (добавочная артерия)

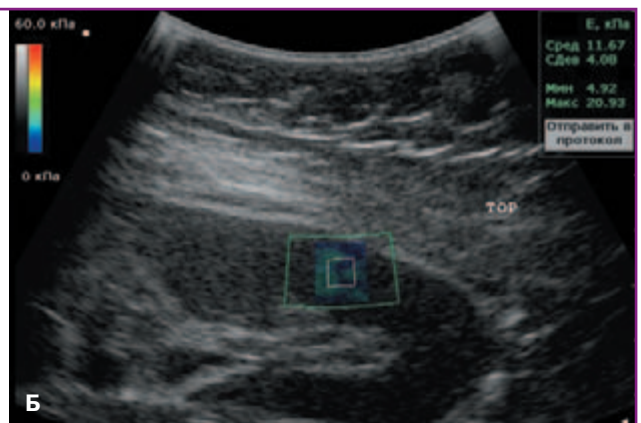
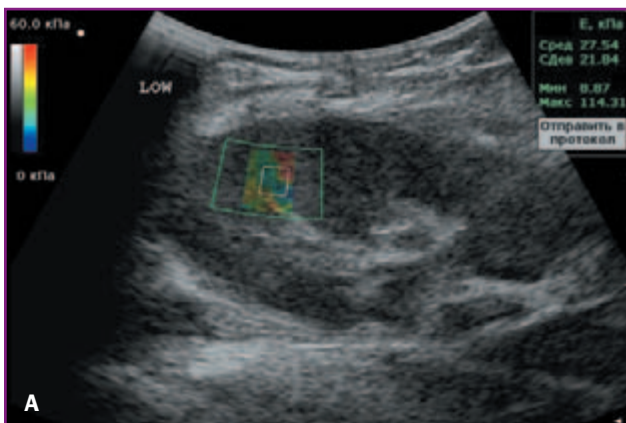


Рисунок 4. Сдвиговые эластограммы нижнего и верхнего полюсов почки до баллонной дилатации

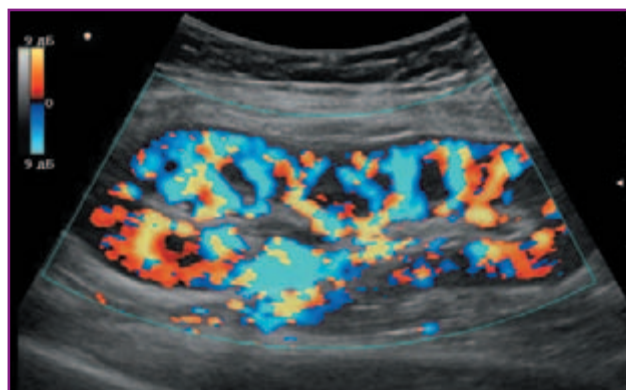


Рисунок 5. Общая картина кровотока в почке: нормальный кровоток в нижнем сегменте почки, существенное улучшение перфузии в срединном и верхнем сегментах

типичные, в истоке ПСС до 100 см/с, RI 0,77. Бассейн добавочной артерии занимает примерно 1/3 почки и распространяется на нижний сегмент. В междольковых и стриарных артериях бассейна кровотока хорошо прослеживается во всех отделах, спектры кровотока типичные, скорость в пределах нормы, RI 0,6.

С помощью сдвиговолновой эластографии была оценена жесткость (модуль Юнга — МЮ) паренхимы почки в различных сегментах. Всего было сделано 4 замера в бассейне добавочной артерии (нижний сегмент почки) и 4 замера в бассейне основной артерии (верхний и средний сегменты почки).

Отмечается существенная асимметрия жесткости паренхимы сегментов с сохраненным кровотоком ($26,75 \pm 5,31$ кПа) и постстенотическим кровотоком ($10,06 \pm 3,19$ кПа). Результаты представлены в табл. 1.

Исследование от 13 декабря 2016 г. после баллонной дилатации (17 ноября 2017 г.) стенозированной основной артерии

В правой подвздошной области на уровне крыла ПВК визуализирована трансплантированная почка, расположенная в месте, типичном для такого рода операций. Почка бобовидной формы, $112 \times 54 \times 40$ мм, объем 128,6 см³, контур четкий, ровный. Паренхима однородна, без очаговых уплотнений, умеренно сниженной эхогенности, умеренно дольчатая, толщина 15–17 мм. Почечный синус не

деформирован, в центральной части определяется колонка Бертини. Чашечки не расширены. Лоханка щелевидной формы, стенки умеренно утолщены (1–2 мм), феномен двухконтурности.

При ЦДК отмечаются аналогичный предыдущему исследованию кровотока в нижнем сегменте и улучшение перфузии в срединном и верхнем сегментах (рис. 5).

От общей подвздошной артерии прослеживаются два анастомоза: к воротам почки (основная артерия) и к нижнему сегменту (добавочная артерия). Обе артерии умеренно извиты, основная артерия несколько длиннее, чем добавочная. Кровоток прослеживается в обеих артериях. В основной артерии к воротам на всем протяжении до ворот скорость около 180 см/с, RI 0,73. Бассейн основной артерии занимает примерно 2/3 почки и распространяется на ее верхний и средний сегменты. В междольковых и стриарных артериях бассейна кровотока определяется во всех отделах, спектры типичные, ПСС 24–35 см/с, RI 0,55–0,61, явное улучшение перфузии по сравнению с показателем при исследовании 15.11.16, но несколько ниже кровотока в нижнем полюсе из бассейна добавочной артерии. В артерии к нижнему полюсу кровотока прослеживается на всем протяжении, ПСС около 90 см/с, RI 0,67, бассейн занимает примерно 1/3 часть почки, в междольковых и стриарных артериях скорость 33–40 см/с, RI 0,61–0,66.

Таблица 1. Модуль Юнга по данным сдвиговолновой эластографии до баллонной дилатации основной артерии

Замер	Конвексный датчик С 2–5 МГц							
	Нижний сегмент, кПа				Верхний и средний сегменты, кПа			
	Ср.	СО	Мин.	Макс.	Ср.	СО	Мин.	Макс.
1-й	27,54	21,84	8,87	114,31	11,67	4,08	4,92	20,93
2-й	20,72	14,35	10,06	84,36	11,22	3,65	5,58	25,63
3-й	33,49	13,88	18,64	70,87	12,06	3,15	5,27	21,75
4-й	25,24	8,14	11,93	47,72	5,30	2,33	1,65	14,96
Средний	$26,75 \pm 5,31$	$14,55 \pm 5,62$	$12,38 \pm 4,36$	$79,32 \pm 27,81$	$10,06 \pm 3,19$	$3,30 \pm 0,75$	$4,36 \pm 1,82$	$20,82 \pm 4,41$

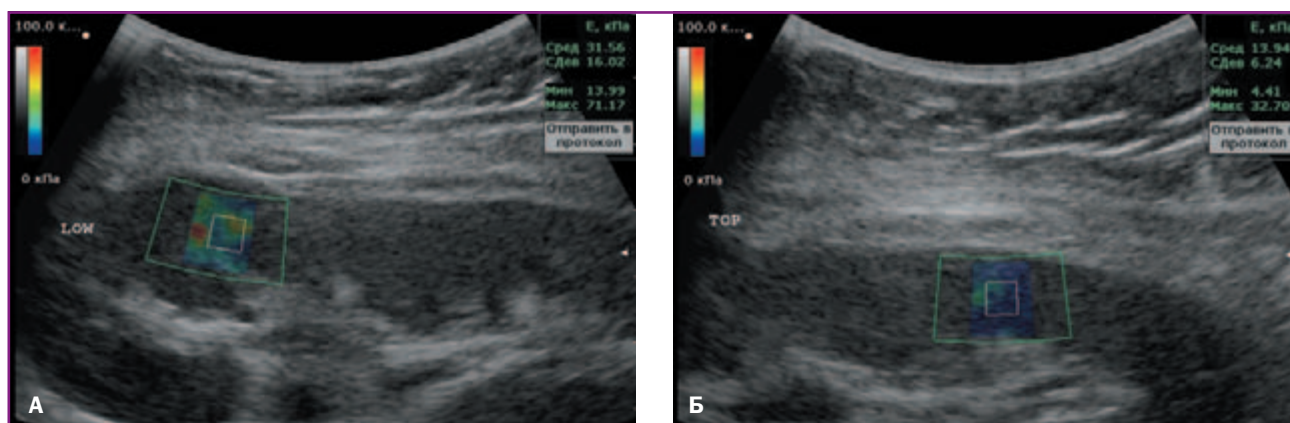


Рисунок 6. Сдвиговолновые эластограммы нижнего и верхнего полюсов почки после баллонной дилатации

С помощью сдвиговолновой эластографии мы оценили жесткость (модуль Юнга) паренхимы почки в различных сегментах. Всего было сделано 4 замера в бассейне добавочной артерии (нижний сегмент почки) и 4 замера в бассейне основной артерии (верхний и средний сегменты почки). Результаты представлены в табл. 2.

После баллонной дилатации стенозированной артерии и восстановления перфузии почки жесткость составляла $30,4 \pm 6,5$ и $15,4 \pm 2,4$ кПа в нижнем и средне-верхнем сегментах соответственно.

