

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ПОЧКИ

## НИРКИ KIDNEYS

**ЗАСЛАВСКИЙ**  
Издательский дом

## Том 6, № 3, 2017



*Познай себя – прими мир*

---

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика

---

# Почки

## Флагман нефрологии

# Нирки

## Флагман нефрології

# Kidneys

## The leadership of nephrology

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

### Том 6, № 3, 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, General Impact Factor, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), «Наукова періодика України», Open Academic Journals Index (OAJI), Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 6, № 3, 2017

DOI: 10.22141/2307-1257.6.3.2017

p-ISSN 2307-1257

e-ISSN 2307-1265

Передплатний індекс 68277



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

Шеф-редактор  
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.  
Купріненко 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  
selezneva@mif-ua.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 13.09.2017 р., протокол № 9

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,06.  
Зам. 2017-kidneys-21. 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»)  
<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 «РІДЖИ»  
Вул. Старокиївська, 26а, м. Київ, 04116  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 3790 від 26.05.2010

Головний редактор

Іванов Д.Д.

## Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)  
Дядик О.І. (Донецьк)  
Жарінов О.Й. (Київ)  
Корж О.М. (Харків)  
Маньковський Б.М. (Київ)  
Мінцер О.П. (Київ)  
Нетяженко В.З. (Київ)  
Одинець Ю.В. (Харків)  
Пасечніков С.П. (Київ)

## Редакційна рада

Антипкін Ю.Г. (Київ)  
Возіанов С.О. (Київ)  
Вороненко Ю.В. (Київ)  
Коваленко В.М. (Київ)  
Никоненко О.С. (Запоріжжя)  
Тронько М.Д. (Київ)  
Пиріг Л.А. (Київ)  
Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)  
Rostaing L. (Франція)  
Tsakiris D. (Греція)  
Unger C. (Німеччина)

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

© НМАПО імені П.Л. Шупика, 2017  
© Іванов Д.Д., 2017  
© Заславський О.Ю., 2017

## Pochki

Kidneys

Specialized Reviewed  
Practical Scientific Journal

**Volume 6, № 3, 2017**

DOI: 10.22141/2307-1257.6.3.2017

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  
selezneva@mif-ua.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 Medi-  
cal Academy of Postgraduate Education dated 13/09/2017,  
Protocol № 9

Folio 60x84/8. Printer's sheet 9,06.  
Order 2017-kidneys-21. 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)  
<http://kidneys.zaslavsky.com.ua>

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

Print: Ridzhi Ltd.  
Starokyivska str., 26a, Kyiv, 04116  
Publishing entity certificate  
ДК N 3790 dated 26/05/2010

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 редактора ..... 131

### Запрошені статті

*Мельник А.А.*

Белок Klotho и фактор роста фибробластов FGF23 как маркеры хронической болезни почек ..... 132

### Тема номеру

*Вороненко Ю.В., Мінцер О.П., Иванов Д.Д.*

Комп'ютерний іспит та клінічне мислення: сучасний підхід до оцінки знань лікаря ..... 139

### Оригінальні статті

*Закордонець В.П., Зограб'ян Р.О., Вороняк О.С., Кубашко А.В., Баран В.Є.*

Особенности stanu імунної системи в потенційних реципієнтів ниркового трансплантата дитячого віку ..... 144

### Настанови

KDIGO 2017. Доповнення Керівництва з клінічної практики з діагностики, визначення, запобігання та лікування хронічної хвороби нирок із мінеральними та кістковими розладами (ХХН-МКР) ..... 149

### Погляд на проблему

*Іванов Д.Д., Савицька Л.М., Бабенко З.В.*

Гіперурикемія і прогноз хронічної хвороби нирок ..... 155

### На допомогу практикуючому лікарю

*Домбровский Я.А., Иванова М.Д., Иванов Д.Д.*

Медикаментозная коррекция нарушений фосфатно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек и минерально-костной болезнью ..... 160

## Contents

### Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief ..... 131

### Guest Articles

*A.A. Melnik*

Protein Klotho and FGF23 fibroblasts growth factor as markers of chronic renal disease ..... 132

### Cover Story

*Yu.V. Voronenko, O.P. Mintzer, D.D. Ivanov*

Computer-based exam and clinical thinking: a modern assessment of doctor's knowledge ... 139

### Original Articles

*V.P. Zakordonets, R.O. Zograbian, O.S. Voroniak, A.V. Kubashko, V.Ye. Baran*

Immune system features in pediatric candidates for kidney transplantation ..... 144

### Guidelines

KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) ..... 149

### Looking at the Problem

*D.D. Ivanov, L.M. Savitska, Z.V. Babaenko*

Hyperuricemia and prognosis in chronic kidney disease ..... 155

### To Help the Practitioner

*Y.O. Dombrovsky, M.D. Ivanova, D.D. Ivanov*

Drug treatment of phosphate-calcium metabolism disorders in patients with chronic kidney disease and mineral and bone disorder ..... 160

**Клінічне спостереження****Clinical Observation**

Гудим О.В., Басовська Т.С., Михальська Л.В.,  
Головач І.Ю., Кіндракевич О.В.

O.V. Gudym, T.S. Basovska, L.V. Mykhalska,  
I.Yu. Golovach, O.V. Kindrakevych

Гострий подагричний артрит  
і швидкопрогресуюча ниркова  
недостатність як маніфестація множинної  
мієломи: опис клінічного випадка ..... 165  
Коментар спеціаліста..... 170

Acute gouty arthritis and rapidly  
progressive renal failure as manifestation  
of multiple myeloma:  
clinical case description ..... 165  
Expert's Comment ..... 170



## Уважаемые коллеги!

Сегодня в гостях Артур Шопенгауэр: «В сущности, только собственные основные мысли имеют истинность и жизнь, потому что собственно только их понимаешь вполне и надлежащим образом. Чужие, вычитанные мысли суть остатки чужой трапезы, сброшенные одежды чужого гостя».

И вот слоган номера: «*Познай себя — прими мир*».

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



УДК 616.61-036.1-006.327:612.398

DOI: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109027

Мельник А.А.

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

## Белок Klotho и фактор роста фибробластов FGF23 как маркеры хронической болезни почек

For cite: Pochki. 2017;6:132-8. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109027

**Резюме.** Хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной проблемой общественного здравоохранения в мире. Исследования ученых направлены на поиски новых биомаркеров ХБП. Такими биомаркерами являются растворимый белок  $\alpha$ -Klotho и фактор роста фибробластов FGF23. Показано, что экспрессия белка Klotho уменьшается параллельно с прогрессированием ХБП и достигает низких или неопределяемых значений в терминальной стадии заболевания почек. В отличие от Klotho фактор роста фибробластов FGF23 повышается на ранних стадиях ХБП и служит предиктором неблагоприятного клинического исхода. Уровни белка Klotho и FGF23 являются ранними, чувствительными и специфичными биомаркерами при ХБП и имеют диагностическую ценность для прогнозирования осложнений при заболевании почек.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; белок  $\alpha$ -Klotho; фактор роста фибробластов FGF23; метод ELISA

Неинфекционные заболевания, к которым относится хроническая болезнь почек (ХБП), являются наиболее распространенными причинами заболеваемости и преждевременной смерти. ХБП считается глобальной проблемой общественного здравоохранения в мире. Широкая распространенность ХБП среди населения (более 10 %) приводит к утрате трудоспособности, сердечно-сосудистым осложнениям и смертности из-за развития терминальной почечной недостаточности [1, 2]. В последние годы внимание исследователей привлечено к новым биомаркерам ХБП. Этими маркерами являются белок Klotho и фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor — FGF23), которые принимают участие в метаболизме фосфата, кальция и витамина D при ХБП.

### Белок Klotho

Ген белка Klotho был идентифицирован Kuro-o и др. [3] в 1997 г. при изучении трансгенных мышей, экспрессирующих натрий-протонный обменник. Японскими исследователями случайно был поврежден локус соседнего гена, и мыши (Klotho  $-/-$ ) показали поразительный феномен, напоминающий

старение человека, что проявлялось замедлением роста, гипогонадизмом, атрофией кожи, тимуса, кальцификацией сосудов и мягких тканей, остеопорозом, легочной эмфиземой и короткой продолжительностью жизни. Наоборот, избыточная экспрессия Klotho у мышей приводила к увеличению продолжительности жизни. Поэтому Klotho считается антивозрастным геном [4] (рис. 1).

Название гена Klotho происходит от греческой богини Клото (дочери Зевса). В греческой мифологии богини Клото, Лахесис и Атропос, контролируют нить жизни, определяют, какой будет длительность жизни каждого смертного. При этом они соответственно пряли, измеряли и обрезали нити жизни. Белок Klotho имеет молекулярный вес  $\sim 130$  кДа и состоит из 1014 аминокислот, имеет сигнальную последовательность на N-конце и трансмембранный домен с коротким цитоплазматическим доменом на C-конце. Внеклеточный домен Klotho состоит из 2 внутренних повторов (KL1 and KL2) гомологичных последовательностей  $\beta$ -глюкозидазы [5] (рис. 2).

В геноме млекопитающих идентифицировали 3 члена семейства Klotho, являющихся трансмембранными белками различной длины (рис. 3). Рас-

творимые формы  $\alpha$ -Klotho могут быть получены протеолитическим расщеплением трансмембранной формы  $\beta$ -секретазы.

Белок Klotho экспрессируется во многих тканях, но особенно в больших количествах в почках. Выраженная экспрессия Klotho обнаружена в дистальных и проксимальных канальцах почек, а также в эпителиальных клетках паращитовидных желез [6]. Мембранная форма является корцептором для FGF23, индуцирует отрицательный фосфатный баланс путем стимулирования экскреции почечного фосфата и снижения уровня сывороточного дигидроксивитамина  $D_3$  ( $1,25(OH)_2VD_3$ ). Кроме мембранной формы, существует экстрацеллюлярная форма белка Klotho, которая образуется посредством секретазы, а также сплайсинга и высвобождается во внеклеточное пространство, где функционирует как эндокринный фактор. Растворимая форма белка Klotho

играет важную роль в различных процессах организма, включая транспорт ионов, трансдукции сигнала, участвует в регуляции метаболизма кальция, паратиреоидного гормона (PTH) и др. Растворимая форма белка Klotho находится в крови, моче и спинномозговой жидкости [7] (рис. 4).

Функции, физиологические процессы и заболевания, связанные с белком Klotho в организме человека, представлены в табл. 1.

На снижение экспрессии белка Klotho при ХБП/ терминальной стадии почечной недостаточности влияют многие потенциальные факторы, в том числе снижение массы почек, сверхпродуцирование провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей (TNF) и интерферона (INF), дислипидемия и гипергликемия, повышение уремического токсина (индоксил сульфата), окислительный стресс. Дефицит Klotho стимулирует синтез FGF23, уровень которого повышается с увеличением фосфата крови. Высокий уровень FGF23 в крови подавляет синтез  $1,25(OH)_2VD_3$ , что еще больше способствует ингибированию Klotho. Снижение уровня  $1,25(OH)_2VD_3$  не только уменьшает экспрессию Klotho, но и стимулирует ренин-ангиотензиновую систему, которая подавляет продуцирование Klotho, что приводит к уменьшению экскреции фосфата с мочой (рис. 5).

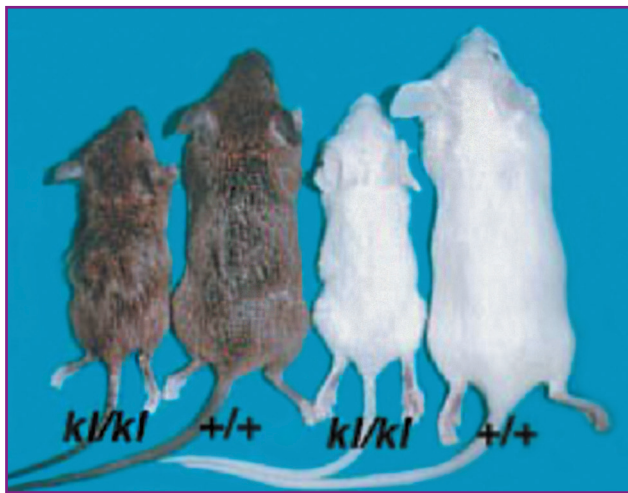


Рисунок 1. Мыши Klotho (-/-) и Klotho (+/+)

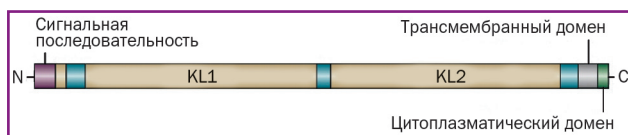


Рисунок 2. Схема структуры белка Klotho

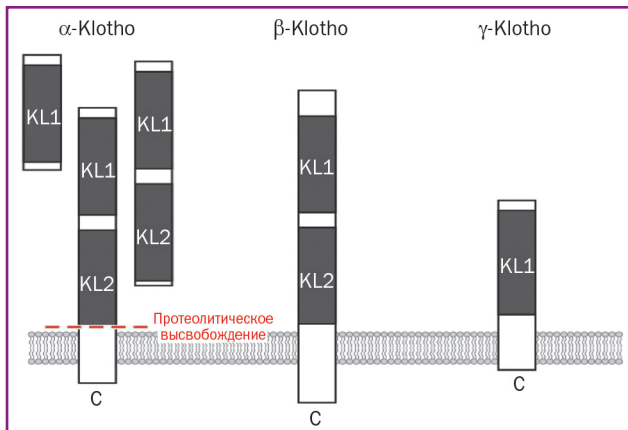


Рисунок 3. Семейство белков Klotho ( $\alpha$ -Klotho,  $\beta$ -Klotho и  $\gamma$ -Klotho)

### Факторы роста фибробластов

Факторы роста фибробластов представляют собой большое суперсемейство пептидов, которые оказывают плеiotропное воздействие на широкий диапазон биологических процессов, включая эмбриональное развитие, органогенез и метаболизм веществ через связывание и активацию FGF-рецептора (FGFR) [9, 10]. Факторы роста фибробластов продуцируются фибробластами, хон-

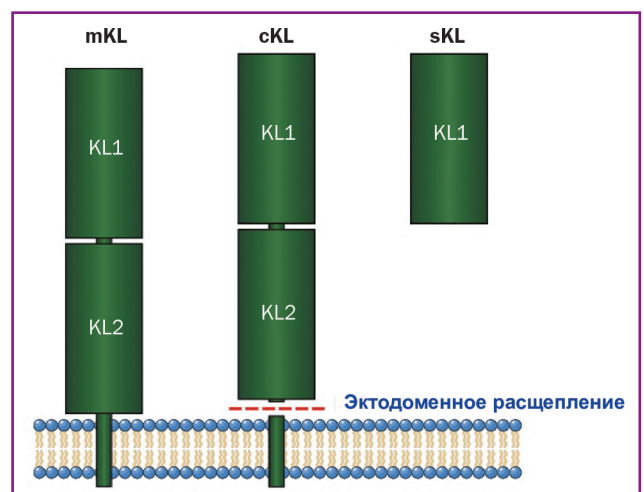


Рисунок 4. Мембраносвязанный Klotho (mKL) может быть расщеплен на поверхности клетки секретазы с образованием растворимого Klotho (cKL). Другая форма растворимого Klotho (sKL) образуется посредством альтернативного сплайсинга экзон 3

дрочитами, кератиноцитами, эндотелиальными, гладкомышечными, тучными, глиальными клетками и стимулируют их пролиферацию. У человека идентифицировано 22 члена фактора роста фибробластов, состоящие из 7 субсемейств (рис. 6).

Субсемейство FGF19 состоит из FGF19, FGF21 и FGF23 [10]. Эти факторы роста фибробластов оказывают свою специфическую физиологическую активность в регуляции энергии и минерального обмена как эндокринные факторы или гормоны [11]. FGF15/19, FGF21 и FGF23 экспрессируются в основном в тонком кишечнике, печени и костях (рис. 7).