Обсуждение

Методика, физические принципы, артефакты сдвиговолновой эластографии (SWE) подробно описаны многими авторами (Yang J.R. 2016; Дынник О.Б., 2014). В настоящее время методика хорошо зарекомендовала себя в оценке стадии фиброза печени или очаговой патологии печени, дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной и щитовидной желез. В литературе встречаются достаточно противоречивые сообщения о жесткости паренхимы как нормальных, так и патологически измененных почек, при этом значения жесткости (модуля Юнга) паренхимы почек у разных авторов существенно отличаются. Grenier с соавт. указывают, что у здоровых добровольцев жесткость кортикального слоя была $15,4 \pm 2,5$ кПа, а медуллярного — $10,8 \pm 2,7$ кПа. А.Е. Samir с соавт. (2015) показали, что жесткость паренхимы нормальной почки составляла $4,40$ ($3,68-5,70$) кПа, а паренхима у больных хроническими заболеваниями почек — $9,40$ ($5,55-22,35$) кПа ($p = 0,002$) (Samir, 2015). По мнению Grenier с соавт. (2013), это связано с техническими ограничениями сдвиговолновой эластографии, точность измерения которой ограничена глубиной 5 см. Анатомическая локализация трансплантата дает возможность с высокой точностью оценить жесткость паренхимы почки. По данным S. Broschi с соавт. (2014), жесткость паренхимы нормально работающей трансплантированной почки составляет $34,06 \pm 10,72$ кПа. Однако, по данным J.R. Yang (2016), в трансплантированных почках при нормальном функционировании жесткость достигает $24,41$ кПа, при хронической нефропатии

аллотрансплантата (CAN) она увеличивается до $36,9$ кПа.

Наши данные в обоих наблюдениях для нижнего полюса с постоянно сохраненной перфузией демонстрируют сходные результаты. Нарушение кровотока в верхнем и срединном сегментах привело к существенному снижению жесткости паренхимы. Несмотря на то, что кровоток в основной артерии после баллонной дилатации практически нормализовался, жесткость паренхимы остается сниженной.

Теоретически считается, что чем больше выражен фиброз паренхимы при диффузных заболеваниях и чем активнее воспаление, тем выше должна быть скорость распространения волн сдвига и выше значение модуля Юнга (жесткости) ткани. Для печени этот критерий стал надежной мерой при оценке стадии фиброза при хронических гепатитах (Bota, 2014; Zaffanello, 2015). По-видимому, жесткость почечной паренхимы также существенно зависит от состояния перфузии кровью, артериального давления и других сердечно-сосудистых параметров (Zaffanello, 2015). Это приводит к тому, что жесткость паренхимы почки снижается с возрастом (Zaffanello, 2015).

Ввиду очень малого количества таких сообщений при описании данного клинического наблюдения мы приводим констатацию факта снижения жесткости при ишемии почки за счет стеноза приводящей артерии.

Вместе с тем технология сдвиговолновой эластографии в реальном времени может обеспечить представление количественных показателей состояния паренхимы почки, что позволяет избежать негативного влияния субъективных факторов в ходе диагностического процесса.

Сдвиговолновая эластография может отражать следующие гистологические комбинации: ишемическая болезнь почек (гломерулосклероз и т.п.), заболевание трансплантата (например, утолщение или истончение клубочковой базальной мембраны, увеличение мезангиальной матрицы и т.д.), интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, атеросклероз, гиалиновая дегенерация артериол, фиброзное утолщение интимы артерии и отслаивание или разрушение капиллярной базальной мембраны, прогрессивный фиброз. Причем изменение

Таблица 2. Модуль Юнга по данным сдвиговолновой эластографии до баллонной дилатации основной артерии

Замер	Конвексный датчик С 2–5 МГц							
	Нижний сегмент, кПа				Верхний и средний сегменты, кПа			
	Ср.	СО	Мин.	Макс.	Ср.	СО	Мин.	Макс.
1-й	39,14	17,20	16,28	110,5	13,94	6,24	4,41	32,70
2-й	25,38	11,70	11,76	74,71	17,70	9,01	8,73	47,97
3-й	25,33	9,03	12,69	63,88	12,73	3,78	5,10	21,88
4-й	31,56	16,02	13,99	71,17	17,24	3,98	11,07	37,29
M ± m	$30,4 \pm 6,5$	$13,5 \pm 3,8$	$13,7 \pm 2,0$	$80,1 \pm 20,8$	$15,4 \pm 2,4$	$5,8 \pm 2,4$	$7,3 \pm 3,1$	$35,0 \pm 10,8$

жесткости может быть одним из критериев нормализации кровообращения при восстановительной сосудистой терапии/хирургии.

Принято считать, что почки становятся жесткими, а эластичность и податливость уменьшаются в ответ на развитие атрофии в клубочках петель, а также утолщение базальной мембраны, развитие гломерулосклероза и интерстициального фиброза. Однако сосудистый компонент также существенно влияет на механические свойства тканей.

Таким образом, эластография может быть рекомендована для выявления хронического отторжения трансплантата и нарушений метаболизма ткани почки при возникновении транзиторных нарушений.

Конфликт интересов. Получено информированное согласие пациента на публикацию истории его болезни.

Благодарности. Автор приносит искреннюю благодарность медицинским работникам г. Гомеля, проводившим биопсию и бесконтрастное исследование, сотрудникам отделений трансплантации, функциональной диагностики и сосудистой хирургии Института хирургии имени акад. А. Шалимова.

Список литературы

1. Динник О.Б. Ультразвукова еластографія: теорія і практика створення навчального тренажера / О.Б. Динник, М.М. Жайворонок, Н.М. Кобиляк [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. — 2014. — № 3. — С. 42-53.
2. Brown E.D. Complications of Renal Transplantation: Evaluation with US and Radionuclide Imaging / Elizabeth D. Brown, Mi-

chael Y.M. Chen, Neil T. Wolfman, David J. Ott, Nat E. Watson Jr // *RG*. — 2000. — Vol. 20, № 3. — P. 607-622. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.20.3.g00ma14607>

3. Brocchi S. Shearwave elastography in kidney transplantation: a new diagnostic tool to assess chronic allograft fibrosis / S. Brocchi, C. Sportoletti, C. Serra, M. Zompatori // *ECR*. — 2014. — *Scientific Exhibit. Poster No C-1199*. — DOI: [10.1594/ecr2014/C-1199](https://doi.org/10.1594/ecr2014/C-1199).

4. Yang J.R. Application value of shear wave elastography technique in diagnosis of chronic allograft nephropathy / Jin-Ru Yang, Fei-Qian Wang, Ning Li, Wen-Qian Pan, Hong Ai // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2016. — 9(6). — P. 9449-9454. — www.ijcem.com/files/ijcem0016272.pdf

5. Bota S., Sporea I., Sirlu R. et al. Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography — analysis of a cohort of 1,031 subjects // *Eur. J. Radiol.* — 2014. — 83. — P. 268-272.

6. Zaffanello M. Renal Elasticity Quantification by Acoustic Radiation Force Impulse Applied to the Evaluation of Kidney Diseases: A Review / M. Zaffanello, G. Piacentini, C. Bruno, M. Brugnara, V. Fanos // *Journal of Investigative Medicine*. — 2015 April. — Vol. 63, № 4.

7. Wang L., Xia P., Lv K. et al. Assessment of renal tissue elasticity by acoustic radiation force impulse quantification with histopathological correlation: preliminary experience in chronic kidney disease // *Eur. Radiol.* — 2014. — 24. — P. 1694-1699.

8. Grenier N. Quantitative elastography of renal transplants using supersonic shear imaging: a pilot study / Nicolas Grenier, Séverine Poulain, Sébastien Lepreux, Jean-Luc Gennisson, Benjamin Dal-laudière, Yann Lebras, Eric Bavu & Aude Servais, Vannary Meas-Yedid, Mathieu Piccoli, Thomas Bachelet, Mickaël Tanter, Pierre Merville, Lionel Couzi // *Eur. Radiol.* — 2012. — 22. — P. 2138-2146. — DOI: [10.1007/s00330-012-2471-9](https://doi.org/10.1007/s00330-012-2471-9).

9. Sohn B. Shear wave velocity measurements using acoustic radiation force impulse in young children with normal kidneys versus hydronephrotic kidneys / Beomseok Sohn, Myung-Joon Kim, Sang Won Han, Young Jae Im, Mi-Jung Lee // *Ultrasonography*. — 2014. — 33. — P. 116-121. — <http://dx.doi.org/10.14366/usb.14002>

Получено 01.02.2017 ■

Коментарий специалиста

Иванов Д.Д.,

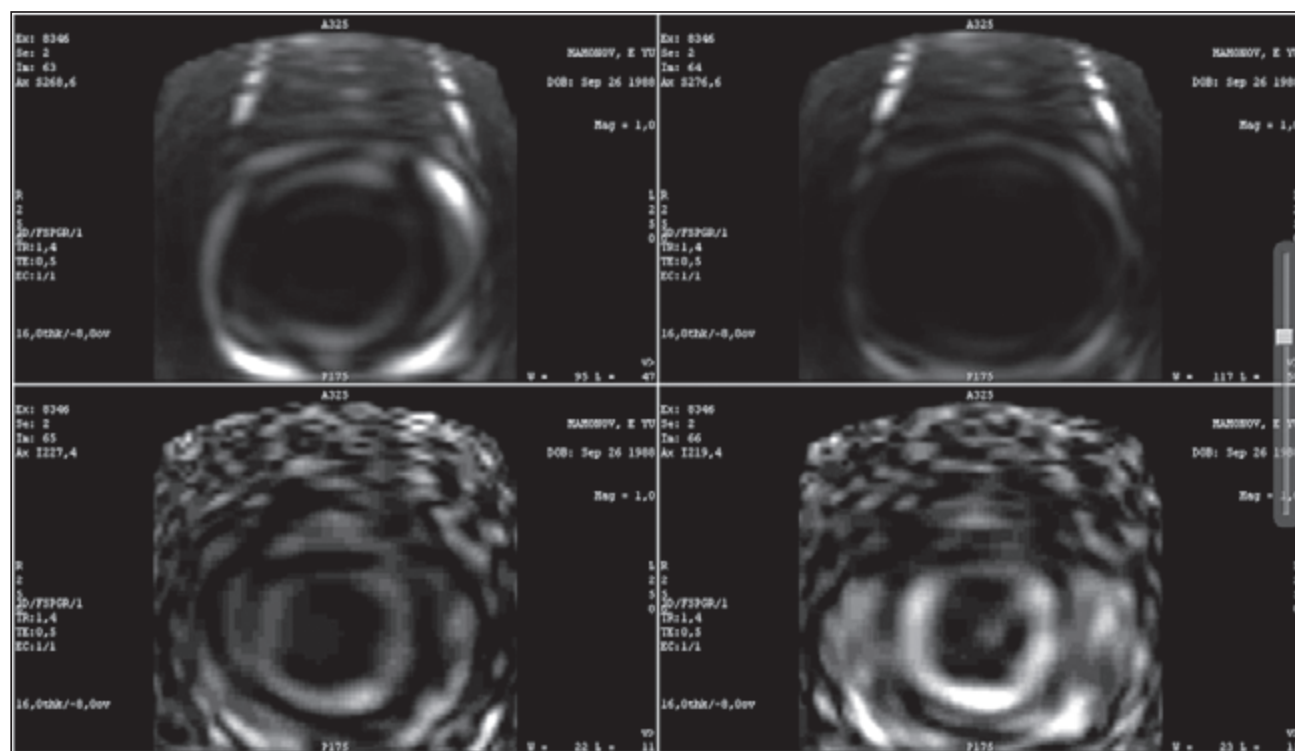
зав. кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика

**Коментарий проф. Иванова Д.Д.
к статье Кориченского А.Н.****«Стеноз почечной артерии трансплантированной почки»**

В представленном клиническом наблюдении экспертное заключение врача УЗ-диагностики потребовалось для подтверждения наличия стеноза почечной артерии и оценки увеличения плотности почечной ткани как возможного прогностического показателя выживаемости трансплантата. Данному исследованию предшествовали:

пульс-терапией метипредом, введением ритуксимаба и иммуноглобулина.

4. После подавления криза отторжения пациенту была прекращена диализная помощь, но сохранялась низкая рСКФ (18–22 мл/мин), возникло предположение о наличии стеноза почечной артерии. Проведение рентгеноконтрастной ангиографии было невозмож-

**Рисунок 1**

1. Развитие острого повреждения почки 3-й стадии непосредственно после трансплантации почки с последующим восстановлением ее функции до рСКФ 60–75 мл/мин.

2. Развитие криза отторжения спустя 6 месяцев после проведенной трансплантации, в связи с чем была выполнена биопсия почки, подтвердившая активное антителоопосредованное отторжение трансплантата.

3. Проведение консультации с проф. Л. Ростангом (Франция), после чего была успешно использована схема подавления отторжения, включавшая в себя плазмаферез 1,5 л № 7, синхронизированный с

ным при такой скорости клубочковой фильтрации ввиду крайне высокого риска развития острого повреждения почек, в связи с чем выполнено доплер-УЗИ с эластографией (см. выше) и бесконтрастное исследование (г. Гомель) (рис. 1), при котором установлено два участка стеноза с сужением более 75%.

17.11.2016 пациенту выполнена баллонная дилатация участков стеноза в Институте хирургии им. акад. А. Шалимова, после которой отмечается стабилизация показателей АД, модифицированного кардосалом, моксогаммой и небилетом в пределах 135–144/85–90 мм рт.ст., рСКФ 30 мл/мин, альбуминурия 80–120 г/л. ■

Комментарий специалиста

Дядык Е.А.,

зав. кафедрой патологической и топографической анатомии НМАПО имени П.Л. Шупика, д.м.н., профессор

Комментарий проф. Дядык Е.А. к статье Кориченского А.Н.

«Стеноз почечной артерии трансплантированной почки»

1. 19.11.2008 г. проведено первое морфологическое исследование почек, № 60999-6101/2008 г.

Заключение: мезангиокапиллярный гломерулонефрит с тенденцией к экстракапиллярному компоненту, с выраженными нарушениями тубулярного эпителия, с депозитами IgG, IgA, в меньшей степени — IgM в базальной мембране и эндотелии капилляров клубочков, в меньшей степени — депозитами в мезангиуме, с депозитами IgG, IgA в эпителии канальцев и в строме между канальцами.

2. 31.10.2014 г. проведено повторное морфологическое исследование почек, № 14CSD18696.

Заключение: мезангиокапиллярный гломерулонефрит с умеренным тубулоинтерстициальным компонентом, признаками хронизации процесса (начальным гломерулосклерозом, атрофией эпителия, очаговым интерстициальным фиброзом), субэндотелиальными депозитами IgG, IgM, в меньшей степени — IgA, C3, мезангиальными депозитами иммуноглобулинов, выраженными депозитами иммуноглобулинов, в меньшей степени — компонента C3 в эпителии канальцев и в строме.

Была проведена оценка лечебного патоморфоза.

При сравнении морфологических изменений первичной и повторной биопсий отмечается нарастание признаков хронизации заболевания — начальный гломерулосклероз, атрофия эпителия канальцев, очаговый интерстициальный фиброз, однако не отмечен экстракапиллярный компонент как показатель активности. Наряду с признаками хронизации имеет место выраженная депозиция иммуноглобулинов, фракции компонента C3 в эпителии канальцев, в строме между канальцами, что является проявлением активных изменений в тубулоинтерстициальном аппарате.

3. 15.08.2016 г. проведено морфологическое исследование почечного трансплантата. В биоптате до 18 клубочков, один гиалинизирован полностью, в двух клубочках — коллапс капиллярных петель (рис. 1); в просвете капсулы Боумена — экссудат (фибрин); в клубочках неравномерная, от слабой до умеренной степени выраженности (в некоторых клубочках), пролиферация мезангиальных клеток, набухание и — в части клубочков —

пролиферация эндотелиальных клеток (рис. 2); часть капиллярных петель неравномерно утолщена (за счет фибриноидных изменений и фибриноидного некроза); в части капиллярных петель (от 25 до 50 %) отмечается расщепление базальных мембран (по типу двойного контура), в части капиллярных петель — склероз; в зоне мезангиума, в просвете капиллярных петель — очаговая инфильтрация моноцитами, реже — полиморфно-ядерными лейкоцитами, очаговое неравномерно выраженное увеличение мезангиального матрикса; в 2 клубочках — фиброклеточные полулуния, в одном занимающее 2/3 периметра, в одном — 1/3; в 6 клубочках — сращения периферических капиллярных петель с эпителием капсулы Боумена практически по всему периметру (рис. 1); неравномерно выраженное утолщение и очаговое расщепление базальной мембраны капсулы Боумена.

В канальцах дистрофические изменения (по типу вакуольной, очаговой баллонной дистрофии), некроз групп клеток, очаги атрофии эпителия канальцев с утолщением и очаговым расщеплением тубулярной базальной мембраны. В эпителии канальцев — моноклеарная, лимфоцитарная инфильтрация (от слабой до умеренно выраженной), в просвете части канальцев встречаются лимфоциты, моноциты. Часть перитубулярных капилляров расширена, в некоторых из них — очаговое утолщение стенки, расщепление базальной мембраны, в части капилляров в просвете лимфоциты, моноциты. В просвете канальцев — гиалиновые цилиндры, слушенные клетки, белковые массы. В строме — отек, очаги начального интерстициального фиброза (рис. 2), в том числе и периваскулярного; очаговые разной распространенности, лимфогистиоцитарные с примесью моноцитов, единичных плазматических клеток перигломерулярные, интертубулярные, периваскулярные инфильтраты. В части сосудов мелкого калибра — утолщение стенки за счет дисмукоидоза, очаговая инфильтрация моноцитами, лимфоцитами, в некоторых сосудах среднего и более крупного калибра — утолщение стенки, отек клеток эндотелия, очаговая инфильтрация моноцитами, очаги фибриноидных изменений, дисмукоидоз в стенке, очаговый эластофиброз, явления спазма, в некоторых сосудах — склероз (рис. 3).