Уникальной структурной особенностью данных эндокринных FGF является отсутствие гепарин-связывающего домена, который присутствует во всех паракринных/аутокринных FGF. Этот гепарин-связывающий домен является важным для функционирования FGF по двум причинам. Во-первых, при связывании гепарин-сульфата (HS) во внеклеточном матриксе он уменьшает секрецию FGF и увеличивает их локальную концентрацию. Во-вторых, HS активирует рецептор GFG для образования комплекса HS : GFG : GFGR (2 : 2 : 2). В эндокринных GFG вместо гепарин-сульфата функционирует белок Klotho.

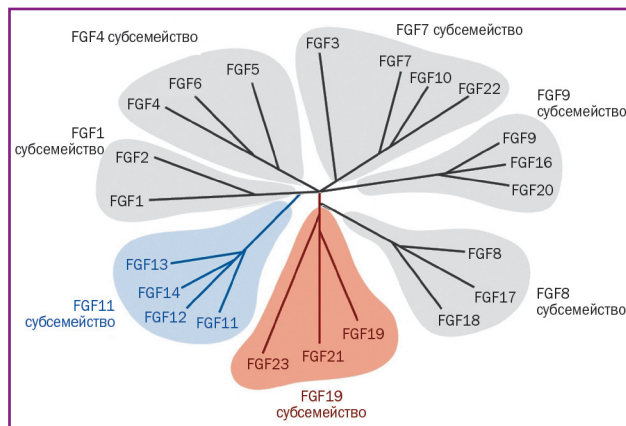


**Рисунок 5. Механизм и патофизиология дефицита белка Klotho при ХБП**

## FGF23

Ген FGF23 расположен на 12-й хромосоме и состоит из 3 экзонов, кодирующих белок, состоящий из 251 аминокислоты (рис. 8). FGF23 имеет молекулярный вес 32 кДа и продуцируется остеocytes и остеобластами кости.

Белок FGF23 содержит сигнальный пептид, состоящий из 24 аминокислот, 154-аминокислотный N-терминальный пептид и C-терминальный рецептор, состоящий из 73 аминокислот. После отщепления 24-аминокислотной сигнальной последовательности белок <sup>25</sup>FGF23<sup>251</sup> секретируется в кровь. В кровотоке белок GFG23 циркулирует в двух разных формах: полноразмерной зрелой форме — <sup>25</sup>FGF23<sup>251</sup> и более короткой — <sup>25</sup>FGF23<sup>179</sup>, не обладающей уникальной 73-аминокислотной последовательностью. Активной является только полная форма FGF23, так как C-терминальный домен необходим для вза-



**Рисунок 6. Филогенетическое дерево человеческого FGF. Длины ветвей представляют собой эволюционное расстояние между каждым геном (серый цвет — паракрин-/аутокринные субсемейства, голубой цвет — субсемейство FGF11 внутриклеточных медиаторов, которые работают независимо от рецепторов FGF, розовый цвет представляет собой эндокринное субсемейство)**

**Таблица 1. Функции, физиологические процессы и заболевания, связанные с белком Klotho**

Функции	Физиологические процессы	Заболевания
Адипогенез	Контроль артериального давления	Атеросклероз
Ангиогенез	Регулирование минеральной плотности костей	Рак молочной железы
Эффект антистарения	Метаболизм глюкозы	Болезнь коронарных артерий
Антиоксидантный эффект	Регулирование уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности	Ишемический инсульт
Кальциевый обмен		Почечнокаменная болезнь
Кофактор FGF23		Смертность пациентов на гемодиализе
Метаболизм глюкозы		Остеоартрит
Инсулиновая сигнальная система		Рахит
Метаболизм фосфата		Серповидноклеточная анемия
Метаболизм калия		Опухолевый кальциноз

имодействия с кофактором  $\alpha$ -Klotho и последующей активацией рецептора FGF [12] (рис. 9).

Рецепторы GFGR (синий цвет) имеют три иммуноглобулиноподобных домена (D1, D2, D3), которые стабилизированы внутренними дисульфидными мостиками. Гепаринсвязывающая область показана фиолетовым цветом. Для эндокринных FGF-лигандов корецептор гепарин-сульфата заменен на Klotho.  $\alpha$ -Klotho формирует комплексы с FGFR1c, FGFR3c, FGFR4 и служит в качестве высокоаффинного рецептора для FGF23. Лигандсвязывающая область (зеленый цвет) взаимодействует с С-терминальным концом FGF23. Белок Klotho имеет небольшую внутриклеточную область, тогда как FGFR обладает двумя киназными доменами, которые поддерживают передачу сигнала.

### Физиологическая роль FGF23

Основная физиологическая функция FGF23 заключается в регуляции метаболизма фосфата, витамина D и паратиреоидного гормона (PTH). Последствиями избыточного содержания FGF23 являются гипофосфатемия, изменение метаболизма витамина D, нарушение роста и остеомалация [13]. И наоборот, снижение уровня FGF23 приводит к гиперфосфатемии, избытку  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и кальцификации мягких тканей [14]. В физиологических условиях FGF23 контролирует экскрецию фосфатов почками

в соответствии с потребностями организма. Кроме того, FGF23 влияет на витамин D путем ингибирования  $1\text{-}\alpha$ -гидроксилазы, которая превращает  $25(\text{OH})\text{D}$  в активную форму  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Увеличение  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  способствует поглощению кальция и фосфата в желудочно-кишечном тракте. Прирост концентрации кальция вместе с  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  влияет на паращитовидную железу. При этом подавляется действие PTH и увеличивается экскреция кальция с мочой.

### Белок Klotho как корецептор FGF23

В отличие от большинства факторов роста фибробластов у FGF23 отсутствует гепарин-сульфатсвязывающий центр, поэтому FGF23 имеет низкую аффинность к рецепторам FGF. В 2006 г. группа ученых из Японии идентифицировала mKL как особый кофактор для сигнализации FGF23, позволяющий высокоаффинно связываться с рецепторами FGFR1c, -3c, -4c с последующим активированием пути MAPK (митогенактивированные протеинкиназы) [18] (рис. 10).

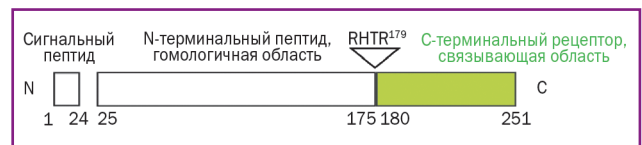


Рисунок 8. Структура FGF23

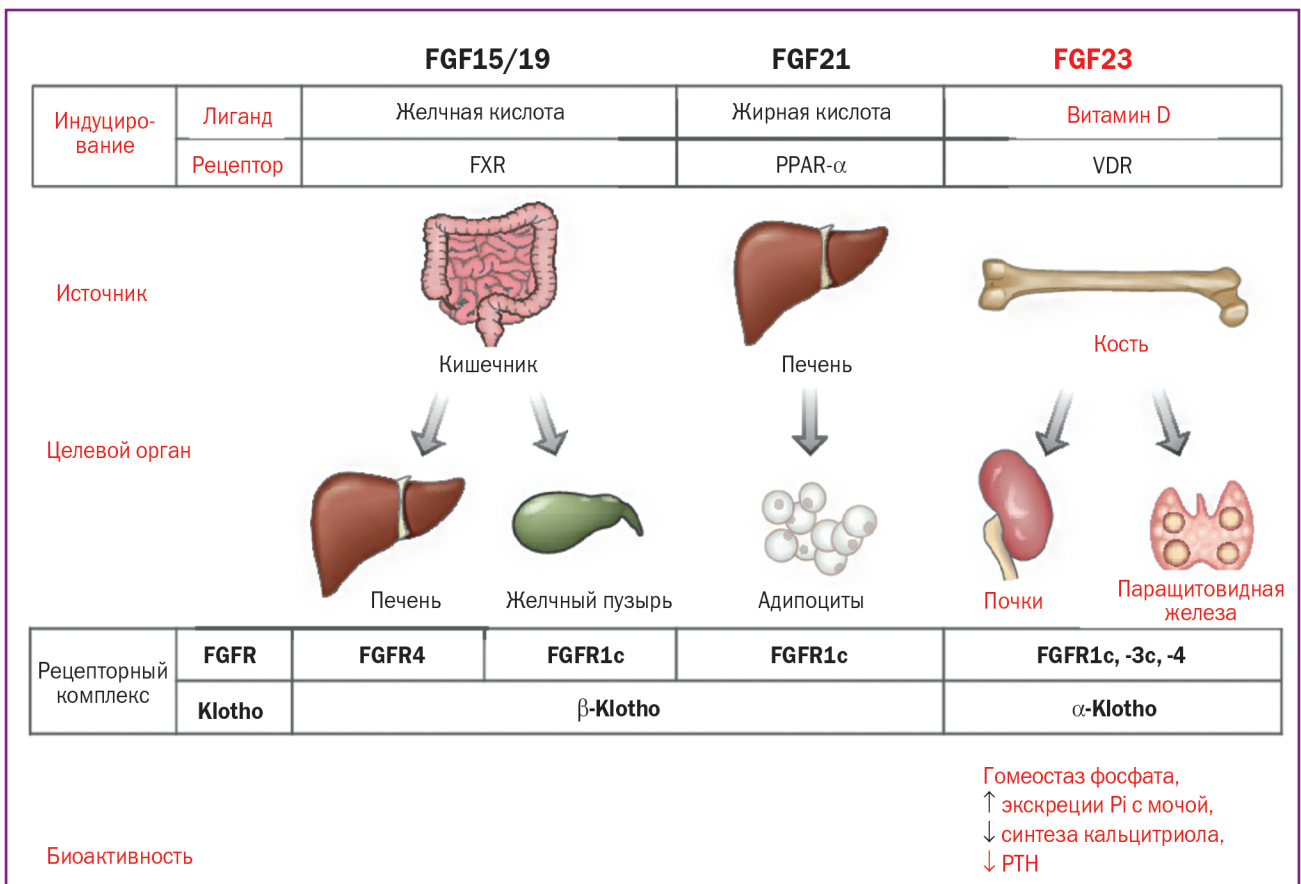


Рисунок 7. Экспрессия FGF15/19, FGF21 и FGF23 из различных органов

## Белок Klotho и FGF23 при ХБП

Изменения концентрации белка Klotho (снижение) и FGF23 (повышение) начинаются уже со II–III стадии ХБП и являются более ранними маркерами прогрессирования данного заболевания в отличие от уровней PTH и фосфата [20] (рис. 11).

Определение растворимого белка Klotho и FGF23 применяют для диагностики ХБП. Y. Shimamura и др. показали, что Klotho постепенно снижается на ранних стадиях ХБП с уменьшением скорости клубочковой фильтрации [21]. При этом одновременно происходит увеличение FGF23 [22], а при достижении конечной стадии почечной недостаточности концентрация FGF23 в несколько десятков раз превышает норму [23] (рис. 12).

## Методы определения белка Klotho и FGF23

### 1. Белок Klotho

Коммерчески доступным набором для определения концентрации растворимого белка Klotho является *Human soluble  $\alpha$ -Klotho Assay Kit* от компании IBL International GmbH (Германия). В наборе применяется твердофазный сэндвич-метод ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) с использованием двух видов высокоспецифических антител. Определение растворимого  $\alpha$ -Klotho осуществляется в сыворотке или плазме, область определения — 93,75–6000 пг/мл, чувствительность — 6,15 пг/мл.

Пример стандартной кривой показан на рис. 13.



Рисунок 9. Комплекс «белок  $\alpha$ -Klotho — GFG»

### 2. FGF23

Для определения концентрации FGF23 используется набор *Human FGF23 ELISA Kit* от компании LifeSpan BioSciences (США). В качестве образцов могут использоваться сыворотка, моча, супернатант культуры клеток, гомогенат клеток. Область

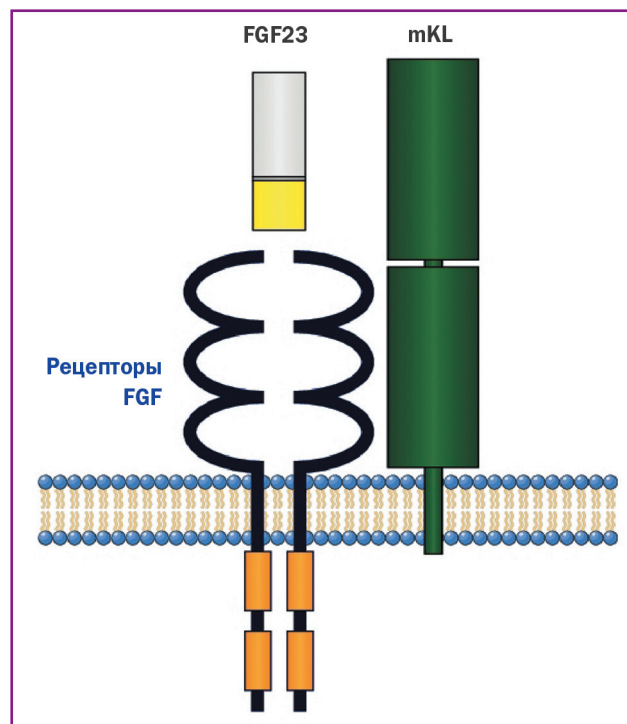


Рисунок 10. Интактный FGF23 связывает рецепторный комплекс, состоящий из белка Klotho и димерного рецептора FGF

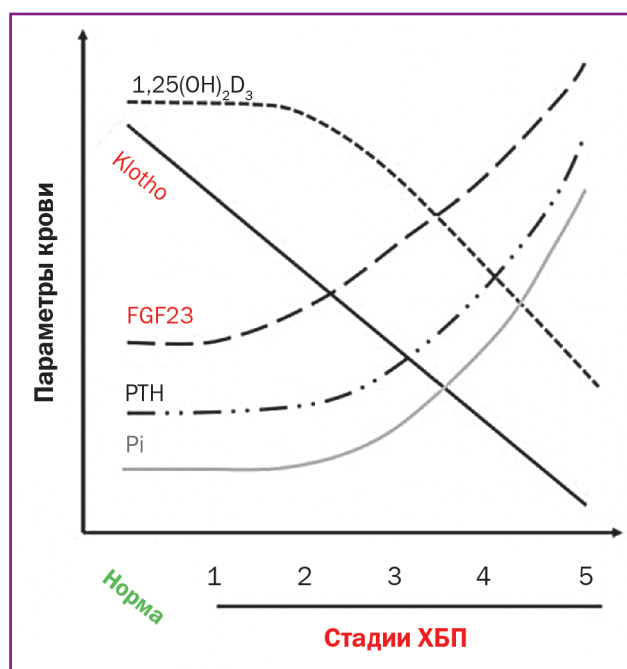
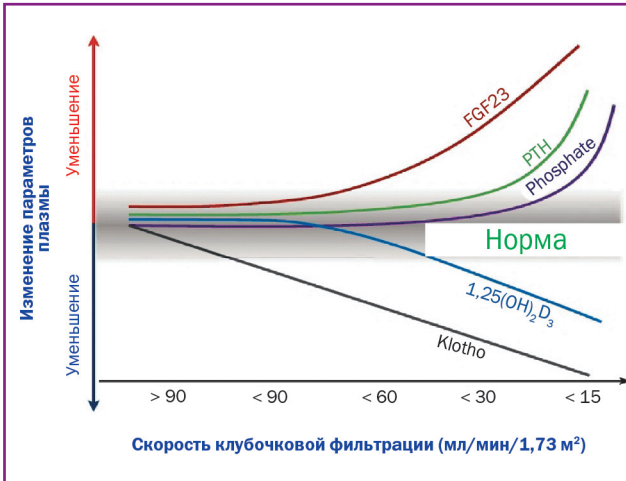
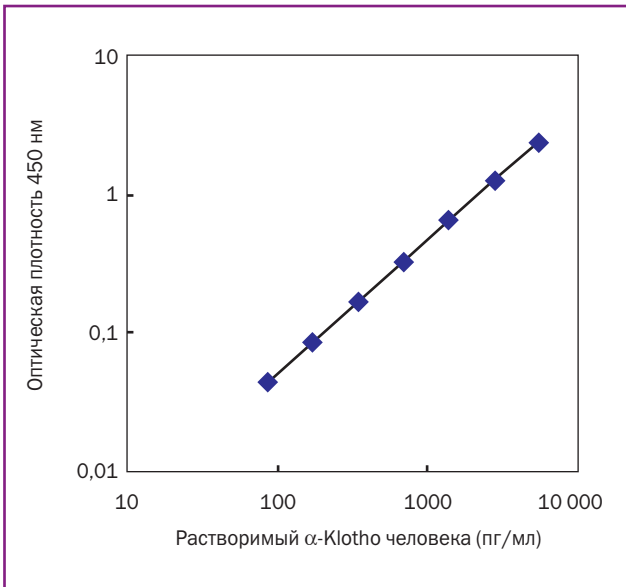


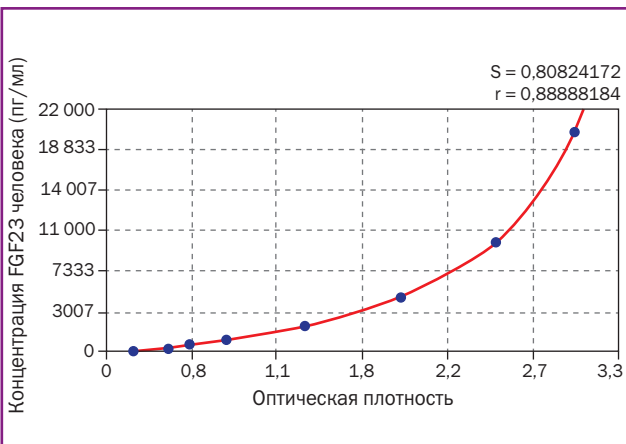
Рисунок 11. Изменение концентрации Klotho и FGF23 при различных стадиях ХБП



**Рисунок 12. Временной профили изменений в крови белка Klotho и FGF23 при ХБП в зависимости от скорости клубочковой фильтрации**



**Рисунок 13. Стандартная кривая зависимости концентрации белка Klotho от оптической плотности**



**Рисунок 14. График кривой для определения FGF23 в сыворотке крови человека**

определения — 3,12–200 пг/мл, чувствительность — 0,78 пг/мл. Типичный график кривой представлен на рис. 14.