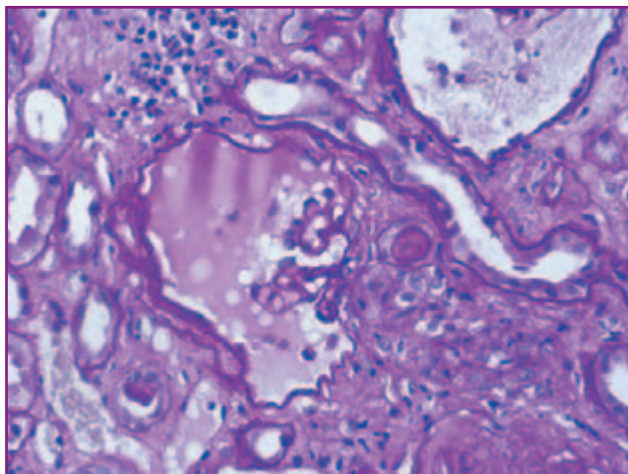


Рисунок 1. Пациент М.: клубочек с коллапсом капиллярных петель, в просвете капсулы Боумена экссудат (фибрин), капиллярные петли неравномерно утолщены и расщеплены базальные мембраны (по типу двойного контура), неравномерно выраженное утолщение и очаговое расщепление базальной мембраны капсулы Боумена, перигломерулярный склероз. PAS-реакция, $\times 400$

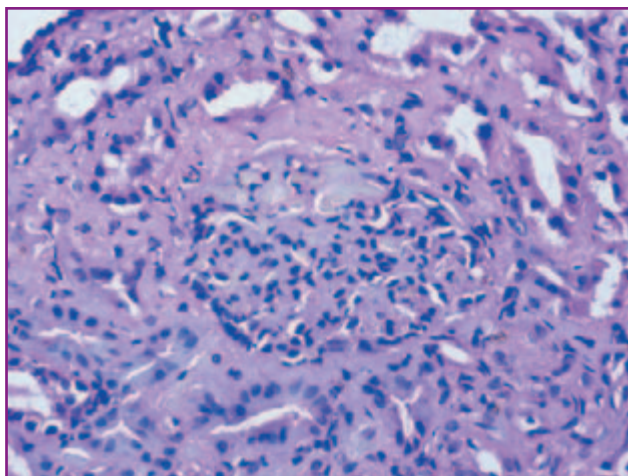


Рисунок 2. Пациент М.: клубочек, в просвете капсулы Боумена экссудат (фибрин), пролиферация мезангиальных клеток умеренной степени выраженности, набухание эндотелиальных клеток, сращения периферических капиллярных петель вдоль всего периметра. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Иммуноморфологическое исследование:

D68: в клубочках единичные макрофаги, макрофаги между канальцами, в некоторых перитубу-

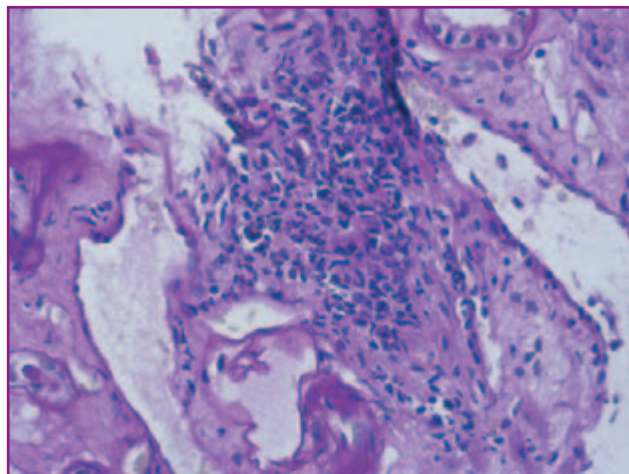


Рисунок 3. Пациент М.: в строме отек, очаги периваскулярного склероза; очаговые лимфогистиоцитарные с примесью моноцитов, единичных плазматических клеток перигломерулярные, интертубулярные, периваскулярные инфильтраты. PAS-реакция, $\times 400$

булярных капиллярах, в клеточных инфильтратах, в интима части сосудов.

C3: в клубочках разного размера гранулярные субэндотелиальные, мезангиальные очаговые депозиты от ++ до ++++, в эндотелии части капиллярных петель депозитов от + до ++, очаговые депозиты в строме между канальцами, в перитубулярных капиллярах депозитов от ++ до ++++, в эпителии канальцев депозиты в виде зернистости до +++.

CD3: в клубочках единичные Т-лимфоциты, много Т-лимфоцитов в клеточных инфильтратах, в эндотелии части сосудов, в эпителии некоторых канальцев — позитивное окрашивание.

CD20: в клубочках нет окраски, от небольшого до умеренного количества В-лимфоцитов в клеточных инфильтратах разной локализации.

Заключение: морфологические и иммуногистохимические данные свидетельствуют в пользу хронического активного антителоопосредованного отторжения трансплантата с проявлениями трансплантационной гломерулопатии, признаками хронического активного Т-клеточноопосредованного отторжения трансплантата, начальным интерстициальным фиброзом и атрофией эпителия канальцев (t2, v1-2, i1, g1, ptc1; ci1, ct2, cg2, mm1, cv1-2, ah1) (Banff Classification, 2007). ■

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У 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



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. Шулика



Компанія LMT

MEDICAEXPO

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DENTALEXPO

МІЖНАРОДНА
СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА

PHARMAEXPO

МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ
ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ
ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

30

25-27
КВІТНЯ
2017

70

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

400

800

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

15000

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 виставках:

+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



Розширюйте професійні горизонти на заходах VI Міжнародного медичного конгресу!

25–27 квітня 2017 року відбудеться найбільш масштабна та актуальна подія у сфері охорони здоров'я України — **VIII Міжнародний медичний форум**. Захід має унікальний формат, що поєднує потужну науково-практичну програму й найбільші в країні спеціалізовані виставки.

Науково-практична програма Форуму реалізується в рамках **VI Міжнародного медичного конгресу¹** (понад 20 напрямів).

Формат Конгресу передбачає проведення як вузькоспеціалізованих, так і міждисциплінарних **конференцій, симпозіумів, круглих столів**. Отже, фахівці можуть максимально ефективно і за короткий час поглибити теоретичні знання, удосконалити навчання та отримати нові професійні вміння і навички.

Також у рамках Конгресу проводять **практичні школи та майстер-класи**, під час яких слухачі мають змогу тестувати сучасне медичне обладнання, отримати консультацію експерта.

Так, за напрямом **«Урологія і нефрологія»** цього року заплановано такі заходи:

— науково-практична конференція «Сучасна концепція патогенезу сечокам'яної хвороби» (**організатор**: ДУ «Інститут урології НАМН України», Асоціація урологів України);

— майстер-класи:

- «Інфекції сечової системи в практиці лікаря»;

- «Лікування артеріальної гіпертензії при хронічній хворобі нирок і цукровому діабеті» (**організатор**: кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика).

Експозиційна частина Форуму буде представлена більше ніж **400 компаніями** — лідерами ринку

охорони здоров'я України та зарубіжжя. Форум на три дні стане майданчиком для презентацій інноваційних технологій для всіх галузей медицини та стоматології. Фахівці зможуть побачити обладнання і техніку в дії, отримати консультації експертів, оцінити переваги пропозицій та вибрати для себе найкращі.

На **Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICAEXPO** та **Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO** відвідувачі можуть ознайомитися із найсучаснішою медичною технікою, лікувальним та діагностичним обладнанням, обладнанням та технологіями для медичної і фізичної реабілітації, спецодягом та засобами індивідуального захисту, витратними матеріалами, медичними виробами одноразового використання, а також лікарськими препаратами, парафармацевтичною продукцією, товарами медичного призначення, лікувальною косметикою тощо.

Вхід на заходи **безкоштовний** за умови попередньої **реєстрації**.

Ознайомитися із програмами заходів
та зареєструватися на них можна на сайті
WWW.MEDFORUM.IN.UA

Чекаємо на вас
25–27 квітня 2017 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза»
(Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б, метро «Нивки»).

Детальна інформація:
тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18,
e-mail: congress@medforum.in.ua

¹ Конгрес вноситься до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2017 році». Слухачі отримують сертифікати, що дають право на отримання відповідної кількості балів для врахування їх при атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської категорії.

Симпозіум № 221 «Кардіоренальний синдром: діагностика й лікування»

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

Рекомендовано: нефрологам, кардіологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся зі статтею **О.О. Мельника «Кардіоренальний синдром: діагностика й лікування»**, що надрукована на с. 10 цього номера журналу.

Питання до симпозіуму № 221 «Кардіоренальний синдром: діагностика й лікування»

1. У якому році був затверджений термін «кардіоренальний синдром»?

- А. 1951 р.
- Б. 1997 р.
- В. 2003 р.
- Г. 2005 р.
- Д. 2008 р.

2. Скільки типів КРС відповідно до класифікації ADQI існує на сьогодні?

- А. 3.
- Б. 4.
- В. 5.
- Г. 6.
- Д. 7.

3. Які біомаркери можуть бути використані для діагностики кардіоренального синдрому 1-го типу?

- А. сTnI.
- Б. сTnT.
- В. h-FABP.
- Г. СК-МВ.
- Д. Усі перераховані.

4. До ниркових специфічних гломерулярних біомаркерів належать:

- А. Альбумін.

- Б. Загальний білок.
- В. Альфа-1-мікроглобулін.
- Г. Цистатин С.
- Д. Усі перераховані.

5. Які з біомаркерів FDA і EMEA включили до списку маркерів ниркового пошкодження, що можна використовувати в протоколах при створенні нових лікарських засобів?

- А. NAG.
- Б. NGAL, KIM-1.
- В. Цистатин С.
- Г. IL-18.

6. Яка межа виявлення високочутливого тропоніну Т (hs-TnT) у сироватці?

- А. 1 пг/мл.
- Б. 2 пг/мл.
- В. 3 пг/мл.
- Г. 20 пг/мл.
- Д. 30 пг/мл.

7. Для кардіомаркера ST-2 величиною cut-off є значення:

- А. 35 нг/мл.
- Б. 40 нг/мл.
- В. 45 нг/мл.

- Г. 50 нг/мл.
- Д. 55 нг/мл.

8. До кардіоренальних біомаркерів належать:

- А. Альбумін.
- Б. Загальний білок.
- В. Креатинін.
- Г. β_2 -мікроглобулін та натрійуретичний пептид С-типу.

9. До проксимальних тубулоспецифічних біомаркерів належать:

- А. KIM-1.
- Б. NGAL.
- В. NAG.
- Г. IL-18.
- Д. Усі перераховані.

10. Ренальний папілярний антиген RPA-1 є нирковим маркером:

- А. Для збірних трубочок.
- Б. Дистальних канальців.
- В. Проксимальних канальців.
- Г. Ниркових клубочків.
- Д. Усе перераховане.

11. Які ускладнення можуть виникнути при застосуванні великих доз петльових діуретиків?

- А. Гіповолемія.
- Б. Електролітний дисбаланс.
- В. Гіперактивізація нейрогормональної системи.
- Г. Феномен гальмування дії діуретика.
- Д. Усі перераховані.

12. Який із лікарських препаратів є рекомбінантним мозковим натрійуретичним пептидом?

- А. Левосимендан.
- Б. Толваптан.
- В. Несиритид.
- Г. Ліксиваптан.
- Д. Мілринон.

13. До яких небажаних побічних ефектів може призвести пригнічення РААС?

- А. Гіпотонія.
- Б. Зниження швидкості клубочкової фільтрації.
- В. Гіперкаліємія.
- Г. Гіпонатріємія.
- Д. Усе перераховане.

14. Які лікарські препарати вимагають корекції дози при нирковій недостатності у зв'язку зі зміною їх фармакокінетики?

- А. Антиагреганти.
- Б. Антикоагулянти.
- В. Алопуринол.
- Г. Дигоксин.
- Д. Усі перераховані.

15. Чи є доцільним застосування діуретиків при розвитку гострого ураження нирок при кардіоренальному синдромі для відновлення діурезу?

- А. Ні.
- Б. Так.
- В. При типі 2.
- Г. При типі 4.
- Д. При типі 5.

Підготував: О.О. Мельник ■

Симпозіум № 222 «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті. Діабетична хвороба нирок — 2017»

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

Рекомендовано: нефрологам, ендокринологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з матеріалом «Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете — 2017 (выдержки из рекомендаций ADA, 2017)», що надрукований на с. 70 цього номеру журналу.

Питання до симпозіуму № 222 «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті. Діабетична хвороба нирок — 2017»

1. Цукровий діабет 2-го типу — це:

А. Прогресуюче зниження секреції інсуліну на тлі інсулінорезистентності.

Б. Наслідок руйнування бета-клітин підшлункової залози, що призводить до абсолютного дефіциту інсуліну.

В. Цукровий діабет другого-третього триместру вагітності.

Г. Моногенно або полігенно успадковане захворювання, індуковане інфекцією.

Д. Діабет не першого і не третього типу.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 2.

2. Критерієм діагностики цукрового діабету є:

А. $A_{1C} \geq 6,5 \%$.

Б. Глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л.

В. 2-годинна глюкоза в плазмі крові $\geq 11,1$ ммоль/л при проведенні перорального тесту на толерантність до глюкози.

Г. Наявність у пацієнтів із класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризу при

випадковому виявленні рівня глюкози в плазмі крові $\geq 11,1$ ммоль/л.

Д. Усі відповіді правильні без переваг одного метода над іншим.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 2.2.

3. Категорії підвищеного ризику розвитку діабету (предіабету):

А. Глюкоза натще 5,6–6,9 ммоль/л.

Б. 2-годинна глюкоза в плазмі крові при проведенні тесту толерантності до глюкози з 75 г глюкози 7,8–11,0 ммоль/л.

В. A_{1C} 5,7–6,4 %.

Г. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 2.3.

4. Цільовими значеннями глікемії є:

А. A_{1C} нижче від 7 %, для окремих пацієнтів — менше від 6,5 %.

Б. A_{1C} нижче від 8 %, для окремих пацієнтів — менше від 7 %.

В. A_{1C} нижче від 6,5 %.

Г. A_{1C} нижче від 8 %.

Д. Індивідуальні значення.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 6.

5. Цільове значення систолічного артеріального тиску в пацієнтів із діабетом і гіпертензією:

А. Менший за 140 мм рт.ст., а для окремих пацієнтів (наприклад, молодих) — менший за 130 мм рт.ст.

Б. Менший за 140 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.

В. Менший за 130 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.

Г. Індивідуально підібрані значення.

Д. Цільові значення на сьогодні остаточно не встановлені.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 9.

6. Цільове значення діастолічного артеріального тиску в пацієнтів із діабетом і гіпертензією:

А. Менший за 90 мм рт.ст., а для окремих пацієнтів (наприклад, молодих) — менший за 80 мм рт.ст.

Б. Менший за 90 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.

В. Менший за 80 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.

Г. Індивідуально підібрані значення.

Д. Цільові значення на сьогодні остаточно не встановлені.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 9.

7. Стартовим препаратом у лікуванні високого артеріального тиску в пацієнтів із цукровим діабетом є:

А. Тіазидний діуретик.

Б. Блокатор кальцієвих каналів.

В. Бета-блокатор.

Г. Симпатолітик.

Д. ІАПФ або БРА.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 9.

8. Необхідність призначення терапії статинами базується:

А. Лише на значенні тригліцеридів.

Б. Лише на віці пацієнта.

В. Лише на рівні ліпопротеїнів високої щільності.

Г. Лише на ступені ризику.

Д. На значеннях тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, віці та ступені ризику.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 9.

9. Для первинної профілактики в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типів і підвищеним серцево-судинним ризиком (10-річний ризик понад 10 %) слід використовувати:

А. Не слід використовувати жодного антитромбоцитарного препарату.

Б. Аспірин у дозі 75–162 мг/добу.

В. Аспірин у дозі 300 мг/добу.

Г. Клопідогрель у дозі 300 мг/добу.

Д. Подвійну терапію аспірином/клопідогрелем.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 9.

10. Для зниження ризику прогресування діабетичної нефропатії першочергово слід:

А. Лише оптимізувати контроль глюкози.

Б. Лише оптимізувати контроль артеріального тиску.

В. Оптимізувати контроль глюкози й контроль артеріального тиску.

Г. Оптимізувати дозу ІАПФ/БРА.

Д. Визначити серцево-судинні ризики.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 10.

11. У всіх пацієнтів із діабетом 1-го типу тривалістю понад 5 років і хворих з моменту встановлення діабету 2-го типу слід визначати:

А. Екскрецію альбуміну/креатиніну сечі й швидкість клубочкової фільтрації принаймні щорічно.

Б. Екскрецію альбуміну/креатиніну сечі й швидкість клубочкової фільтрації принаймні щоквартально.

В. Екскрецію альбуміну/креатиніну сечі й швидкість клубочкової фільтрації принаймні щомісяця.

Г. Розмір нирок за даними ультразвукового дослідження щорічно.

Д. Загальний аналіз крові щомісячно.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 10.

12. У пацієнтів з екскрецією альбуміну із сечею 30 мг/добу і вище ІАПФ або БРА призначається:

А. Незалежно від значень артеріального тиску.

Б. Лише при задокументованій артеріальній гіпертензії.

В. Лише при супутньому зниженні швидкості клубочкової фільтрації.

Г. Лише при одночасному зниженні швидкості клубочкової фільтрації й підвищенні артеріального тиску.

Д. Лише при тривалості діабету понад 5 років.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 10.

13. При призначенні ІАПФ/БРА слід:

- А. Контролювати рівень ліпідів крові.
- Б. Контролювати рівень глікемії.
- В. Регулярно контролювати рівень креатиніну й калію сироватки крові.
- Г. Контролювати рівень еритроцитурії.
- Д. Контролювати рівень лейкоцитурії.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 10.

14. Для людей із діабетичною хворобою нирок рекомендується обмеження дієтичного білка:

- А. До 0,4 г/кг/добу.
- Б. До 0,6 г/кг/добу.
- В. До 0,8 г/кг/добу.
- Г. До 1,0 г/кг/добу.