**Выводы**

1. При хронической болезни почек происходят снижение белка Klotho и повышение GFG23.
2. Уровни белка Klotho и FGF23 являются ранними, чувствительными и специфичными диагностическими биомаркерами при хронической болезни почек.
3. Белок Klotho и FGF23 имеют диагностическую ценность для прогнозирования прогрессирования осложнений при заболевании почек.

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

**References**

1. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72:247-59. doi:10.1038/sj.ki.5002343.
2. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011 Dec;80(12):1258-70. doi: 10.1038/ki.2011.368.
3. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390(6555):45-51. doi:10.1038/36285.
4. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science.* 2005;309:1829-33. doi:10.1126/science.1112766.
5. Nabeshima Y. The discovery of α-Klotho and FGF23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Oct;65(20):3218-30. doi: 10.1007/s00018-008-8177-0.
6. Forster RE, Jurutka PW, Hsieh JC, et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Oct 28;414(3):557-62. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.09.117.
7. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J.* 2010 Sep;24(9):3438-50. doi: 10.1096/fj.10-154765.
8. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:139-49. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.001.
9. Mohammadi M, Olsen SK, Ibrahimi OA. Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(2):107-37. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.008.
10. Beenken A, Mohammadi M. The structural biology of the FGF19 subfamily. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:1-24. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1\_1.
11. Kuro-o M. *Endocrine FGFs and Klothos.* Austin, TX/New York: Landes Biosci./Springer. 2012. 233 pp.
12. Goetz R, Beenken A, Ibrahimi OA, et al. Molecular insights into the klotho dependent, endocrine mode of action of

*fibroblast growth factor 19 subfamily members. Mol Cell Biol.* 2007;27:3417-28. doi: 10.1128/MCB.02249-06.

13. Fukumoto S, Yamashita T. Fibroblast growth factor-23 is the phosphaturic factor in tumor-induced osteomalacia and may be phosphatonin. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(4):385-9. PMID: 12105387.

14. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest.* 2004;113(4):561-8. doi: 10.1172/JCI19081.

15. Komaba H, Fukagawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD *Nefrologia.* 2009;29(5):392-396. doi:10.3265/Nefrologia.2009.29.5.5400.en.full.

16. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. *Physiol Rev.* 2012;92:131-55. doi: 10.1152/physrev.00002.2011.

17. Memon F, El-Abadi M, Nakatani T. Does Fgf23- klotho activity influence vascular and soft tissue calcification through regulating mineral ion metabolism? *Kidney Int.* 2008 Sep;74(5):566-70. doi: 10.1038/ki.2008.218.

18. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006;444:770-4. doi: 10.1038/nature05315.

19. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007;117:2684-91. doi: 10.1172/JCI131330.

20. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.* 2013;180:47-63. doi: 10.1159/000346778.

21. Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, et al. Serum levels of soluble secreted  $\alpha$ -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Oct;16(5):722-9. doi: 10.1007/s10157-012-0621-7.

22. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease — What's new? *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jun;24(6):1705-8. doi: 10.1093/ndt/gfp069.

23. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;82(7):737-47. doi: 10.1038/ki.2012.176.

Получено 12.06.2017 ■

Мельник О.О.

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

#### Білок Klotho і фактор росту фібробластів FGF23 як маркери хронічної хвороби нирок

**Резюме.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою громадської охорони здоров'я у світі. Дослідження вчених спрямовані на пошуки нових біомаркерів ХХН. Такими біомаркерами є розчинний білок  $\alpha$ -Klotho і фактор росту фібробластів FGF23. Показано, що експресія білка Klotho зменшується паралельно з прогресуванням ХХН і досягає низьких або невизначених значень у термінальній стадії захворювання нирок. На відміну від

Klotho фактор росту фібробластів FGF23 підвищується на ранніх стадіях ХХН і служить предиктором несприятливого клінічного результату. Рівні білка Klotho і FGF23 є ранніми, чутливими і специфічними біомаркерами при ХХН і мають діагностичну цінність для прогнозування ускладнень при захворюванні нирок.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; білок  $\alpha$ -Klotho; фактор росту фібробластів FGF23; метод ELISA

A.A. Melnik

Specialized Medical Center "Optima-Pharm", Kyiv, Ukraine

#### Protein Klotho and FGF23 fibroblasts growth factor as markers of chronic renal disease

**Abstract.** Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem in the world. Research scientists are aimed at finding new biomarkers for CKD. Such biomarkers are  $\alpha$ -Klotho soluble protein and fibroblast growth factor (FGF23). It was shown that the expression of Klotho protein decreases progressively as the progression of CKD and reaches low or undetectable values at the terminal stage of kidney disease. Un-

like Klotho, FGF23 fibroblast growth factor increases in the early stages of CKD and serves as a predictor of an unfavorable clinical outcome. Klotho and FGF23 protein levels are early, sensitive and specific diagnostic biomarkers in CKD and are of diagnostic value for predicting complications of kidney disease.

**Keywords:** chronic kidney disease;  $\alpha$ -Klotho protein; FGF23 fibroblast growth factor; ELISA

Вороненко Ю.В., Мінцер О.П., Іванов Д.Д.

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

## Комп'ютерний іспит та клінічне мислення: сучасний підхід до оцінки знань лікаря

For cite: Pochki. 2017;6:139-43. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109028

**Резюме.** Існуюча система оцінки знань лікаря в післядипломній освіті та його безперервному професійному розвитку недосконала, вона не враховує його особистий рівень знань та фізіологічний стан. Це призводить до недооцінки практичного досвіду та ускладнює проходження іспиту. Нами запропонована нова індивідуалізована система формування питань та множинного альтернативного вибору відповіді з ваговою характеристикою відкритого типу. Очікується, що її впровадження як пілотного проекту дозволить гармонізувати іспит і підвищити об'єктивність оцінки знань лікаря.

**Ключові слова:** післядипломна освіта в медицині; індивідуальна оцінка знань; адаптивне питання; множинна за вибором відповідь; об'єктивність оцінки знань

### Вступ

Проведення комп'ютерного іспиту для отримання лікарської спеціальності або підтвердження категорії є необхідною процедурою верифікації знань здобувача. На сьогодні в Україні, як і в більшості країн Європи, для оцінки знань лікарів використовують традиційний вид комп'ютерних іспитів «питання з вибором» закритого типу, в якому пропонується множинний чи альтернативний вибір, встановлення відповідності або послідовності. Тестові завдання відкритого типу, що передбачають вільну відповідь або доповнення до наявної відповіді, на жаль, майже не використовуються в медичних іспитах.

Сучасний освітній процес є надзвичайно складним. Його успіх залежить від корекції безліч факторів. Вважається, що в процесі проектування і функціонування системи контролю знань необхідно враховувати різноманітність груп лікарів із точки зору віку, стану здоров'я, освітніх навиків, рівня соціальної захищеності. У зв'язку з цим виникає необхідність в розробці різноманітних і різнорівневих діагностичних та контролюючих матеріалів, тобто потрібна індивідуалізація формулювання питань для іспитів [1]. Це, на наш погляд, є першою невирішеною проблемою в комп'ютерних іспитах лікарів.

Другий аспект полягає в тому, що практичне мислення не може згенерувати лише одну абсолютно правильну відповідь на клінічне питання. Набуття досвіду лікарем спонукає його до подання двох або більше альтернативних шляхів вирішення клінічної ситуації. Таким чином, клінічний досвід вступає у протиріччя із заученим теоретично або не опрацьованим достатнім чином на практиці матеріалом.

З цієї причини, а також унаслідок розвитку зниження когнітивних здібностей успішно пройти комп'ютерне тестування лікарям після 45–50 років буде важко. Актуальність питання зростає із старінням населення, серед якого частка літніх лікарів буде збільшуватися. Заборона використання довідкового матеріалу, який при незнанні питання не допоможе в обмежений іспитом час, імовірно збільшення тривалості іспиту за прикладом європейського тестування значно впливають на кінцевий результат, що втрачає свою об'єктивність із віком та набутою практикою лікаря.

Яке вирішення проблеми може бути запропоноване?

### Основна частина

Згідно з сучасною практикою [1, 2], тести для комп'ютерних іспитів розподіляються на традиційні і нетрадиційні (рис. 1).

Традиційний тест має зміст, цілісність і структуру. Він включає завдання, правила їх застосування, оцінки виконання кожного завдання і рекомендації з інтерпретації тестових результатів. Результат традиційного тесту залежить від кількості питань, на які було дано правильну відповідь. І традиційно він використовується для медичних іспитів.

До нетрадиційних тестів можна віднести інтегративні, адаптивні, багатоступінчасті і так звані критеріально-орієнтовані тести. Виділяють декілька їх видів, серед яких найчастіше використовують:

— Інтегративні тести. Інтегративним можна назвати тест, до якого входить система завдань, націлених на узагальнену підсумкову діагностику підготовленості спеціаліста. Діагностика проводиться шляхом постановки таких завдань, правильні відповіді на які вимагають інтегрованих (узагальнених, явно взаємозалежних) знань двох навчальних дисциплін і більше.

— Адаптивні тести. Адаптивний тест становить собою варіант автоматизованої системи тестування, в якій заздалегідь відомі параметри, рівень складності та диференційовані характеристики кожного завдання, вікові, індивідуальні та інші особливості того, знання якого контролюють. Ця система створена у вигляді комп'ютерного банку завдань, упорядкованих відповідно до потрібних характеристик завдань. Найголовніша характеристика завдань адаптивного тесту — це рівень їх складності, отриманий шляхом досвіду, що означає: перш ніж потрапити в банк, кожне завдання проходить емпіричну апробацію на досить великому числі типових учнів зацікавленого контингенту.

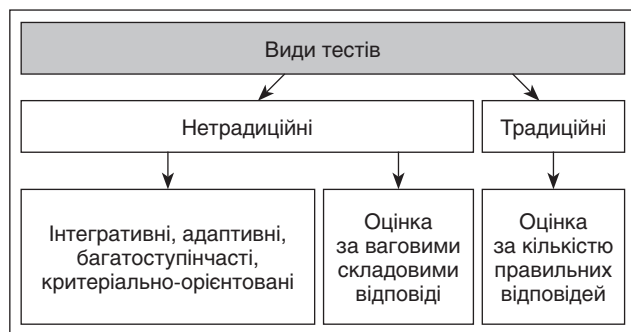


Рисунок 1

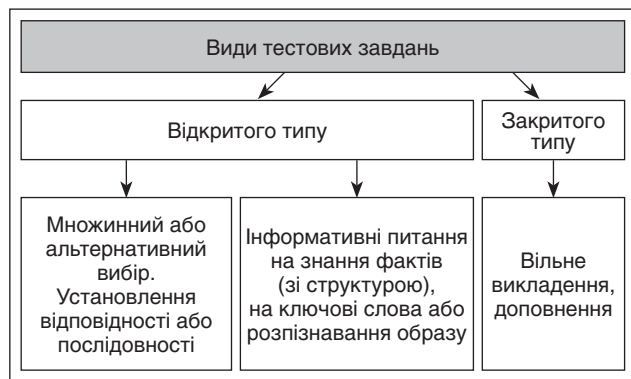


Рисунок 2

Найбільш популярна класифікація тестових завдань виділяє дві групи: відкритого та закритого типів (рис. 2) [2].

Завдання відкритого типу включають:

— множинний вибір: випробуваному необхідно вибрати один (One Choice Answer) або кілька правильних відповідей з наведеного списку (Multiple Choice Answer) [3–6] та враховувати стандарти акредитації [7];

— альтернативний вибір: випробуваний повинен відповісти «так» або «ні»;

— установлення відповідності: випробуваному пропонується встановити відповідність елементів двох списків;

— установлення послідовності: випробуваний повинен розташувати елементи списку в певній послідовності;

— установлення інформативності: випробуваний повинен вибрати з наданої бібліотеки найбільш значущі;

— установлення комплексності: випробуваний повинен вибрати правильну відповідь із списку наданих, включаючи дистрактори з негативним значенням.

Завдання закритого типу передбачають:

— вільний виклад: випробуваний повинен самостійно сформулювати відповідь; ніякі обмеження на них у завданні не накладаються, або

— доповнення: випробуваний повинен сформулювати відповіді з урахуванням передбачених у завданні обмежень (наприклад, доповнити пропозицією).

Вибір типів тестів визначається:

— особливостями інструментальних тестових програм (тестовими оболонками);

— особливостями спеціальності;

— досвідом і майстерністю експертів.

До речі, вже маючи медичну спеціальність, є можливість оцінити, чи відповідає вона вашим здібностям [5].

Тепер проведення комп'ютерного іспиту для отримання сертифіката спеціаліста та підтвердження лікарської кваліфікаційної категорії передбачає набір визначеного відсотка правильних відповідей. Кожне питання іспиту має 5 відповідей, з яких може бути: 1) лише одна правильна відповідь або 2) всі відповіді правильні, що загалом класифікується як зараховане правильне питання. Ця світова практика дозволяє українським лікарям отримувати не лише сертифікат спеціаліста в Україні, а і за кордоном, наприклад при проходженні онлайн-іспиту для отримання сертифіката спеціаліста європейського зразка від Pearson VUE. Деякі системи іспитів за кордоном ускладнені дистракторами, що мають негативну оцінку, тобто знижують загальну суму правильних відповідей. Нагадаємо, що дистрактор (distracters) — це варіант відповіді в тестових завданнях закритої форми, що є близькою до правильної відповіді, але не є нею. Проте з огляду на набутий практичній до-

свід лікаря та його вік ця найпростіша в підготовці тесту система тестування стає недосконалою.

## Особистий внесок у вирішення проблеми

Розроблене технічне завдання і рішення, що готові до загального обговорення, є новими для медичного тестування підходами до оцінки клінічних знань лікаря при проведенні комп'ютерного іспиту. Їх основу становлять: 1) індивідуалізація вибору питань залежно від особистості, що складає іспит; 2) множинний вибір відповіді з ваговими характеристиками та відкритий алгоритм дії на негативну відповідь (рис. 3) [8].