Д. Не рекомендується таке обмеження взагалі.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 10.

15. Дітям із цукровим діабетом та підвищеною екскрецією альбуміну із сечею (понад 30 мг):

- А. Рекомендується призначення ІАПФ.
- Б. Не рекомендується призначення ІАПФ.
- В. Рекомендується призначення БРА.
- Г. Не рекомендується призначення БРА.
- Д. Рекомендується призначення мембраностабілізаторів.

Правильна відповідь у настановах Американської діабетичної асоціації «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті — 2017», розділ 12.

Підготував: проф. Д. Іванов ■

Симпозіум № 223 «Анемія і хвороба нирок у дітей»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет
Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з матеріалом «Гематологічна настанова. Модуль 6. Неонатологія та педіатрія», що надрукований на с. 87 цього номеру журналу.

Питання до симпозіуму № 223 «Анемія і хвороба нирок у дітей»

1. У дітей із анемією і хронічною хворобою нирок може бути використана терапія:

- А. Еритропоетинстимулюючим агентом.
- Б. Гемотрансфузією.
- В. Фізіологічним розчином.
- Г. Залізом у поєднанні з еритроцитарною масою.
- Д. Усі відповіді правильні.

Правильна відповідь у резюме рекомендацій NGC, 2016.

2. Цільовий рівень гемоглобіну в дітей, як правило, не повинен перевищувати:

- А. 110 г/л.
- Б. 120 г/л.
- В. 130 г/л.
- Г. 140 г/л.
- Д. Усі відповіді правильні залежно від клінічної ситуації.

3. Використання еритропоетинстимулюючого агента при анемії в дітей із хронічною хворобою нирок:

- А. Менш ефективно в тих, хто має абсолютний або функціональний дефіцит заліза.
- Б. Менш ефективно в тих, хто має лише абсолютний дефіцит.
- В. Менш ефективно в тих, хто має функціональний дефіцит.

- Г. Не залежить від дефіциту заліза.
- Д. Усі відповіді неправильні.

4. У терапії анемії в дітей із хронічною хворобою нирок:

- А. Можна використовувати лише еритропоетинстимулюючий агент.
- Б. Завжди можна використовувати лише залізо.
- В. Повинні поєднуватись еритропоетинстимулюючий агент і залізо.
- Г. Можна використовувати залізо у високих дозах як монотерапію.
- Д. Усі відповіді неправильні.

5. Цільовий рівень гемоглобіну для дітей з анемією при хронічній хворобі нирок становить:

- А. 90–110 г/л.
- Б. 100–110 г/л.
- В. 110–120 г/л.
- Г. Понад 140 г/л.
- Д. Усі відповіді неправильні.

6. Цільовий рівень гемоглобіну в дітей з анемією при хронічній хворобі нирок може бути індивідуалізований у таких межах:

- А. Не повинен бути індивідуалізований за межі 110–120 г/л.

- Б. 120–130 г/л.
- В. 130–140 г/л.
- Г. Будь-які значення.
- Д. Усі відповіді неправильні.

7. У дітей віком до 2 років з анемією при хронічній хворобі нирок цільовий рівень гемоглобіну становить:

- А. 80–90 г/л.
- Б. 90–100 г/л.
- В. 95–115 г/л.
- Г. 120–130 г/л.
- Д. Усі відповіді неправильні.

8. Для оцінки дефіциту заліза використовують показники:

- А. Феритину, сатурації трансферину.
- Б. Заліза крові.
- В. Залізов'язувальної властивості крові.

- Г. Лише феритину.
- Д. Лише трансферину.

9. Для корекції дефіциту заліза в дітей використовують:

- А. Лише внутрішньовенні препарати.
- Б. Лише пероральні препарати.
- В. Внутрішньовенні й пероральні препарати заліза залежно від рівня гемоглобіну.
- Г. Сульфур.
- Д. Усі відповіді неправильні.

10. При анемії в дітей із хронічною хворобою нирок рівень гемоглобіну контролюється:

- А. Залежно від рівня гемоглобіну.
- Б. Щомісяця.
- В. Щотижня.
- Г. Кожні 10 діб.
- Д. Усі відповіді неправильні.

Підготував проф. Д. Іванов ■

Пам'ятка для пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням

У першу чергу слід усвідомити, що ожиріння — це хронічне захворювання, яке обов'язково треба лікувати!

Ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м²) і надлишкова маса тіла (ІМТ від 25 до 29,9 кг/м²) зустрічаються у 20–60 % населення розвинених країн. Більше ніж половина людей у світі віком старше від 45 років мають надлишкову вагу. Ожиріння може бути в будь-якому віці.

Причини ожиріння можуть бути різними, але основною ланкою розвитку ожиріння завжди залишається позитивний енергетичний баланс — ситуація, коли протягом тривалого часу надходження енергії в організм перевищує витрати. Енергія, що надходить в організм, дорівнює калорійності споживаної їжі й напоїв. Витрата енергії складається з швидкості основного обміну, посилення термогенезу після прийому їжі й довольної рухової активності.

Провідними причинами ожиріння є надмірна калорійність у цілому, споживання їжі з великим вмістом жиру й малорухливий спосіб життя. Провідний механізм ожиріння в більшості випадків — це переїдання. Надмірна вага може бути й при невисокій добовій калорійності споживаної їжі, але це буде означати лише те, що витрата енергії в даного пацієнта ще менше, ніж споживання.

У 60 % осіб із надлишковою масою тіла переїдання — наслідок реакції на стрес або конфліктну ситуацію.

Надлишкова маса тіла й ожиріння призводять до розвитку інших захворювань: цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії, порушення жирового обміну, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, синдрому апное уві сні (зупинка дихання), багатьох видів злоякісних новоутворень, хвороб опорно-рухового апарату та ін.

Ожиріння треба лікувати! Лікування, у тому числі дієтотерапія, проводиться довго, довічно й безперервно! Проведення курсового лікування неприпустиме, так само як і при цукровому діабеті та артеріальній гіпертензії. Проведення курсових заходів і припинення лікування «після курсу» (включаючи дієтотерапію й фізичну активність) призведе до рецидиву ожиріння, і кілька ледве скинутих кілограмів повернуться знову, іноді з надлишком.

Цілі лікування — зниження надлишкової маси тіла й стійке утримання нової зниженої ваги (раніше вважалося, що необхідна нормалізація маси тіла). Навіть невелике зниження маси тіла чинить пози-

тивний вплив на стан здоров'я та сприяє зменшенню числа ускладнень.

Зниження ваги на 10 % супроводжується:

— зменшенням загальної смертності на 20 %;

— зменшенням смертності, обумовленої цукровим діабетом, на 30 %;

— зменшенням смертності від онкологічних захворювань на 40 %;

— зниженням рівня глюкози в крові натще при цукровому діабеті 2-го типу на 50 %.

Необхідно із самого початку ставити реалістичні цілі щодо зниження ваги. Пам'ятайте! Схуднення — процес тривалий. Занадто швидке зниження ваги небезпечно для здоров'я. Досягнення ідеальної ваги — завдання нереальне й непотрібне. Зниження маси тіла на 5–10 % від початкової вже призводить до значного зменшення ризику для здоров'я.

Саме такий показник зниження ваги — приблизно 5–10 % від вихідного — і повинен бути Вашою метою в перші 6–12 місяців. При цьому темп зниження маси тіла повинен бути досить помірним — не більше від 0,5 кг на тиждень, а для осіб із різко вираженим ожирінням — не більше від 1 кг на тиждень, що зменшує ймовірність повторного рикошетного збільшення ваги.

«Мертва точка» — період, коли, незважаючи на найретельніше дотримання дієтичних та інших рекомендацій, маса тіла тимчасово припиняє знижуватися. Це явище обумовлене зниженням швидкості основного обміну, що виникає при обмеженні калорійності харчування, — організм прагне зберегти накопичені жирові запаси, компенсаторно зменшуючи витрати енергії. Якщо Ви продовжите дотримуватись усіх рекомендацій, «мертву точку» вдасться успішно минути, особливе значення при цьому має регулярне фізичне навантаження малої й середньої інтенсивності.

Принципи раціонального харчування в лікуванні ожиріння:

1. Лікування ожиріння — довічне, дієтотерапія повинна проводитися тривало, довічно й безперервно!

2. Дієта повинна бути такою, щоб пацієнт міг дотримуватися нового стереотипу харчування упродовж практично всього життя.

3. Основа терапії будь-якої форми ожиріння — тривале скорочення споживання енергії (калорій із їжею) — гіпокалорійна дієта.

4. Обмеження добової калорійності не повинно бути різким і не має призводити до погіршення самопочуття або зниження працездатності пацієнта.

5. Необхідне помірно індивідуально розраховане обмеження добової калорійності за формулами, запропонованими ВООЗ. Такої добової калорійності можна дотримуватися стільки, скільки необхідно, без погіршення самопочуття й загального стану здоров'я.

6. Крім гіпокалорійної дієти необхідна якісна перестройка структури харчування: слід максимально обмежити споживання жирів і алкоголю.

Зміна структури харчування

У першу чергу необхідно зменшити споживання найбільш висококалорійного компонента їжі — жирів. На них має припадати не більше ніж 25–30 % добового калоражу.

Більшу частину жирів їжі становлять не явні (масло, сало, маргарин, майонез), а «приховані» жири (тригліцериди), присутні в молочних і м'ясних продуктах, кондитерських виробках тощо.

Харчування з великим вмістом жиру викликає більш виражене збільшення маси тіла, ніж високоуглеводне харчування з тією ж сумарною калорійністю: чоловіки, які отримували харчування з надмірною кількістю жиру, що на 150 % перевищує їх енергетичну потребу, збільшували вагу більше, ніж чоловіки, які одержували таку ж кількість калорій, але за рахунок вуглеводів. При вживанні багатої жирами їжі насичення настає пізніше, отже, пацієнт у результаті переїдає за кількістю калорій. Жири мають більшу здатність депонуватися в організмі, ніж білки й вуглеводи, причому величина жирових депо практично не обмежена.

Включення в харчування великої кількості продуктів, багатих складними вуглеводами (страв із круп, хлібних злаків, бобових) і рослинними во-

локнами (овочів), допомагає впоратися з голодом і полегшує дотримання дієти. Кожен прийом їжі рекомендується починати з овочевого салату без заправки.

Бажані ведення й аналіз щоденника харчування як мінімум протягом 2 тижнів поспіль і підрахунок з'їдених калорій. Влаштовуйте розвантажувальні дні як компенсацію за попереднє переїдання.

За 30 хвилин до їжі випивайте 1 стакан води, їжте фрукти та овочі — все це знижує апетит.

Їжте повільно: після кожного шматка кладіть вилку, за 4–5 хвилин до кінця їди зробіть перерву.

Знайте! Один повний обід краще від 2–3 чаювань із бутербродами.

Паралельно зі зміною харчових звичок повинні проводитися заходи, спрямовані на посилення витрат енергії, тобто підвищення рухової активності.

Пам'ятайте! Схуднення — процес тривалий. Прагнення до ідеальної ваги в осіб зі схильністю до ожиріння не виправдане. Набагато важливіше підтримувати стабільність ваги після її зменшення до індивідуально прийняттого рівня. Зниження маси тіла на 5–10 % від вихідного вже призводить до значного зниження ризику для здоров'я.

Слід пам'ятати:

1. Зниження ваги на 5–10 % від вихідного рівня повинно бути Вашою метою протягом 6–12 місяців.
2. Реальна досяжна мета — зниження ваги на 5–10 % від початкової за півроку.
3. Зміна харчових звичок і способу життя — основна віха на шляху до схуднення.
4. Схуднути можна, тільки змінивши свої звички й ставлення до їжі.

Ваше бажання добитися результату й щоденна праця — запорука успіху на шляху схуднення.

Підготував проф. О.М. Корж ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://kidneys.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 «і» українською літерою «ї», 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 (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 англomовному 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://kidneys.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://kidneys.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 англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advegorplagiatius. 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

(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

НЕФРОЛОГИЯ		
Н04047	Анемия при хронической болезни почек: руководство / Давыдкин И.Л., Шутов А.М., Ромашева Е.П. и др. — 64 с.	107,00
Н04039	Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с.	317,00
Н04035	Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с.	335,00
Н04024	Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В.Шатохина. — 288 с.	168,00
Н04056	Діагностика та лікування хвороб нирок / Свінціцький А.С., Мойсеєнко М.Д. — 404 с.	120,00
Н04045	Клинический диализ / Ахмад Сугейл. — 304 с.	706,00
Н04027	Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с.	110,00
Н04042	Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с.	261,00
Н04053	Мочекаменная болезнь. Руководство для врачей / И.С.Колпаков. — 368 с.	387,00
Н04026	Нефрология и урология: Учеб.пособие / А.С. Чиж, В.С. Пилотович, В.Г. Колб. — 464 с.	49,00
Н04037	Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с.	446,00
Н04018	Нефрология: главные аспекты. - 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с.	35,00
Н04030	Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с.	142,00
Н04043	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Иванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	252,00
Н04051	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-тє вид., переробл.), м'який переплет / Иванов Д.Д., Корж О.М. — 460 с.	200,00
Н04052	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-тє вид., переробл.), твердий переплет / Иванов Д.Д., Корж О.М. — 464 с.	280,00
Н04054	Нефрологія. Національний підручник / Иванов Д.Д., Пиріг Л.А. — 315 с.	320,00
Н04012	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	189,00
Н04008	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	193,00
Н04005	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык. — 176 с.	111,00
Н04006	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	125,00
Н04049	Почечная недостаточность и заместительная терапия / Блэйкли С.	705,00
Н04040	Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядька, Е.А. Дядык. — 600 с.	200,00
Н04055	Судинна патологія нирок / Багрій М.М. — 456 с.	500,00
ТЕРАПИЯ, СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА		
T01193	The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение: руководство / Под ред. М.Х. Бирса. — 3744 с.	2376,00
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 322 с.	150,00

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

T01265	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. і др. — 528 с.	150,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	80,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	80,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	100,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки - ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С.Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев. — 128 с.	32,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01210	Атлас клинической медицины. Внешние признаки болезней: руководство / Томилов А.Ф. — 176 с.	702,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01199	Боли в животе / Ивашкин В.Т. — 112 с.	238,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01017	Внутренние болезни (4-е изд.) / Под ред. С.И. Рябова.	289,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01064	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 6. Эндокринные болезни и нарушения обмена веществ / Т.Р. Харрисон. — 415 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00
T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00
T01040	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	668,00
T01201	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	454,00
T01055	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 1 (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 672 с.	429,00
T01056	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 2 (2-е изд., испр. и доп.) (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 592 с.	429,00
T01194	Восстановительная медицина: учебник / Епифанов В.А. — 304 с.	335,00
T01133	Госпитальная терапия. Курс лекций: учебное пособие / Люсов В.А., Байкова О.А., Евсиков Е.М. и др. — 480 с.	459,00
T01080	Депрессии и неврозы в общемедицинской практике. Клиника. Диагностика. Лечение. Клинические случаи. / М.Б. Никишова. — 136 с.	62,00
T01263	Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / Поворознюк В.В. — 261 с.	65,00
T01246	Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / Поворознюк В.В. — 261 с.	65,00
T01140	Диагностика болезней внутренних органов: Т.4. Диагностика болезней системы крови / А.Н. Окороков. — 504 с.	140,00
T01142	Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окороков. — 456 с.	104,00
T01143	Диагностика болезней внутренних органов: Т.7. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окороков. — 404 с.	104,00
T01144	Диагностика болезней внутренних органов: Т.8. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окороков. — 418 с.	104,00
T01145	Диагностика болезней внутренних органов: Т.9. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окороков. — 416 с.	104,00