## Результати

Насамперед слід зауважити, що прийняття рішень при обґрунтуванні стратегії контролю знань у системі післядипломної медичної освіти здійснюється в умовах як певної невизначеності щодо рівня знань слухачів, їх сприйняття навчального матеріалу, так й відсутності єдиних критеріїв успішності процесу [9]. Тому вважаємо, що контроль знань може бути валідним, якщо забезпечується режим постійного моніторингу. Крім того, для системного аналізу якості підготовки слід користуватися спеціальними математичними критеріями валідності та оптимальності векторного характеру.

Перший блок (рис. 3) — індивідуалізація вибору питань шляхом інтелектуалізованого контролю знань — поєднують у собі методи штучного інтелекту й інтернет-технології [7]. Вони повинні забезпечувати: інтерактивний діалог із тими, знання яких перевіряються, здійснювати контроль і підтримку в режимі реального часу, удосконалювати стратегію тестування на основі визначеного рівня індивідуальних знань, навичок і здібностей того, кого екзамнують.

На сьогоднішній день реалізація індивідуального підбору питання нами визначена за віком слухача (до 30 років, 30–45 років, 46–65 років і старше), статтю (додаткові хвилини для жіночої статті), неносіями мови (додаткові хвилини), стажем спеціаліста (загальноприйняті). Індивідуалізація за результатами попереднього іспиту та фізіогномічними особливостями нині проходить тестування (бета-версія).

Принциповими характеристиками другого блоку (індивідуалізації оцінки відповідей) є:

1. Нетрадиційний тест із поєднанням інтегративних, адаптивних, багатоступінчастих, критеріально-орієнтованих елементів в одній клінічній задачі. Усі питання є клінічними задачами, що включають 5–20 блоків, які становлять собою розвиток хвороби, її лікування, ускладнення, катамнез. Кожне питання передбачає відповідь за різним алгоритмом [10].

Такий підхід ускладнює підготовку тестів укладачами, проте дає можливість отримання правильної

відповіді, якщо лікар не зрозумів питання або алгоритм відповіді на нього, за рахунок адаптивності питання. Тобто, якщо відповідь неправильна, питання подається в іншій редакції з поясненням. У разі повтору неправильної відповіді слухач дає пояснення, що аналізується експертом і дозволяє йому визначити логіку лікаря та глибину знання питання.

2. Проведення оцінки за ваговими складовими відповідей.

Як і раніше, питання, що стосуються здебільшого клінічної ситуації, на відміну від теоретичних завдань будуть мати 5 відповідей. Це клінічні питання з алгоритмом дій (установлення відповідності та послідовності) та множинним вибором. Усі відповіді правильні тією чи іншою мірою. Кожна правильна відповідь має вагову характеристику, тобто на 100, 80, 60, 40 і 20 % правильна або в більш простому варіанті має такий вигляд: «абсолютно згоден», «згоден», «може бути так», «не згоден», «абсолютно не згоден». 100 % ваги питання є абсолютно правильним рішенням клінічної задачі, і, навпаки, 20 % ваги питання може бути правильним у малої кількості пацієнтів за окремих умов. Загальна оцінка іспиту включатиме відсоток питань із вагою понад 60, 75, 85 і 95 % для отримання сертифіката спеціаліста та відповідно до другої та вищої категорій.

3. Використання суміжної системи оцінки тесту закритого типу для формування доповнення при виборі найнижчої вагової відповіді в 20 %.

При цьому такий тест автоматично переходить до ручної оцінки експертом (групи експертів). Якщо пояснення лікаря, що складає екзамен, будуть прийняті на основі елементів доказової медицини, тест зараховується.

4. Вільне користування інформаційними засобами.

Це питання щодо доброзичливості іспиту до лікаря. Добре відомо, що не всі лікарі впевнено працюють з комп'ютером. З віком у людини зменшується можливість швидких реакцій, знижується пам'ять. Тому літнім лікарям, навіть самим викладачам, нерідко важко скласти комп'ютерний іспит у відведений час. Тобто ми пропонуємо дозволити

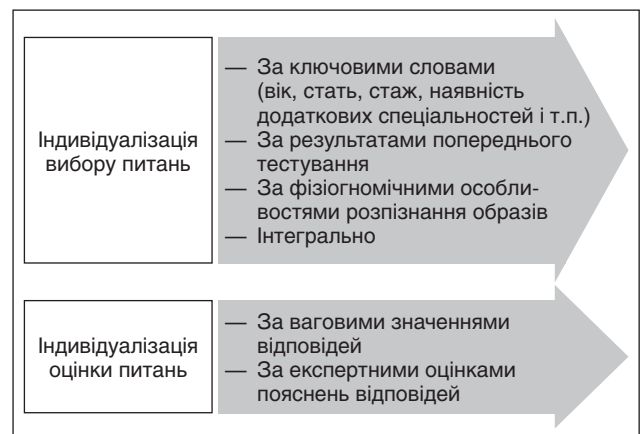


Рисунок 3. Новий клінічний іспит для лікаря

Таблиця 1. Результат іспиту 1

Існуюча система оцінки	Нова система оцінки за вагою питань
— 100 питань: $85 \times 100\%$ і 15 — неправильні — Разом 85 % — 8500 — Іспит зарахований	— $50 \times 100\% + 30 \times 80\% + 18 \times 60\% + 2 \times 40\%$ — Разом 8560 — Іспит зарахований

Таблиця 2. Результати іспиту 2

Існуюча система оцінки	Нова система оцінки за вагою питань
— 100 питань: $85 \times 100\%$ і 15 — неправильні — Разом 85 % — 8500 — Іспит зарахований	— $45 \times 100\% + 45 \times 80\% + 8\% \times 60\% \times 2 \times 20\%$ — Разом 8620 — Іспит зарахований — 2 негативні питання зараховані після оцінки експертом пояснень курсанта

використання адаптивної підтримки навігації — підтримка того, хто складає іспит, шляхом створення видимих/невидимих посилань для орієнтації в гіперпросторі.

Запропоновано дозволити лікарям використовувати всі наявні джерела інформації (Інтернет, мобільні пристрої, конспект, книжка, але не думка іншого лікаря) для формування правильної відповіді на іспиті. Обізнаний спеціаліст в обмежений час, якщо не може пригадати правильну відповідь, але обізнаний в тому, де її шукати, зможе правильно відповісти. Якщо знань немає, обмежений час на відповідь не дозволить знайти правильне рішення. Такий підхід підвищує доброзичливість до лікаря, що атестується, та дозволяє більш об'єктивно оцінити його практичні навички під час комп'ютерного іспиту.

5. Банк даних клінічних задач, що використовуються при іспиті, оновлюється (не менше 25 %, 2 іспити) і є відкритим для тренування тільки для завдань, що були на попередніх іспитах.

Табл. 1 демонструє порівняння існуючого іспиту і нової системи оцінки за ваговими показниками питань.

Як бачимо, в стандартній ситуації 50 правильних відповідей не дають шансу скласти іспит. Проте вагові характеристики правильних відповідей дозволяють продемонструвати клінічне мислення і досвід лікаря й успішно скласти тестування.

Далі наводимо приклад, коли система при негативних відповідях (20 % ваги) автоматично запросила пояснення, які в подальшому були прийняті експертами та зараховані як правильна відповідь (табл. 2).

Важливим є те, що впровадження такої системи, з одного боку, дозволяє підвищити рівень завдань, зробити їх більш складними та ґрунтовними, з іншого — «не згубити» кількість правильних рішень від маючих великий досвід лікарів, що складають іспит.

Цей пілотний проект розпочато кафедрою нефрології та нирковозамісної терапії і медичної інформатики в НМАПО імені П.Л. Шупика.

При цьому загальний механізм запобігання ризикам помилкової оцінки знань полягає в постійному моніторингу якості засвоєння та постійної корекції технологій навчання. Звертається увага на те, що істинні характеристики медичної освіти (навчання) виявляються лише через певний час і здебільшого при практичному застосуванні інформаційного матеріалу тим, хто навчається, у конкретній відповідній ситуації. Висновки ж стосовно якості передачі знань потрібно робити безпосередньо. Тому досягти безпомилкової оцінки знань практично неможливо [6].

Що стосується ризиків, пов'язаних з якістю навчального матеріалу, то можливості запобігання їм пов'язані з двома моментами: чіткою системою вимог до розробників курсів і якісною експертизою використовуваних ресурсів.

## Висновки

1. Існуюча система оцінки знань у післядипломній медичній освіті недосконала з огляду на професійний рівень знань лікаря та не враховує його фізичні можливості і психоемоційні характеристики, тому не є об'єктивною.

2. Прийняття рішень при обґрунтуванні стратегії контролю знань у системі післядипломній медичній освіти здійснюється в умовах певної невизначеності щодо рівня знань слухачів, їх сприйняття навчального матеріалу, а також при відсутності єдиних критеріїв успішності процесу.

3. Потребує додаткових досліджень проблема оцінки валідності іспитів за різними професійними напрямками з індивідуальним множинним або альтернативним вибором тестових завдань і відповідей, що передбачають установлення відповідності або послідовності вирішення клінічних задач із вагою системою оцінки відповіді та вільним викладенням доповнень при 20% вазі відповіді.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Voronenko YV, Mintser OP, Ivanov DD. Promissory concept of medical education. *Journal of European CME*. 2015;4(1). doi: 10.3402/jecme.v4.25135.
2. Using tests in educational process. Available from: <http://testobr.narod.ru/3.htm>
3. Griebenow R, Campbell C, McMahon GT, et al. Roles and Responsibilities in the Provision of Accredited Continuing Medical Education/Continuing Professional Development. *Journal of European CME*. 2017;6(1). doi: 10.1080/21614083.2017.1314416.
4. Medical definition of examination. Available from: <http://www.merriam-webster.com/dictionary/multiple%20choice>
5. Origins and Purposes of Multiple Choice Tests, San Francisco State University. Available from: <http://ctfd.sfsu.edu/teaching-practices/origins-and-purposes-of-multiple-choice-tests>. Accessed: 2016.04.02.
6. Kehoe J. Writing multiple-choice test items *Practical Assessment, Research & Evaluation*. 1995;4(9). Available from: <http://pareonline.net/getvn.asp?v=4&n=9>
7. Types of computer tests Available from: [http://www.psciencenet/main/sciences/computer\\_sciences/articles/komptesty.html](http://www.psciencenet/main/sciences/computer_sciences/articles/komptesty.html)
8. Medical specialty attitude test. Available from: <https://www.med-ed.virginia.edu/specialties/Home.cfm>
9. Schaffer M, Weisshardt I. Beyond accreditation systems – the identification of different implementation models for CME across Europe. *J Eur CME*. 2013;2(1):5-9. doi: 10.3109/21614083.2013.772056.
10. Mintzer OP, Krasnov VV. *Voprosy sistematizacii avtomatizirovannyh attestacionnyh sistem v medicine (metodicheskie rekomendacii) [Systematization of attestation testing in medicine (practical recommendations)]*. Ternopil: Ukrmedkniga; 2000. 56 p.

Отримано 16.06.2017 ■

Вороненко Ю.В., Минцер О.П., Иванов Д.Д.

Національна медичинська академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

### Компьютерный экзамен и клиническое мышление: современный подход к оценке знаний врача

**Резюме.** Существующая система оценки знаний врача в последипломном образовании и его непрерывном профессиональном развитии несовершенна, она не учитывает его личный уровень знаний и физиологическое состояние. Это приводит к недооценке практического опыта и затрудняет прохождение экзамена. Нами предложена новая индивидуализированная система формирования вопросов и множественного альтернативного выбора от-

вета с весовой характеристикой открытого типа. Ожидается, что ее внедрение в качестве пилотного проекта позволит гармонизировать экзамен и повысить объективность оценки знаний врача.

**Ключевые слова:** последипломное образование в медицине; индивидуальная оценка знаний; адаптивный вопрос; множественный по выбору ответ; объективность оценки знаний

Yu.V. Voronenko, O.P. Mintzer, D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### Computer-based exam and clinical thinking: a modern assessment of doctor's knowledge

**Abstract.** The current system of medical exam in postgraduate education and continuing professional development is imperfect, it does not take into account the personal level of knowledge and doctor's physiological state. This leads to an underestimation of practical experience and makes it difficult to pass the exam for some categories, for example elderly doctors. We have proposed a new individualized system of the multiple-choice question and

multiple-choice response, which has the weight characteristics in the open type testing. It is expected that its implementation as a pilot project will allow to harmonize the exam and to increase the objectivity in the assessment of doctor's knowledge.

**Keywords:** postgraduate medical education; individual examining; adaptive question; multiple-choice answer; objectivity of knowledge assessment

Закордонєць В.П., Зограб'ян Р.О., Вороняк О.С., Кубашко А.В., Баран В.Є.

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

## Особливості стану імунної системи в потенційних реципієнтів ниркового трансплантата дитячого віку

For cite: Pochki. 2017;6:144-8. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109029

**Резюме. Актуальність.** Стан імунної системи реципієнта має великий вплив на результати трансплантації й має враховуватися при виборі тактики імуносупресивної терапії. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз цитометричного дослідження субпопуляції лімфоцитів периферичної крові: Т-клітини (CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>-</sup>), Т-хелпери (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксичні (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), Т-активовані (CD3<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>), Т-NK-клітини (CD3<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>), В-клітини (CD3<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>), NK-клітини (CD3<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) у 40 дорослих пацієнтів віком 18–50 років і 20 дітей (вік 2–18 років) із термінальною хронічною нирковою недостатністю, які отримували нирково-замісну терапію методом програмного гемодіалізу перед алотрансплантацією нирки на базі Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова. **Результати.** У дітей із термінальною нирковою недостатністю порівняно з дорослими пацієнтами виявлена більша відносна кількість В-лімфоцитів і менша — Т-цитотоксичних і Т-активованих лімфоцитів. Відзначено також тенденцію до зниження рівнів Т-NK- і NK-клітин, а також підвищення співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Стан імунної системи в пацієнтів із термінальною хронічною нирковою недостатністю дитячого віку перед трансплантацією відрізняється від такого в дорослих. Але, беручи до уваги суперечливість даних літератури з цього питання, вважаємо за необхідне продовжити дослідження з обов'язковим аналізом динаміки показників у посттрансплантаційному періоді. **Висновки.** Виявлені відмінності в кількісному складі субпопуляцій лімфоцитів у дітей перед трансплантацією нирки необхідно враховувати для вибору оптимальної схеми імуносупресивної терапії.

**Ключові слова:** субпопуляції лімфоцитів; хронічна ниркова недостатність; реципієнт ниркового трансплантата

### Вступ

Останнім десятиріччям трансплантація нирки є методом вибору в лікуванні пацієнтів із термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН). Особливо це стосується пацієнтів дитячого віку, оскільки, на відміну від інших методів замісної ниркової терапії, успішна трансплантація в дітей і підлітків не тільки ліквідує уремію, але й суттєво стимулює наявні резерви росту та фізичного розвитку, сприяє покращенню статевого дозрівання, психоемоційного й соціального розвитку. Проте, незважаючи на досягнення імуносупресивної терапії, реакція відторгнення

трансплантованого органа залишається основною причиною незадовільних результатів операції. Виникнення цього ускладнення багато в чому залежить від стану імунної системи, тому вивчення її в потенційних реципієнтів перед операцією становить великий інтерес для трансплантологів. Це також важливо для вибору оптимальної схеми імуносупресивної терапії.