T01050	Дифференциальная диагностика при болях в грудной клетке / Н.А. Черкасова. — 48 с.	41,00
T01166	Діуретики: класифікація, фармакодинаміка та фармакокінетика, тактика застосування (навчальний посібник) / В.О. Бобров, І.В. Давидова. — 100 с.	30,00
T01178	Догляд за хворими: Практика: Підручник для мед. ВНЗ IV рів. акред. Затверджено МОН і МОЗ / Ковальова О.М. та ін. — 456 с.	192,00
T01208	Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты / М.Б.Щербинина. — 224 с.	60,00
T01216	Збірник тестів з професійних хвороб (блакит.) / Ткачшин В.С. — 131 с.	100,00
T01060	Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. — 240 с.	135,00
T01027	Избранные лекции по семейной медицине. — 736 с.	240,00
T01228	Интенсивное лечение взрослых пациентов / З.Рыбицкий. — 644 с.	290,00
T01105	Инфекции, передающиеся половым путем, в общей врачебной практике / О.Ю. Кузнецова. — 126 с.	36,00
T01031	История болезни в терапевтическом стационаре. Методические рекомендации. Гриф УМО / Г.Н. Голухов. — 64 с.	34,00
T01172	Клинический диагноз: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 224 с.	358,00
T01176	Клиническое исследование ЭЛИЗА / Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др. — 64 с.	50,00
T01164	Клінічна гепатологія: Навчальний посібник / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. — 424 с.	100,00
T01177	Клінічне дослідження ЕЛІЗА / Г.Д. Радченко, К.В. Міхеева, Ю.М. Сіренко. — 64 с.	50,00
T01266	Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці / Катеренчук І.П. — 223 с.	170,00
T01086	Конспект терапевта. Часть 1. Антимикробная терапия / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 112 с.	35,00
T01197	Краткое пособие к клиническому исследованию больного / М.С.Сокол. — 80 с.	28,00
T01146	Лекарственные средства в практике врача (2-е изд., перераб. и допол.) / В.Ю. Мартов, А.Н. Окороков. — 994 с.	549,00
T01147	Лечение болезней внутренних органов: Т.1. Лечение болезней органов дыхания. Лечение болезней органов пищеварения (2-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. Окороков. — 548 с.	104,00
T01158	Медицинская реабилитация. Книга 1 / Боголюбов В.М.	169,00
T01160	Медицинская реабилитация. Книга 3 / Боголюбов В.М.	169,00
T01012	Медсестринство в сімейній медицині / За редакцією професора Є.Х. Заремби. — 214 с.	80,00
T01003	Метаболитотропные препараты. / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н.А. Волошин, Н.А. Горчакова, Л.И. Кучерено. — 304 с.	55,00
T01244	Миастения и врожденные миастенические синдромы / Б.В.Агафонов. — 224 с.	290,00
T01206	Миастения и миастенические синдромы: руководство / Санадзе А.Г. — 256 с.	343,00
T01219	Непосредственное исследование больного / Гребенев А.Л. — 176 с.	112,00
T01106	Непосредственное исследование больного в клинике внутренних болезней. Система органов дыхания. Часть 1 / В.И. Алекса, А.И. Шатихин. — 192 с.	86,00
T01070	Общая врачебная практика по Джону Нобелю / Под ред. Дж. Нобеля.	1546,00
T01221	Общая врачебная практика: руководство. В 2 томах. Том 1 / Под ред. И.Н.Денисова. — 976 с.	1320,00
T01242	Організаційні основи загальної практики - сімейної медицини / Г.С.Черешнюк, Л.В.Черешнюк. — 144 с.	70,00
T01121	Основи внутрішньої медицини. Том 1. Підручник для студентів / А.Г. Передерій, С.М. Ткач. — 640 с.	243,00
T01120	Основи внутрішньої медицини. Том 2. Підручник для студентів / А.Г. Передерій, С.М. Ткач. — 784 с.	259,00
T01001	Особенности цитологических і гематологических показателей та їх корекція в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС / Л.П.Кіндзельський. — 94 с.	25,00
T01052	Отечный синдром: клиническая картина, дифференциальная диагностика, лечение / Г.Ю. Сувова. — 224 с.	117,00
T01156	Патология внутренних органов и беременность: Учебное пособие для врачей-терапевтов и врачей общей практики / Под ред. Б.А. Реброва. — 324 с.	120,00
T01032	Патология внутренних органов при травме в терапевтической клинике / А.Ф. Шепеленко. — 336 с.	129,00
T01107	Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. А.М. Никифорова. — 304 с.	100,00
T01189	Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения: монография / С.М. Черенько. — 148 с.	148,00
T01192	Перечитывая С.П. Боткина. Избранные лекции по внутренним болезням / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 96 с.	149,00
T01006	Питання експериментальної та клінічної медицини / Збірник статей, випуск 12, том 1. — 340 с.	30,00
T01007	Питання експериментальної та клінічної медицини / Збірник статей, випуск 12, том 2. — 318 с.	30,00

T01204	Питання експериментальної та клінічної медицини / Збірник статей, випуск 16, том 1. — 316 с.	30,00
T01058	Поликлиническая терапия: учебник для вузов / Г.И. Сторожаков, И.И. Чукаева, А.А. Александров. — 640 с.	679,00
T01033	Практическое руководство по пропедевтике внутренних болезней. Гриф УМО / С.Н. Шуленин. — 256 с.	99,00
T01115	Проблема боли в общеврачебной практике (учебно-методическое пособие для семейных врачей) / Г.И. Лысенко, В.И. Ткаченко. — 196 с.	32,00
T01048	Пропедевтика внутренних болезней (2-е изд.) (Мягк. обл.) / В.Т. Ивашкин.	90,00
T01049	Пропедевтика внутренних болезней (2-е изд.) (Тв. обл.) / В.Т. Ивашкин.	97,00
T01236	Пропедевтика внутренних болезней. Гастроэнтерология: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 160 с.	265,00
T01238	Пропедевтика внутренних болезней. Нефрология : учеб. пособие / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина. — 184 с.	504,00
T01239	Пропедевтика внутренних болезней. Пульмонология: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 176 с.	398,00
T01059	Пропедевтика внутренних болезней: учебник (2-е изд., доп. и перераб.) (книга + CD-диск) / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев. — 848 с.	1134,00
T01191	Противомикробная терапия в клинической практике терапевта / Бокарев И.Н.	161,00
T01184	Професійні хвороби. Навчальний посібник для ВМНЗ IV р.а.: Рекомендовано ЦМК МОЗ / Маленький В.П. — 336 с.	43,00
T01214	Професійні хвороби. Підручник для студ. IV рівня акред. / Ткачишин В.С. — 895 с.	400,00
T01135	Профессиональные болезни: учебник (книга + CD-диск) / Косарев В.В., Бабанов С.А. — 368 с.	443,00
T01020	Психологическая диагностика в практике врача / И.Ф. Дьяконов, Б.В. Овчинников.	69,00
T01023	Психосоматические расстройства в практике терапевта / В.И. Симаненков.	185,00
T01061	Рациональная антимикробная фармакотерапия. Compendium / Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — 284 с.	235,00
T01002	Рекомендации по артериальной гипертензии (Спецвыпуск НМИФ «Артериальная гипертензия №229», декабрь 2007 г.). — 64 с.	35,00
T01034	Руководство к практическим занятиям по военно-полевой терапии / А.Ф. Шепеленко. — 272 с.	172,00
T01151	Руководство по лечению внутренних болезней: Т.1. Лечение болезней органов дыхания (3-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. Окорочков. — 372 с.	308,00
T01152	Руководство по лечению внутренних болезней: Т.2. Лечение болезней органов пищеварения. Лечение болезней пищевода, желудка, кишечника (3-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. Окорочков. — 416 с.	308,00
T01153	Руководство по лечению внутренних болезней: Т.3. Лечение болезней печени, желчных путей, поджелудочной железы (3-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. Окорочков. — 336 с.	416,00
T01200	Руководство по перемещению пациентов / Скоромец А.А. — 313 с.	106,00
T01037	Руководство по подготовке к зачету и экзамену по пропедевтике внутренних болезней / С.Н. Шуленин. — 96 с.	51,00
T01038	Руководство по семейной медицине / И.В. Дуда. — 584 с.	218,00
T01083	Секреты клинической диагностики / С. Манджони. — 608 с.	460,00
T01018	Синдром метеоризма в терапевтической практике / Ю.П. Успенский.	43,00
T01019	Синдромная патология, дифференциальная диагностика и фармакотерапия / А.Н. Нагнибеда.	117,00
T01109	Синдромный диагноз в клинике внутренних болезней / Н.Н. Крюков. — 104 с.	56,00
T01222	Системные васкулиты в современной клинической практике / А.И. Дядык, Л.С. Холопов. — 248 с.	110,00
T01015	Сімейна медицина. Енциклопедія у п'яти томах: том 2 / Барнет О.Ю., Беш Л.В., Голик Р.Г. — 736 с.	180,00
T01262	Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, нейрометаболическая терапия / Маньковский Н.Б. — 72 с.	25,00
T01233	Справочник врача семейной медицины / В.М. Мавродий. — 640 с.	150,00
T01249	Справочник врача семейной медицины. Стандарты диагностики и лечения инфекционных и паразитарных заболеваний / Ершова И.Б., Бодня, Е.И. Мочалова, А.А. Бодня И.П. — 440 с.	150,00
T01212	Справочник по гепатологии / Под ред. Н.А. Мухина. Ред.-сост. Абдурахманов Д.Т. — 416 с.	196,00
T01111	Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней (5-е изд.) / Б.И. Шулуто, С.В. Макаренко. — 704 с.	314,00
T01243	Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії (16-те вид., доп. і перероб.) / За ред. Ю.М. Мостового. — 680 с.	230,00

**Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД
на сайте: www.bookvamed.com.ua**



ЖУРНАЛ «ПОЧКИ»

БЛАНК ЗАКАЗА И СЧЕТ-ФАКТУРА

Постачальник ФОП Заславський О.Ю.
ІНН 2425700491, тел. +38 (044) 223-27-42
Р/р 26005210142568 в АТ «ПРОКРЕДИТ БАНК», м. Київ
МФО 320984
Є платником єдиного податку 3-ї групи за ставкою 5 %
Адреса: 04107, м. Київ, а/с № 74

Одержувач _____

Адреса:
тел.:

Рахунок-фактура № 0000 _____
від «___» _____ р.

Замовлення Без замовлення

№	НАЙМЕНУВАННЯ	ОБ'ЄМ	СУМА БЕЗ ПДВ
1	Журнал «Почки»	4 номера	280,00
		Без ПДВ	0,00
		Всього:	280,00



Виписав (ла):

Заславський О.Ю.

По вопросам подписки и оформлению счетов обращайтесь: тел./факс +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26. E-mail: info@mif-ua.com

КАЖДЫЙ ПОДПИСЧИК ПЕЧАТНОЙ ВЕРСИИ ЖУРНАЛА НА 2017 ГОД ПОЛУЧАЕТ В ПОДАРОК:

- книгу «Нефрологія. Національний підручник»,
под редакцією Пирого Л.А, Иванова Д.Д.
- сертификат магазина «Буквамед»
с 7% скидкой

Мы рады видеть Вас
среди подписчиков
Издательского дома «Заславский»
в 2017 году.

Надеемся, что все наши издания,
которые Вы получите,
будут Вам полезны и интересны.

Ждем Вас!

Пишите нам:
Заславский А.Ю.,
а/я № 74, г. Киев, Украина, 04107.