Відомо, що розвиток хронічної ниркової недостатності (ХНН) супроводжується порушеннями імунної відповіді [1]. Крім того, за даними літератури, є різниця між імунологічними параметрами в дітей та дорослих, але це питання зали-

шається дискусійним. У дітей відбувається адаптація систем організму й ланок імунної системи до динамічних умов зовнішнього середовища, а також координація імунологічних механізмів з нейроендокринною регуляцією функцій організму. Поки не завершиться процес становлення імунної системи (до 16–18 років), вплив несприятливих хімічних, біологічних і фізичних факторів викликає більш глибоке порушення імунітету, ніж у зрілому віці. З огляду на особливості імунної системи в них — незрілість системи фагоцитозу, незрілість натуральних кілерів, знижений синтез інтерферонів, підвищений синтез лізоциму, висока функціональна активність тимуса — дана категорія пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю потребує особливої уваги. За даними авторів, у додіалізних дітей із тяжкою хронічною нирковою недостатністю відмічалася значне зменшення загального числа лейкоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів. Абсолютна кількість  $CD3^+/CD45RO^+$  Т-клітин пам'яті і  $CD3^+/CD45RO^+/CD62L^+$  Th2-клітин пам'яті в додіалізних пацієнтів дитячого віку з нирковою недостатністю була значно знижена порівняно зі здоровими дітьми [2]. За даними Vouts (2004), у дітей із хронічною нирковою недостатністю було виявлено значно меншу кількість В-клітин пам'яті порівняно зі здоровими, що також може сприяти низькому рівню Ig у цієї категорії пацієнтів [3]. У той же час існують дані про те, що в пацієнтів дитячого віку відмічаються більш високі показники Т- і В-клітин, більше співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  Т-клітин і підвищена бластна відповідь на антигенне подразнення. Вони можуть посилювати імунну реакцію на HLA-антигени, завдяки чому й підвищувати частоту відторгнення ниркового алотрансплантата в дітей [4]. Ряд досліджень свідчать про порушення імунної відповіді при ТХНН, що клінічно проявляється підвищеною частотою бактеріальних та вірусних інфекцій, які після серцево-судинних захворювань є другою, найбільш частою причиною смерті цих пацієнтів. Вони менше реагують на вакцинацію, у них частіше виникають новоутворення та знижена здатність розвивати реакції гіперчутливості уповільненого типу. Так, за даними Kurz et al., у пацієнтів на гемодіалізі відмічалася лімфопенія зі зменшенням числа  $CD4^+$  і  $CD8^+$  Т-лімфоцитів. Співвідношення Т4/Т8 перебували в межах нормального діапазону [5]. Деякі дослідження показують порушену функцію нейтрофілів, зменшення числа лімфоцитів, помірне зниження  $CD3$  Т-лімфоцитів, зниження відношення  $CD4$  до  $CD8$  і зменшення числа В-лімфоцитів [6, 7]. У пацієнтів із тривалою ХНН лімфопенія може бути обумовлена зниженою проліферацією клітин [8] чи прискоренням апоптозу Т- і В-лімфоцитів [6]. При проходженні сеансів гемодіалізу деякі з цих показників змінюються, що може свідчити про

те, що уремія може відігравати роль у дисфункції імунної системи у хворих на термінальну ниркову недостатність [8, 9]. Проте всі механізми цих імунологічних змін при уремії ще невідомі [10]. У зв'язку з вищенаведеними даними ми вирішили дослідити особливості стану імунної системи в дітей порівняно з дорослими перед операцією трансплантації нирки.

## Матеріали та методи

Визначення відносної кількості субпопуляцій лімфоцитів на сьогодні є одним з важливих діагностичних тестів для виявлення порушень імунної системи [11]. Цитометричне дослідження дозволяє оцінити всі основні популяції та мінорні субпопуляції лімфоцитів, що беруть участь у розвитку імунної відповіді. Проведено ретроспективний аналіз цитометричного дослідження субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові: Т-клітини ( $CD3^+$ ,  $CD19^-$ ), Т-хелпери ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ), Т-цитотоксичні ( $CD3^+$ ,  $CD8^+$ ), Т-активовані ( $CD3^+$ , HLA-DR<sup>+</sup>), Т-NK-клітини ( $CD3^+$ ,  $CD16^+56^+$ ), В-клітини ( $CD3^-$ ,  $CD19^+$ , HLA-DR<sup>+</sup>), NK-клітини ( $CD3^-$ ,  $CD16^+56^+$ ) у 40 дорослих пацієнтів віком 18–50 років та 20 дітей (віком 2–18 років) із ТХНН, які отримували нирково-замісну терапію шляхом програмного гемодіалізу (ПГД) перед алотрансплантацією нирки на базі Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова. Рівень субпопуляцій лімфоцитів визначався в сироватках крові на проточному цитофлуориметрі Beckman Coulter: Cytomics FC 500 (USA). Усі дослідження проводилися в день забору крові. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми MedStat. Отримані в ході дослідження показники відносної кількості субпопуляцій лімфоцитів крові наводили в таблиці у вигляді середнього (M) і похибки середнього (s). Порівнювали центральні тенденції для двох незалежних вибірок за W-критерієм Вілкоксона або критерієм Стьюдента.

## Результати та обговорення

Проведено порівняння відносної кількості субпопуляцій лімфоцитів у дітей та дорослих, які отримують нирково-замісну терапію і є кандидатами на трансплантацію нирки (табл. 1).

Встановлено, що кількість В-лімфоцитів у потенційних реципієнтів ниркового трансплантата дитячого віку була вірогідно більше, ніж у дорослих пацієнтів. Рівень Т-цитотоксичних і Т-активованих лімфоцитів у дітей, навпаки, був вірогідно менше. Виявлені також тенденції до зниження кількості Т-NK- та NK-клітин у дітей. У той же час співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  у дітей було дещо вищим, ніж у дорослих, проте вірогідно не відрізнялося.

У пацієнтів із ТХНН відмічається зниження загального рівня лімфоцитів периферичної крові,

**Таблиця 1. Рівні субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові в потенційних реципієнтів дитячого віку та дорослих перед операцією трансплантації нирки**

Показники	Діти на ПГД, n = 20	Дорослі на ПГД, n = 40	p
T-клітини (CD3 <sup>+</sup> , CD19 <sup>-</sup> )	74,6000 ± 0,6067	76,75 ± 1,69	0,066
T-хелпери (CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> )	51,850 ± 2,389	47,35 ± 2,15	0,612
T-цитотоксичні (CD3 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> )	19,8000 ± 0,7015	24,900 ± 1,882	< 0,001
T-активовані (CD3 <sup>+</sup> , HLA-DR <sup>+</sup> )	3,7000 ± 0,2963	6,45 ± 1,05	0,003
T-NK-клітини (CD3 <sup>+</sup> , CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> )	2,500 ± 1,404	4,45 ± 1,06	0,181
B-клітини (CD3 <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> , HLA-DR <sup>+</sup> )	13,6500 ± 0,4961	8,360 ± 1,083	< 0,001
NK-клітини (CD3 <sup>-</sup> , CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> )	6,1000 ± 0,5184	9,1 ± 1,2	0,239
Індекс (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> )	2,637 ± 0,194	2,165 ± 0,149	0,083

що розцінюється деякими авторами як предиктор смертності в пацієнтів на гемодіалізі. Знижена кількість субпопуляції лімфоцитів у пацієнтів із ХНН може призвести до зниження клітинної проліферації і/або підвищення апоптозу клітин [12]. Vouts et al. писав про те, що рівні загальних лімфоцитів та їх популяцій були знижені в дітей перед гемодіалізом та на гемодіалізі порівняно з групою контролю [12]. Раніше проведені дослідження підтвердили суттєве зниження загальної кількості В-клітин периферичної крові в даній категорії пацієнтів [13, 16]. Однак ми виявили більший рівень В-лімфоцитів у дітей, які перебувають на лікуванні гемодіалізом, порівняно з дорослими пацієнтами з ТХНН.

Відносна кількість Т-клітин, а також Т-хелперів вірогідно не відрізнялася в усіх досліджуваних нами пацієнтів, що збігається з даними Vouts [14]. Проте рівні Т-цитотоксичних CD8<sup>+</sup> лімфоцитів у обстежених нами дітей були дещо нижчими, ніж у дорослих пацієнтів, і, як наслідок, індекс CD4/CD8 у дітей мав тенденцію до збільшення порівняно з дорослими.

У багатьох інших дослідженнях у дітей з перитонеальним та гемодіалізом відзначають нормальне співвідношення CD4/CD8 [15, 16]. У той же час W.C. Waltzer et al. [17], L. Morra et al. [18] описують зниження цих показників у пацієнтів з уремією порівняно з групами контролю.

T-хелпери необхідні для негайної клітинної імунної відповіді, В-клітини — для диференціації в антитілоутворюючі клітини. Т-цитотоксичні — важливі для захисту проти вірусних інфекцій. Це може означати, що діти з хронічною нирковою недостатністю будуть більш схильні до вірусних інфекцій. У дорослих пацієнтів з уремією може спостерігатися, наприклад, висока чутливість до вірусу грипу або більш тяжкий клінічний перебіг інфекційних ускладнень [12].

Отже, стан імунної системи в реципієнтів ниркового трансплантата дитячого віку певним чином

відрізняється від такого в дорослих, але ці відмінності потребують подальшого дослідження, аналізу й динамічного спостереження.

## Висновки

У дітей перед трансплантацією нирки порівняно з дорослими відмічається більша відносна кількість В-лімфоцитів та менший рівень Т-цитотоксичних і Т-активованих лімфоцитів. Виявлені також тенденції до зниження кількості Т-NK- та NK-клітин та підвищення співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> порівняно з дорослими.

Виявлені відмінності в кількісному складі субпопуляцій лімфоцитів у дітей перед трансплантацією нирки необхідно враховувати для вибору оптимальної схеми імуносупресивної терапії.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Рецензенти:** д.м.н., проф. І.О. Дудар, зав. відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології» НАМН України; д.м.н., проф В.Є. Дріянська, заступник директора з наукової роботи та зав. лабораторії імунології ДУ «Інститут нефрології» НАМН України.

## References

1. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Leivaditis K, Antoniadi G, Stefanidis I. Infections in hemodialysis: a concise review. Part II: blood transmitted viral infections. *Hippokratia*. 2011;15(2):120-6. PMID: PMC3209673.
2. Nairn J, Hodge G, Henning P. Changes in leukocyte subsets: clinical implications for children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2005 Feb;20(2):190-6. doi: 10.1007/s00467-004-1727-2. PMID: 15625618.
3. Bouts AH, Davin JC, Krediet RT, Monnens LA, Nauta J, Schröder CH, van Lier RA, Out TA. Children with chronic renal failure have reduced numbers of memory B cells. *Clin Exp Immunol*. 2004 Sep;137(3):589-94. PMID:

15320911. PMID: PMC1809136. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02571.x.

4. Danovich GM. *Transplantacija pochki [Kidney transplantation]*. Moisiuk JaG, translator. Moscow: GEOTAR-ME-DIA; 2014. 848 p.

5. Kuiz P, Kohler H, et al. *Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: Evidence for a T cell defect*. *Kidney International*. 1986;29(6):1209-14. PMID: 3489122.

6. Cendroglu M, Jaber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJ. *Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia*. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jan;10(1):93-100.

7. Fernandez-Fresnedo G, Ramos MA, Gonzalez-Pardo MC, Martin de Francisco AL, Lopez-Hoyos M, Arias M. *B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2*. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Apr;15(4):502-10. PMID: 10727545.

8. Kaul H, Girndt M, Sester U, Sester M, Köhler H. *Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T cell activation in patients with end-stage renal disease*. *Am J Kidney Dis*. 2000 Apr;35(4):611-6. PMID: 10739780.

9. Manal Abdel-Salam, Shaimaa Abdelmalik Pessar. *Peripheral Blood Lymphocyte Subsets Counts in Children on Regular Hemodialysis*. *International Journal of Immunology*. 2015;3(1):1-6. doi: 10.11648/j.iji.20150301.11.

10. Alvarez-Lara MA, Carracedo J, Rafael RR, Alejandro MM, Mariano R, Juan AM, Pedro A. *The imbalance in the ratio of Th1 and Th2 helper lymphocytes in uraemia is mediated by an increased apoptosis of Th1 subset*. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3084-90. doi: 10.1093/ndt/gfh382.

11. Khaidukov SV, Zurochka AV, Totolian Areg A, Chereshev VA. *Major and lymphocyte populations of human peripheral blood lymphocytes and their reference values as assayed by multi-colour cytometry*. *Medicinskaja Immunologija*. 2009;11(2-3):227-38.

12. Bouts AH, Out TA, Schröder CH, et al. *Characteristics of peripheral and peritoneal white blood cells in children with chronic renal failure dialyzed or not*. *Perit Dial Int*. 2000;20(6):748-56. PMID: 11216570.

13. Madeleine VP, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R, Vaziri ND. *Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression*. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jan;25(1):205-12. PMID: 19684120. PMID: PMC2796898. doi: 10.1093/ndt/gfp397.

14. Bouts AHM. *Functional and immunological studies in children with chronic renal failure: the effects of uremia and dialysis treatment*; 2001. 183 p. Available from: [https://pure.uva.nl/ws/files/3204402/14596\\_UBA002000394\\_02.pdf](https://pure.uva.nl/ws/files/3204402/14596_UBA002000394_02.pdf)

15. Hisano S, Miyazaki C, Hatae K, Kaku Y, Yamane I, Ueda K, et al. *Immune status of children on continuous peritoneal dialysis*. *Pediatr Nephrol*. 1992;6(2):179-81. PMID: 1571217.

16. Deenitchina SS, Ando T, Okuda S, Kinukawa N, Hirakata H, Nagashima A, et al. *Cellular immunity in hemodialysis patients: a quantitative analysis of immune cell subsets by flow cytometry*. *Am J Nephrol*. 1995;15(1):57-65. PMID: 7872366.

17. Waltzer WC, Bachvaroff RJ, Raisbeck AP, Egelanddal B, Pullis C, Shen L, Rapaport FT. *Immunological monitoring in patients with end-stage renal disease*. *J Clin Immunol*. 1984;4(5):364-8. PMID: 6238042.

18. Morra L, Ponassi GA, Gurreri G, Moccia F, Mela GS, Bessone G. *T lymphocyte subsets in chronic uremic patients treated with maintenance hemodialysis*. *Biomed Pharmacother*. 1990;44(1):53-6. PMID: 1369694.

Надійшла 03.08.2017,  
надійшла у виправленому вигляді 07.08.2017,  
прийнята до друку 08.08.2017 ■

Закордонец В.Ф., Зограбян Р.О., Вороняк А.С., Кубашко А.В., Баран В.Е.

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев, Украина

#### Особенности состояния иммунной системы у потенциальных реципиентов почечного трансплантата детского возраста

**Резюме. Актуальность.** Состояние иммунной системы реципиента может оказывать большое влияние на результаты трансплантации и должно учитываться при выборе тактики иммуносупрессивной терапии. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ цитометрического исследования субпопуляции лимфоцитов периферической крови: Т-клетки (CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>-</sup>), Т-хелперы (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксические (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), Т-активированные (CD3<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>), Т-NK-клетки (CD3<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>), В-клетки (CD3<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>), NK-клетки (CD3<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) у 40 взрослых пациентов в возрасте 18–50 лет и 20 детей (возраст 2–18 лет) с терминальной хронической почечной недостаточностью, которые получали почечно-заместительную терапию методом программного гемодиализа перед аллотрансплантацией почки на базе Национального института хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова. **Результаты.** У детей с терминальной почечной недостаточностью по сравнению со взрослыми пациентами выявлено боль-

шее относительное количество В-лимфоцитов и меньшее — Т-цитотоксических и Т-активированных лимфоцитов. Отмечены также тенденции к снижению уровней Т-NK- и NK-клеток, а также повышению соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Состояние иммунной системы у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью детского возраста перед трансплантацией отличается от такого у взрослых. Но, принимая во внимание разноречивость данных литературы по этому вопросу, считаем необходимым продолжить исследование с обязательным анализом динамики показателей в посттрансплантационном периоде. **Выводы.** Выявленные отличия количественного состава субпопуляций лимфоцитов у детей перед трансплантацией почки необходимо учитывать для выбора оптимальной схемы иммуносупрессивной терапии.

**Ключевые слова:** субпопуляция лимфоцитов; хроническая почечная недостаточность; реципиент почечного трансплантата

V.P. Zakordonets, R.O. Zograbian, O.S. Voroniak, A.V. Kubashko, V.Ye. Baran  
SI "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Immune system features in pediatric candidates for kidney transplantation

**Abstract. Background.** The state of the recipient's immune system may influence significantly the results of transplantation and should be taken into account when choosing the tactics of immunosuppressive therapy. **Materials and methods.** The retrospective analysis of cytometric peripheral blood lymphocytes examination: T cells (CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>-</sup>), T-helper cells (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>), T-cytotoxic (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), T-activated (CD3<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>), T-NK cells (CD3<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>), B cells (CD3<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>), NK-cells (CD3<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) was done in 40 adult and 20 pediatric patients with end stage renal disease (ESRD) on haemodialysis the day before kidney transplantation in O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation. **Results.** Higher B-lymphocytes and lower T-cytotoxic and T-activated levels were found in children

with end stage renal disease compared to adult patients. There were also tendencies to decreased T-NK and NK-cell levels, as well as to increased CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in pediatric patients. The state of immune system in pediatric patients with ESRD before transplantation differs from that in adults. But, taking into account the contradictory published data on this issue, we consider it necessary to continue the investigation with a mandatory analysis of parameters dynamics in posttransplant period. **Conclusions.** The differences of lymphocyte subsets repertoire in children before kidney transplantation should be considered when choosing optimal scheme of immunosuppressive therapy.

**Keywords:** lymphocyte subset; chronic renal failure; renal transplant recipient

## KDIGO 2017. Доповнення Керівництва з клінічної практики з діагностики, визначення, запобігання та лікування хронічної хвороби нирок із мінеральними та кістковими розладами (ХХН-МКР)

### KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

For cite: Pochki. 2017;6:149-54. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109030

Цитування: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59.

Положення			
Рівень рекомендації	Пацієнт	Клініцист	Політика
Рівень 1 «Ми рекомендуємо»	Більшість людей у вашій ситуації бажали б рекомендоване лікування, лише мала частка б відмовилась	Більшість пацієнтів повинні отримати рекомендоване лікування	Рекомендація може бути оцінена як та, що претендує на розробку керівництва, або як стандартний захід
Рівень 2 «Ми пропонуємо»	Більшість людей у вашій ситуації бажали б рекомендоване лікування, багато хто б відмовився	Різні дії підходять різним пацієнтам. Кожен пацієнт потребує допомоги в прийнятті рішення щодо тактики, відповідної до уподобань та цілей	Рекомендація, ймовірно, вимагатиме суттєвих дебатів і участі зацікавлених сторін щодо остаточного визначення

\* Додаткова категорія «не класифікується» використовується, як правило, для надання вказівки на основі здорового глузду або коли тема не дозволяє належним чином застосовувати докази.

Найбільш поширеними прикладами є рекомендації щодо інтервалів моніторингу, консультування та направлення до інших клінічних фахівців. Неградуйовані рекомендації, як правило, пишуться у вигляді простих декларативних тверджень, але вони не повинні тлумачитися як більш виправдані рекомендації, ніж рекомендації рівня 1 або 2.

Оцінка	Якість доказу	Значення
<b>A</b>	Висока	Ми впевнені, що справжній ефект наблизений до очікуваного
<b>B</b>	Помірна	Справжній ефект, ймовірно, близький до очікуваного, але може відрізнятись
<b>C</b>	Низька	Справжній ефект може суттєво відрізнятись від очікуваного
<b>D</b>	Дуже низька	Оцінка ефекту дуже непевна й часто далека від істини

## Резюме рекомендацій KDIGO 2017 з ХХН-МКР

### Частина 3.1. Діагностика ХХН-МКР: біохімічні відхилення

3.1.1. Рекомендуємо контролювати рівень кальцію, фосфатів, ПТГ та активності лужної фосфатази в сироватці крові, починаючи з 3а стадії ХХН (1С). У дітей пропонуємо такий моніторинг починати з 2-ї стадії ХХН (2D).

3.1.2. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій доцільно встановлювати частоту визначення рівня сироваткового кальцію, фосфатів та ПТГ за наявності й величиною відхилень, а також швидкістю прогресування ХХН (не класифікується). Доцільні інтервали моніторингу:

— при ХХН 3а-3b стадій: для сироваткових рівнів кальцію та фосфору — кожні 6–12 місяців; для ПТГ — виходячи з базового рівня та прогресування ХХН;

— при ХХН 4-ї стадії: для сироваткових рівнів кальцію та фосфору — кожні 3–6 місяців; для ПТГ — кожні 6–12 місяців. При ХХН 5-ї стадії, включаючи 5Д: для сироваткових рівнів кальцію та фосфору — кожні 1–3 місяці; для ПТГ — кожні 3–6 місяців;

— при ХХН 4–5Д стадій: для активності лужної фосфатази — кожні 12 місяців або частіше за наявності підвищеного ПТГ (див. частину 3.2);

— у пацієнтів із ХХН, які отримують лікування ХХН-МКР або в яких встановлені біохімічні відхилення, доцільно збільшити частоту вимірювань для моніторингу тенденцій розвитку та ефективності лікування й побічних ефектів (не класифікується).

3.1.3. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій пропонуємо вимірювання рівня 25(OH)D (кальцидіолу), повторне тестування визначається попередніми значеннями та терапевтичними втручаннями (2С). Пропонуємо проводити корекцію дефіциту та недостатності вітаміну D за допомогою стратегій лікування, рекомендованих для загального населення (2С).

3.1.4. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д рекомендуємо приймати терапевтичні рішення на основі загальних тенденцій, а не на підставі єдиного лабораторного показника, з урахуванням усіх доступних способів оцінки ХХН-МКР (1С).

3.1.5. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д пропонуємо, щоб індивідуальні значення кальцію та фосфору сироватки крові оцінювалися разом з метою визначення клінічного підходу, а не як математична конструкція множення фосфату й кальцію ( $Ca \times P$ ) (2D).

3.1.6. Рекомендуємо, щоб у результатах лабораторних досліджень пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій клінічні лабораторії інформували лікуючого лікаря про фактичний метод клінічного аналізу і про будь-які зміни методів, джерел матеріалу (плазми або сироватки) або технічних характеристик для полегшення відповідної інтерпретації біохімічних даних (1В).

### Частина 3.2. Діагностика ХХН-МКР: кістки

3.2.1. У пацієнтів із ХХН 5Д стадії з наявною ХХН-МКР і/або ризик-факторами остеопорозу пропонуємо проводити тестування на щільність кісток для оцінки

## Summary of KDIGO CKD-MBD recommendations

### Chapter 3.1: Diagnosis of CKD-MBD: biochemical abnormalities

3.1.1: We recommend monitoring serum levels of calcium, phosphate, PTH, and alkaline phosphatase activity beginning in CKD G3a (1C). In children, we suggest such monitoring beginning in CKD G2 (2D).

3.1.2: In patients with CKD G3a–G5D, it is reasonable to base the frequency of monitoring serum calcium, phosphate, and PTH on the presence and magnitude of abnormalities, and the rate of progression of CKD (Not Graded). Reasonable monitoring intervals would be:

— In CKD G3a–G3b: for serum calcium and phosphate, every 6–12 months; and for PTH, based on baseline level and CKD progression.

— In CKD G4: for serum calcium and phosphate, every 3–6 months; and for PTH, every 6–12 months. In CKD G5, including G5D: for serum calcium and phosphate, every 1–3 months; and for PTH, every 3–6 months.

— In CKD G4–G5D: for alkaline phosphatase activity, every 12 months, or more frequently in the presence of elevated PTH (see Chapter 3.2).

— In CKD patients receiving treatments for CKD-MBD, or in whom biochemical abnormalities are identified, it is reasonable to increase the frequency of measurements to monitor for trends and treatment efficacy and side effects (Not Graded).

3.1.3: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that 25(OH)D (calcidiol) levels might be measured, and repeated testing determined by baseline values and therapeutic interventions (2C). We suggest that vitamin D deficiency and insufficiency be corrected using treatment strategies recommended for the general population (2C).

3.1.4: In patients with CKD G3a–G5D, we recommend that therapeutic decisions be based on trends rather than on a single laboratory value, taking into account all available CKD-MBD assessments (1C).

3.1.5: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that individual values of serum calcium and phosphate, evaluated together, be used to guide clinical practice rather than the mathematical construct of calcium-phosphate product ( $Ca \times P$ ) (2D).

3.1.6: In reports of laboratory tests for patients with CKD G3a–G5D, we recommend that clinical laboratories inform clinicians of the actual assay method in use and report any change in methods, sample source (plasma or serum), or handling specifications to facilitate the appropriate interpretation of biochemistry data (1B).

### Chapter 3.2: Diagnosis of CKD-MBD: bone

3.2.1: In patients with CKD G3a–G5D with evidence of CKD-MBD and/or risk factors for osteoporosis, we suggest BMD testing to assess frac-

ризик переломів, якщо отримані результати впливатимуть на подальшу лікувальну тактику (2B).

3.2.2. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій доцільно проводити біопсію кістки, якщо дані про тип ниркової остеодистрофії впливатимуть на рішення щодо подальшого лікування (не класифікується).

3.2.3. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій пропонуємо вимірювання сироваткового ПТГ або кісткової специфічної лужної фосфатази для оцінки ураження кісток, оскільки дуже високі або низькі показники передбачають порушення метаболізму кісткової тканини (2B).

3.2.4. У пацієнтів з ХХН 3а-5Д стадій пропонуємо рутинно не вимірювати деривати метаболізму кісткової тканини — маркери синтезу колагену (наприклад, С-кінцевий пропептид проколагену першого типу) та його похідні (наприклад, перехресно пов'язаний тельопептид колагену першого типу, перехресні ланки, піридинолін, дезоксипіридинолін) (2C).

3.2.5. Рекомендуємо дітям із ХХН 2–5Д стадій проводити вимірювання довжини тіла щонайменше щоквартально, дітям з ХХН 2–5Д стадій оцінка лінійного росту повинна проводитись принаймні щороку (1B).

### **Частина 3.3. Діагностика ХХН-МКР: васкулярна кальцифікація**

3.3.1. Пацієнтам із ХХН 3а-5Д стадій пропонуємо застосовувати латеральну абдомінальну рентгенографію для виявлення наявності або відсутності кальцифікації судин, ехокардіограма може використовуватись для виявлення наявності або відсутності кальцифікації клапана як альтернатива комп'ютерній томографії (2C).

3.3.2. Пропонуємо пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій і встановленою кальцифікацією судин або клапанів розглядати як тих, що мають найвищий серцево-судинний ризик (2A). Доцільно використовувати цю інформацію для визначення подальшої тактики ведення осіб з ХХН-МКР (не оцінено).

### **Частина 4.1. Лікування ХХН-МКР, спрямоване на зниження високого рівня фосфатемії й підтримання кальціємії**

4.1.1. У пацієнтів з ХХН 3а-5Д стадій лікування ХХН-МКР повинно базуватися на серійному оцінюванні рівня фосфору, кальцію і ПТГ, ці результати аналізуються разом (не оцінено).

4.1.2. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій пропонуємо зниження підвищеного рівня фосфору до нормального рівня діапазону значень (2C).

4.1.3. У дорослих пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій пропонуємо уникати гіперкальціємії (2C). У дітей із ХХН 3а-5Д стадій пропонуємо підтримувати вміст кальцію в сироватці крові у віковому діапазоні значень (2C).

4.1.4. У пацієнтів із ХХН 5Д стадії пропонуємо використовувати діалізну концентрацію кальцію в межах 1,25–1,50 ммоль/л (2,5 і 3,0 мкг/л) (2C).

4.1.5. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій рішення про лікування з метою зниження рівня фосфатів повинні базуватися на характері фосфатемії, він може бути про-

ture risk if results will impact treatment decisions (2B).

3.2.2: In patients with CKD G3a–G5D, it is reasonable to perform a bone biopsy if knowledge of the type of renal osteodystrophy will impact treatment decisions (Not Graded).

3.2.3: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that measurements of serum PTH or bone-specific alkaline phosphatase can be used to evaluate bone disease because markedly high or low values predict underlying bone turnover (2B).

3.2.4: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest not to routinely measure bone-derived turnover markers of collagen synthesis (such as procollagen type I C-terminal propeptide) and breakdown (such as type I collagen cross-linked telopeptide, cross-laps, pyridinoline, or deoxypyridinoline) (2C).

3.2.5: We recommend that infants with CKD G2–G5D have their length measured at least quarterly, while children with CKD G2–G5D should be assessed for linear growth at least annually (1B).

### **Chapter 3.3: Diagnosis of CKD-MBD: vascular calcification**

3.3.1: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that a lateral abdominal radiograph can be used to detect the presence or absence of vascular calcification, and an echocardiogram can be used to detect the presence or absence of valvular calcification, as reasonable alternatives to computed tomography-based imaging (2C).

3.3.2: We suggest that patients with CKD G3a–G5D with known vascular or valvular calcification be considered at highest cardiovascular risk (2A). It is reasonable to use this information to guide the management of CKD-MBD (Not Graded).

### **Chapter 4.1: Treatment of CKD-MBD targeted at lowering high serum phosphate and maintaining serum calcium**

4.1.1: In patients with CKD G3a–G5D, treatments of CKD-MBD should be based on serial assessments of phosphate, calcium, and PTH levels, considered together (Not Graded).

4.1.2: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest lowering elevated phosphate levels toward the normal range (2C).

4.1.3: In adult patients with CKD G3a–G5D, we suggest avoiding hypercalcemia (2C). In children with CKD G3a–G5D, we suggest maintaining serum calcium in the age-appropriate normal range (2C).

4.1.4: In patients with CKD G5D, we suggest using a dialysate calcium concentration between 1.25 and 1.50 mmol/l (2.5 and 3.0 mEq/l) (2C).

4.1.5: In patients with CKD G3a–G5D, decisions about phosphate-lowering treatment should be based

гресуюче зростаючим або постійно підвищеним (не класифікується).

4.1.6. У дорослих пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій, які отримують фосфатознижуючі препарати, пропонуємо обмежити дозу кальційумісних фосфатних біндерів (2В). У дітей із ХХН 3а-5Д стадій доцільно обґрунтувати вибір лікування, що знижує фосфатемію на рівні сироваткового кальцію (не класифікується).

4.1.7. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій рекомендуємо уникати довготривалого застосування алюмінійвмісних фосфатних біндерів, а в пацієнтів із ХХН 5Д — уникати контамінації алюмінію в діалізаті з метою запобігання алюмінієвій інтоксикації (1С).

4.1.8. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій пропонуємо обмежити прийом фосфату в харчуванні при лікуванні гіперфосфатемії як самостійний захід або в поєднанні з іншим лікуванням (2D). Доцільно визначати джерела фосфату (наприклад, тваринні, рослинні, добавки) при прийнятті дієтичних рекомендацій (не класифікується).

4.1.9. У пацієнтів із ХХН 5Д стадії пропонуємо посилити видалення фосфату шляхом діалізу при лікуванні стійкої гіперфосфатемії (2С).

#### **Частина 4.2. Лікування відхилення рівнів ПТГ при ХХН-МКР**

4.2.1. У пацієнтів із ХХН 3а-5 стадій, які не отримують діаліз, оптимальний рівень ПТГ досі не встановлений. Проте пропонуємо пацієнтам із прогресивно зростаючими рівнями інтактного ПТГ або його гранично високим рівнем проводити аналіз оцінки модифікаційних факторів, що включають гіперфосфатемію, гіпокальціємію, надмірне споживання фосфатів і наявний дефіцит вітаміну D (2С).

4.2.2. У дорослих пацієнтів з ХХН 3а-5 стадій, які не отримують діаліз, пропонуємо не використовувати рутинне вживання кальцитріолу й аналогів вітаміну D (2С). Доцільно зарезервувати використання кальцитріолу й аналогів вітаміну D для пацієнтів із ХХН 4–5-ї стадії і тяжким та прогресуючим гіперпаратиреозом (не класифікується). У дітей аналоги кальцитріолу та вітаміну D можуть розглядатись як засоби підтримки рівня кальціємії у відповідному віці в нормальному діапазоні (не класифікується).

4.2.3. У пацієнтів з ХХН 5Д стадії пропонуємо підтримувати рівень інтактного ПТГ у приблизному діапазоні від 2 до 9 разів вище від верхньої межі норми для відповідного референтного значення проведеного аналізу (2С). Пропонуємо, щоб помітні зміни рівня ПТГ в обох напрямках у межах цього діапазону спонукали до ініціювання або зміни терапії для уникнення прогресування до рівнів поза межами цього діапазону (2С).

4.2.4. У пацієнтів із ХХН 5Д стадії, що потребують ПТГ-знижуючої терапії, пропонуємо використовувати кальциміметики, кальцитріол, або аналоги вітаміну D, або комбінацію кальциміметиків із кальцитріолом або аналогом вітаміну D (2В).

4.2.5. У пацієнтів із ХХН 3а-5Д стадій з тяжким гіперпаратиреозом (ГПТ), які не відповідають на медичне або фармакологічне лікування, пропонуємо проводити паратиреоїдектомію (2В).

on progressively or persistently elevated serum phosphate (Not Graded).

4.1.6: In adult patients with CKD G3a–G5D receiving phosphate-lowering treatment, we suggest restricting the dose of calcium-based phosphate binders (2B). In children with CKD G3a–G5D, it is reasonable to base the choice of phosphate-lowering treatment on serum calcium levels (Not Graded).

4.1.7: In patients with CKD G3a–G5D, we recommend avoiding the long-term use of aluminum-containing phosphate binders and, in patients with CKD G5D, avoiding dialysate aluminum contamination to prevent aluminum intoxication (1C).

4.1.8: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest limiting dietary phosphate intake in the treatment of hyperphosphatemia alone or in combination with other treatments (2D). It is reasonable to consider phosphate source (e.g., animal, vegetable, additives) in making dietary recommendations (Not Graded).

4.1.9: In patients with CKD G5D, we suggest increasing dialytic phosphate removal in the treatment of persistent hyperphosphatemia (2C).

#### **Chapter 4.2: Treatment of abnormal PTH levels in CKD-MBD**

4.2.1: In patients with CKD G3a–G5 not on dialysis, the optimal PTH level is not known. However, we suggest that patients with levels of intact PTH progressively rising or persistently above the upper normal limit for the assay be evaluated for modifiable factors, including hyperphosphatemia, hypocalcemia, high phosphate intake, and vitamin D deficiency (2C).

4.2.2: In adult patients with CKD G3a–G5 not on dialysis, we suggest that calcitriol and vitamin D analogs not be routinely used (2C). It is reasonable to reserve the use of calcitriol and vitamin D analogs for patients with CKD G4–G5 with severe and progressive hyperparathyroidism (Not Graded). In children, calcitriol and vitamin D analogs may be considered to maintain serum calcium levels in the age-appropriate normal range (Not Graded).

4.2.3: In patients with CKD G5D, we suggest maintaining iPTH levels in the range of approximately 2 to 9 times the upper normal limit for the assay (2C). We suggest that marked changes in PTH levels in either direction within this range prompt an initiation or change in therapy to avoid progression to levels outside of this range (2C).

4.2.4: In patients with CKD G5D requiring PTH-lowering therapy, we suggest calcimimetics, calcitriol, or vitamin D analogs, or a combination of calcimimetics with calcitriol or vitamin D analogs (2B).

4.2.5: In patients with CKD G3a–G5D with severe hyperparathyroidism (HPT) who fail to respond to medical or pharmacological therapy, we suggest parathyroidectomy (2B).

**Частина 4.3. Лікування кісток бісфосфонатами, іншими препаратами для лікування остеопорозу та гормоном росту**

4.3.1. У пацієнтів із ХХН 1–2-ї стадій з остеопорозом і/або високим ризиком переломів згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я рекомендуємо тактику, як для загального населення (1A).

4.3.2. У пацієнтів із ХХН 3a–3b з рівнем ПТГ у нормальному діапазоні та остеопорозом і/або високим ступенем ризику переломів згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я пропонуємо лікування, як для загального населення (2B).

4.3.3. У пацієнтів із ХХН 3a–5Д стадій з біохімічними відхиленнями, зумовленими ХХН-МКР та низькою щільністю кістки і/або патологічними переломами, пропонуємо у варіантах лікування враховувати величину й оборотність біохімічних відхилень та прогресування ХХН, пам'ятаючи про можливість проведення біопсії кістки (2D).

4.3.4. У дітей та підлітків з ХХН 2–5Д стадій та пов'язаним з цим дефіцитом росту рекомендуємо лікування рекомбінантним людським гормоном росту за необхідності збільшення росту після попередньої оцінки недоїдання та біохімічних відхилень, що характеризують ХХН-МКР (1A).

**Частина 5. Оцінка та лікування хвороби кісток при трансплантації нирки**

5.1. У пацієнтів, які знаходяться в безпосередньо посттрансплантаційному періоді, рекомендуємо вимірювати рівень кальцію та фосфатів у сироватці крові щонайменше щотижня до їх стабілізації (1B).

5.2. У пацієнтів після безпосереднього посттрансплантаційного періоду доцільно визначити частоту спостереження за вмістом кальцію, фосфору та ПТГ у сироватці крові для встановлення наявності й величини їх відхилень від норми та швидкості прогресування ХХН (не класифіковано).

Доцільні інтервали моніторингу:

— при ХХН 1T–3bT стадій для сироваткового кальцію та фосфору — кожні 6–12 місяців; для ПТГ — один раз, з наступними інтервалами залежно від базового рівня та прогресування ХХН;

— при ХХН 4T стадії для сироваткового кальцію та фосфору — кожні 3–6 місяців; для ПТГ — кожні 6–12 місяців;

— при ХХН 5T стадії для сироваткового кальцію та фосфору — кожні 1–3 місяці; для ПТГ — кожні 3–6 місяців;

— при ХХН 3aT–5T стадій вимірювання лужних фосфатаз — щорічно або частіше за наявності підвищеного ПТГ (див. розділ 3.2).

У пацієнтів із ХХН, які отримують лікування ХХН-МКР або в яких виявлені біохімічні відхилення, доцільно збільшувати частоту вимірювань для контролю ефективності та побічних ефектів (не класифікується). Доцільно корегувати ці відхилення аналогічно пацієнтам із ХХН 3a–5 стадій (див. розділи 4.1 та 4.2) (не класифікується).

**Chapter 4.3: Treatment of bone with bisphosphonates, other osteoporosis medications, and growth hormone**

4.3.1: In patients with CKD G1–G2 with osteoporosis and/or high risk of fracture, as identified by World Health Organization criteria, we recommend management as for the general population (1A).

4.3.2: In patients with CKD G3a–G3b with PTH in the normal range and osteoporosis and/or high risk of fracture, as identified by World Health Organization criteria, we suggest treatment as for the general population (2B).

4.3.3: In patients with CKD G3a–G5D with biochemical abnormalities of CKD-MBD and low BMD and/or fragility fractures, we suggest that treatment choices take into account the magnitude and reversibility of the biochemical abnormalities and the progression of CKD, with consideration of a bone biopsy (2D).

4.3.4: In children and adolescents with CKD G2–G5D and related height deficits, we recommend treatment with recombinant human growth hormone when additional growth is desired, after first addressing malnutrition and biochemical abnormalities of CKD-MBD (1A).

**Chapter 5: Evaluation and treatment of kidney transplant bone disease**

5.1: In patients in the immediate post–kidney transplant period, we recommend measuring serum calcium and phosphate at least weekly, until stable (1B).

5.2: In patients after the immediate post-kidney transplant period, it is reasonable to base the frequency of monitoring serum calcium, phosphate, and PTH on the presence and magnitude of abnormalities, and the rate of progression of CKD (Not Graded).

Reasonable monitoring intervals would be:

— In CKD G1T–G3bT, for serum calcium and phosphate, every 6–12 months; and for PTH, once, with subsequent intervals depending on baseline level and CKD progression.

— In CKD G4T, for serum calcium and phosphate, every 3–6 months; and for PTH, every 6–12 months.

— In CKD G5T, for serum calcium and phosphate, every 1–3 months; and for PTH, every 3–6 months.

— In CKD G3aT–G5T, measurement of alkaline phosphatases annually, or more frequently in the presence of elevated PTH (see Chapter 3.2).

In CKD patients receiving treatments for CKD-MBD, or in whom biochemical abnormalities are identified, it is reasonable to increase the frequency of measurements to monitor for efficacy and side effects (Not Graded). It is reasonable to manage these abnormalities as for patients with CKD G3a–G5 (see Chapters 4.1 and 4.2) (Not Graded).

5.3. У пацієнтів із ХХН 1Т-5Т стадій можливе визначення рівня 25(ОН)D (кальцидіол), а повторне тестування може проводитись залежно від базових значень та наступних втручань (2С).

5.4. У пацієнтів із ХХН 1Т-5Т стадій пропонуємо проводити корекцію дефіциту та недостатності вітаміну D за допомогою таких стратегій лікування, що рекомендовані для загального населення (2С).

5.5. У пацієнтів із ХХН 1Т-5Т стадій з факторами ризику остеопорозу пропонуємо застосовувати тестування щільності кісток для оцінки ризику переломів у тих випадках, коли ці результати можуть змінити терапію (2С).

5.6. У пацієнтів перших 12 місяців після трансплантації нирок із рШКФ, що приблизно перевищує 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, і низьким рівнем щільності кісток пропонуємо розглянути необхідність лікування вітаміном D, кальцитріолом/альфакальцидіолом і/або антирезорбційними засобами (2D).

Пропонуємо вважати, що на вибір лікування впливає наявність ХХН-МКР, визначена за рівнями кальцію, фосфору, ПТГ, лужних фосфатаз та 25(ОН)D (2С).

Доцільно розглядати проведення біопсії кістки для визначення напрямку лікування (не класифікується).

Даних для визначення напрямку лікування після перших 12 місяців недостатньо.

5.7. Для пацієнтів з ХХН 4Т-5Т стадій з низьким рівнем щільності кісток пропонуємо тактику лікування як для пацієнтів із ХХН 4–5-ї стадій, а не як для тих, які знаходяться на діалізі, що детально описано в розділах 4.1 та 4.2 (2С).

5.3: In patients with CKD G1T–G5T, we suggest that 25(OH)D (calcidiol) levels might be measured, and repeated testing determined by baseline values and interventions (2C).

5.4: In patients with CKD G1T–G5T, we suggest that vitamin D deficiency and insufficiency be corrected using treatment strategies recommended for the general population (2C).

5.5: In patients with CKD G1T–G5T with risk factors for osteoporosis, we suggest that BMD testing be used to assess fracture risk if results will alter therapy (2C).

5.6: In patients in the first 12 months after kidney transplant with an estimated glomerular filtration rate greater than approximately 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and low BMD, we suggest that treatment with vitamin D, calcitriol/alfacalcidol, and/or antiresorptive agents be considered (2D).

We suggest that treatment choices be influenced by the presence of CKD-MBD, as indicated by abnormal levels of calcium, phosphate, PTH, alkaline phosphatases, and 25(OH)D (2C).

It is reasonable to consider a bone biopsy to guide treatment (Not Graded).

There are insufficient data to guide treatment after the first 12 months.

5.7: In patients with CKD G4T–G5T with known low BMD, we suggest management as for patients with CKD G4–G5 not on dialysis, as detailed in Chapters 4.1 and 4.2 (2C).

**Переклад:** к.м.н. М.Д. Іванова, проф. Д.Д. Іванов, за редакцією акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України проф. Л.А. Пирого ■

Іванов Д.Д.<sup>1</sup>, Савицька Л.М.<sup>2</sup>, Бабенко З.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології та нирково-замісної терапії, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>КЗ КОР «Київська обласна лікарня № 2», м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Міська клінічна лікарня № 10, м. Одеса, Україна

## Гіперурикемія і прогноз хронічної хвороби нирок

For cite: Pochki. 2017;6:155-9. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109031

**Резюме.** Співвідношення урикемії, магніємії, якості життя та функціонального резерву нирок при хронічній хворобі нирок (ХХН) остаточно не визначено. Нами проаналізовані ці показники в 145 пацієнтів із ХХН 1–5-ї стадії залежно від ступеня. Встановлено, що динаміка гіперурикемії й магніємії та урикемії й артеріального тиску має обернений кореляційний зв'язок і формує якість життя пацієнтів при ХХН 5-ї стадії. І навпаки, урикемія позитивно корелює з рівнем артеріального тиску й функціональним резервом нирки при ХХН 1–3-ї стадії. Пацієнти з гіперурикемією та ХХН 1–5-ї стадії мають вищу якість життя та більший нирковий резерв, ніж пацієнти з нормоурикемією, але в той же час у них збільшується ризик розвитку серцево-судинних та метаболічних порушень. Подальше накопичення даних та їх аналіз будуть підставою для формулювання практичних рекомендацій, зокрема, щодо доцільності застосування алопуринолу, фебуксостату та Магнероту залежно від ступеня урикемії, магніємії та ХХН.

**Ключові слова:** гіперурикемія і хронічна хвороба нирок; подагра і хронічна хвороба нирок; якість життя пацієнтів із хронічною хворобою нирок; Магнерот; магніємія при хронічній хворобі нирок

Одним із основних документів з ведення хворих із подагрою на сьогодні є рекомендації EULAR, 2016 [1]. Нагадаємо вибірково основні положення щодо нефрологічної практики:

1. Кожна людина, яка має подагру, повинна систематично перевірятись на наявність супутніх захворювань та факторів ризику серцево-судинних захворювань, включаючи ниркову недостатність

2. Призначення гіпоурикемічної терапії (ГУТ) слід розглядати й обговорювати з кожним пацієнтом з визначенням діагнозом подагри з першого її епізоду. ГУТ призначається всім пацієнтам з рецидивами подагри, тофусами, уратною артропатією і/або нирковими каменями [2]. Ініціювання ГУТ рекомендується в найближчі строки від уперше встановленого діагнозу в пацієнтів до 40 років або в осіб із дуже високим рівнем урикемії (> 8,0 мг/дл, 480 ммоль/л) і/або супутніми захворюваннями (порушення функції нирок, гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність).

3. Для пацієнтів, які отримують ГУТ, показники урикемії слід контролювати та підтримувати на рівні < 6 мг/дл (360 ммоль/л). Нижчий цільовий рівень

(< 5 мг/дл, 300 ммоль/л) для полегшення швидкого розчинення кристалів рекомендується для пацієнтів із тяжкою подагрою [3] до повного розчинення кристалів. Рівень урикемії < 3 мг/дл (180 ммоль/л) не рекомендується в довгостроковій перспективі.

Із клінічної практики відомо:

— рецидиви подагри можуть супроводжуватись нормальними значеннями урикемії;

— і навпаки, дуже високий рівень урикемії не обов'язково призводить до розвитку подагри [4];

— при порушенні функції нирок урикемія нерідко зростає, проте не відомо, до якого рівня.

Добре відомо, що зниження функції нирок супроводжується зростанням концентрації сечової кислоти в крові без наявних ознак подагри. Більше того, у пацієнтів, які отримують блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, також відзначається збільшення базових рівнів урикемії. Нами проведено пошуковий аналіз залежності урикемії (а також магніємії та артеріального тиску — систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ)) від суб'єктивної оцінки якості життя в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). З огляду на те, що вищенаведені настано-

ви підкреслюють важливість гіпоурикемічної терапії при зниженні функції нирок, нами проаналізовано дві вибірки пацієнтів: тих, які отримують нирково-замісну терапію, та тих, які мають ХХН.

У табл. 1 наведені дані пацієнтів, які отримують лікування діалізом: із ХХН 5П (24 пацієнти) і ХХН 5Д стадії (88 осіб).

Наведені дані свідчать, що рівні урикемії та магніємії знаходились у межах нормальних значень, проте краща оцінка пацієнтом свого стану супроводжувалась більш високими показниками сечової кислоти та меншими значеннями артеріального тиску. 5 % пацієнтів отримували алопуринол або фебуксостат з метою зниження урикемії за наявності подагри. Статистично вірогідних відмінностей не отримано, проте загальні тенденції простежуються.

Звертає на себе увагу реципрокна зміна концентрації сечової кислоти й магнію в крові (коефіцієнт кореляції Спірмена  $-0,5$ ; коефіцієнт кореляції Пірсона  $-0,623$ , сила зв'язку за шкалою Чеддока — помітна, t-критерій Стьюдента  $-0,796$ ). Рівень урикемії мав обернений кореляційний зв'язок з величиною артеріального тиску (коефіцієнт кореляції Пірсона  $-0,679$ ). У групі пацієнтів із ХХН 5-ї стадії, функція нирок у яких майже відсутня, відзначається така ж закономірність, як і в здорових людей. На наявність зв'язку між споживанням магнію та рівнями сечової кислоти в сироватці крові у своєму дослідженні вказав Y. Wang. У дослідженні взяли участь 5168 пацієнтів. Виявилось, що споживання магнію аліментарним шляхом обернено асоціюється з гіперурикемією. Ця закономірність була статистично підтверджена для чоловічої підгрупи, проте не для жіночої [5] Тому класичне призначення Магнероту, що знижує урикемію й підвищує рівень магнію [6], видається доцільним і для пацієнтів із ХХН 5-ї стадії.

Проте коректне призначення препарату подвійної дії потребує індивідуального підходу при ХХН 5-ї стадії. Наш особистий досвід свідчить, що прийом 1 таблетки Магнероту двічі на добу приводив до нормалізації рівня магніємії, але не був достатнім для суттєвого зниження гіперурикемії. Ці дані розширюють показання для призначення Магнероту, особливо в пацієнтів з помірною гіперурикемією і вираженим зниженням рівня магнію крові. З огляду на те, що Магнерот має дві діючі речовини, його застосування підвищує прихильність до лікування в пацієнтів, які отримують велику кількість інших медикаментів.

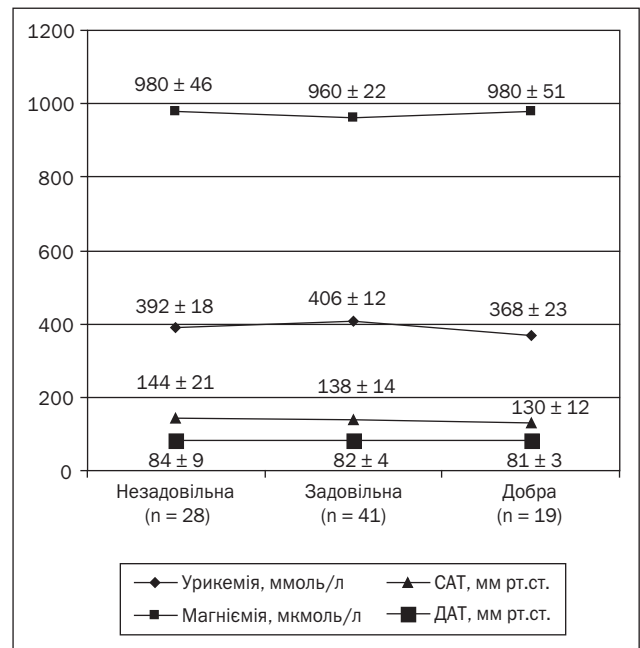
На рис. 1, 2 наведені окремо дані пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз (ПД) і гемодіаліз.

Як свідчать наведені дані, в осіб, які отримують перитонеальний діаліз, спостерігаються такі ж тенденції, проте рівні урикемії дещо нижчі. Реципрокні зміни (обернений кореляційний зв'язок) зберігаються в обох групах. Хворі на ПД, у яких зберігається залишкова функція нирок [7], мають більше показань для корекції Магнеротом.

Отже, аналізуючи показники осіб, які отримують нирково-замісну терапію, можна припустити, що краща якість життя супроводжується більш високими показниками урикемії, нижчими значеннями магніємії, ближчими до нормальних значеннями артеріального тиску. Проте виникає питання, чому більш високі рівні урикемії супроводжують кращу якість життя, а за наявності залишкової функції нирок у пацієнтів із ПД відзначаються менші значення урикемії. Можливо, справа у функціональному резерві нирок?

Розглянемо другу групу пацієнтів з гіперурикемією при ХХН 1–3-ї стадії.

За даними амбулаторних карт за 2014–2017 роки було визначено середні рівні сечової кислоти. Гіперурикемією вважалися середні рівні сечової кислоти, що перевищували 360 ммоль/л. Із 33 пацієнтів з хронічною хворобою нирок 1–3-ї стадії гіперурикемія була діагностована в 15 пацієнтів, нормальні зна-



**Рисунок 1. Показники урикемії, магніємії та артеріального тиску залежно від суб'єктивної оцінки якості життя пацієнтів із ХХН 5Д стадії**

**Таблиця 1**

Якість життя	Урикемія, ммоль/л	Магніємія, мкмоль/л	CAT, мм рт.ст.	DAT, мм рт.ст.
Незадовільна (n = 33)	366 ± 57	940 ± 26	156 ± 16	86 ± 3
Задовільна (n = 50)	398 ± 63	932 ± 18	141 ± 11	82 ± 3
Добра (n = 29)	385 ± 74	943 ± 21	131 ± 9	81 ± 2
Нормальні значення	300–420	800–1200	120–140	80–90

чення сечової кислоти були у 18 пацієнтів (табл. 2). При порівнянні цих двох груп пацієнтів з використанням t-критерію Стьюдента було виявлено більш високі рівні креатиніну сироватки крові та діастолічного артеріального тиску в групі з гіперурикемією, а також у цих пацієнтів був вірогідно вищим функціональний нирковий резерв, визначений за методикою А.І. Гоженка [8], адаптованою до амбу-

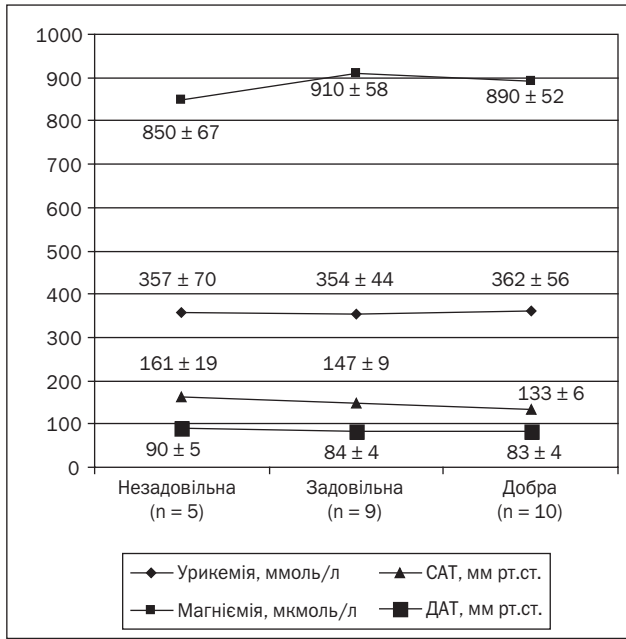
латорних умов, з використанням водно-сольового навантаження 0,5% розчином натрію хлориду з розрахунку 0,5 % від маси тіла.

Після проведення оцінки якості життя з використанням неспецифічного опитувальника SF-36 (The Sort Form 36) і оцінки результатів за допомогою 8 шкал, у яких більш висока оцінка вказувала на більш високий рівень якості життя [9], виявлено, що пацієнти з високим рівнем сечової кислоти мали вищі показники якості життя, що відображено в табл. 3.

Статистично вищими були показники психічного здоров'я й життєвої активності в групі пацієнтів з гіперурикемією (рис. 3).

За результатами обстежень виявлено, що функціональний нирковий резерв у пацієнтів корелює з рівнем сечової кислоти сироватки крові, визначеним через 1 годину після водно-сольового навантаження, тобто чим вищий у пацієнта рівень сечової кислоти після навантажувальної проби, тим вищим був функціональний нирковий резерв. Показник середнього значення сечової кислоти мав сильніший кореляційний зв'язок із показником функціонального ниркового резерву ( $p = 0,62$ ;  $p\text{-level} = 0,003$ ), ніж значення сечової кислоти після водно-сольового навантаження ( $p = 0,52$ ;  $p\text{-level} = 0,014$ ).

Можна припустити існування такого механізму: оскільки сечова кислота є продуктом метаболізму продуктів білкового складу, то, можливо, саме її високі рівні чинять стимулюючий вплив на роботу нирок і збільшують швидкість клубочкової фільтрації з метою посилення виведення сечової кислоти і, від-



**Рисунок 2. Показники урикемії, магніємії та артеріального тиску залежно від суб'єктивної оцінки якості життя в пацієнтів із ХХН 5П стадії**

**Таблиця 2**

Показник	Пацієнти з гіперурикемією (n = 15)	Пацієнти з нормоурикемією (n = 18)	p-level
Сечова кислота сироватки крові, ммоль/л	434,4 ± 71,0	291,6 ± 38,5	0,000014
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	155,6 ± 23,5	150,0 ± 14,8	0,527435
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	92,2 ± 6,7	83,6 ± 9,2	0,031658
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	137,3 ± 38,9	104,7 ± 30,2	0,043989
Функціональний нирковий резерв, %	135,9 ± 84,2	61,7 ± 65,7	0,034582

**Таблиця 3**

Показник якості життя	Пацієнти з гіперурикемією (n = 15)	Пацієнти з нормоурикемією (n = 18)	p-level
Фізичне функціонування (Physical Functioning)	79,44	70,50	0,306455
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning)	77,78	35,00	0,058454
Інтенсивність болю (Bodily pain)	60,89	49,10	0,353742
Загальний стан здоров'я (General Health)	44,89	41,70	0,735487
Життєва активність (Vitality)	<b>58,33</b>	<b>36,50</b>	<b>0,041028</b>
Соціальне функціонування (Social Functioning)	90,00	89,95	0,996290
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional)	77,78	50,00	0,232623
Психічне здоров'я (Mental Health)	<b>72,89</b>	<b>57,60</b>	<b>0,040027</b>

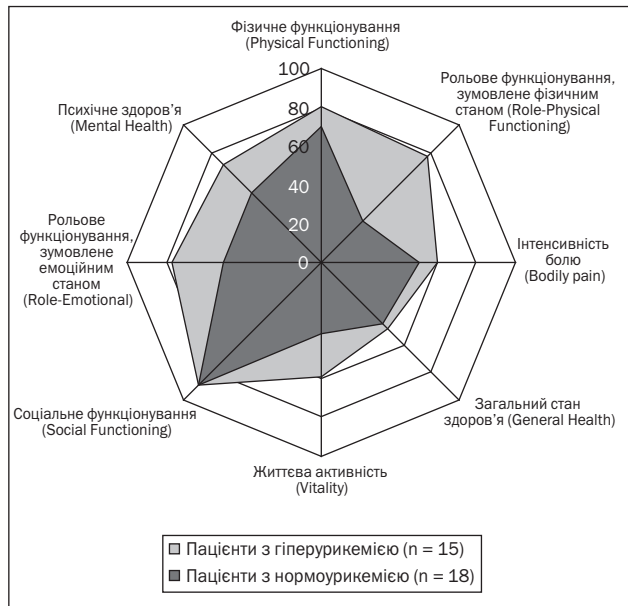


Рисунок 3

повідно, нормалізації її рівня. Показник середнього рівня сечової кислоти відображає динамічні зміни її концентрації в організмі пацієнта. Так, при однократному обстеженні можна отримати нормальні значення сечової кислоти, що не буде відповідати реальній картині. Тому при отриманні високих значень функціонального ниркового резерву, можливо, варто звернути більш прицільну увагу на пацієнта й простежити в динаміці за показниками його сечової кислоти, при необхідності — скорегувати їх. Наші дослідження свідчать, що жорсткий контроль рівня урикемії дозволяє загальмувати зниження швидкості клубочкової фільтрації [10].

Більш високі показники функціонального ниркового резерву тісно пов'язані з вищими показниками якості життя пацієнтів, такими як життєва активність, психічне здоров'я [11]. Це дуже важливо в умовах збільшення тривалості життя на фоні лікування, оскільки може забезпечити пацієнтам більшу інтегрованість у життя сім'ї, суспільства, довше збереження професійної активності.

Отже, аналізуючи та порівнюючи суб'єктивні дані — результати оцінки якості життя та об'єктивні результати досліджень, встановили наявність зв'язку між якістю життя пацієнтів та рівнями сечової кислоти. Пацієнти з гіперурикемією та ХХН 1–5-ї стадій мають вищу якість життя та більший нирковий резерв, ніж пацієнти з нормоурикемією, але в той же час у них збільшується ризик розвитку серцево-судинних та метаболічних порушень.

Потребує подальшого аналізу залежність рівня урикемії й функціонального ниркового резерву в пацієнтів з ХХН 5-ї стадії, які мають залишкову функцію нирок.

Оскільки зниження рівнів сечової кислоти є необхідною умовою покращення прогнозу пацієнтів, лікарю необхідно приділити більшу увагу

психологічному стану пацієнта, що дасть змогу збільшити тривалість життя при збереженні його якості.

Отримані дані потребують проведення подальших досліджень для встановлення статистично значущих тенденцій, цільових значень урикемії в пацієнтів із ХХН 1–5-ї стадії з метою формулювання рекомендацій для нефрологічної практики.

## Reference

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. EXTENDED REPORT 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2016 July 25. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
2. Aung T, Myung G, FitzGerald JD. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for patients with gout. *Patient preference and adherence*. 2017 Apr;11:795-800. doi:10.2147/PPA.S97927.
3. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2016;8(4):145-59. doi: 10.1177/1759720X16646703.
4. Povoroznjuk VV, Dubeckaja GS. Hyperuricemia and gout: a modern view on the problem. *Problems of osteology*. 2012;15(3):19-25. (In Ukrainian).
5. Wang Y, et al. Association between dietary magnesium intake and hyperuricemia. *PloSone*. 2015;10(11):e0141079. doi: 10.1371/journal.pone.0141079.
6. Kravchun PG, Krapivko SA, Kravchun PP, Kadykova OI. Influence of magnesium orotate on lipid metabolism in patients with chronic heart failure with concomitant type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2012;2(42):12-6. (In Russian).
7. Shen JJ, Saxena AB, Vangala S, Dhaliwal SK, Winkel-mayer WC. Renin-angiotensin system blockers and residual kidney function loss in patients initiating peritoneal dialysis: an observational cohort study. *BMC Nephrology*. 2017 Jun 17;18(1):196. doi: 10.1186/s12882-017-0616-4.
8. Hozhenko AI, Kravchuk AV, Sirman VM, Nikitenko OP, Romaniv LV. Functional renal reserve: physiological value of renal reserve and substantiation of the method of its determination. *Pochki*. 2015;4(14):7-11. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2307-1257.0.4.14.2015.74890.
9. Khanna PP, Perez-Ruiz F, Maranian P, Khanna D. Long-term therapy for chronic gout results in clinically important improvements in the health-related quality of life: short form-36 is responsive to change in chronic gout. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(4):740-5. doi: 10.1093/rheumatology/keq346.
10. Ivanov DD, Ivanova MD. SP326 Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2-3: 4 years follow-up. *Nephrology dialysis transplantation*. 2015;30(3):486-7. doi: 10.1093/ndt/gfv191.46.
11. Savytska LM. The correlation between renal functional reserve and serum uric acid and quality of life in chronic kidney disease stage I–III. *Pochki*. 2017; 6(2):99-104. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2307-1257.6.2.2017.102788.

Отримано 14.08.2017 ■

Иванов Д.Д.<sup>1</sup>, Савицкая Л.Н.<sup>2</sup>, Бабенко З.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НМАПО имени П.Л. Шупика, кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>КУ КОС «Киевская областная больница № 2», г. Киев, Украина

<sup>3</sup>Городская клиническая больница № 10, г. Одесса, Украина

### Гиперурикемия и прогноз хронической болезни почек

**Резюме.** Соотношение урикемии, магниемии, качества жизни и функционального резерва почек при хронической болезни почек (ХБП) окончательно не определено. Нами проанализированы эти показатели у 145 пациентов с ХБП 1–5-й стадии в зависимости от степени. Установлено, что динамика изменений гиперурикемии, магниемии, урикемии и артериального давления имеет обратную корреляционную связь и формирует качество жизни пациентов при ХБП 5-й стадии. И наоборот, урикемия положительно коррелирует с уровнем артериального давления и функциональным резервом почки при ХБП 1–3-й стадии. Пациенты с гиперурикемией и ХБП 1–5-й стадии имеют более высокое

качество жизни и больший почечный резерв, чем пациенты с нормоурикемией, но в то же время у них увеличивается риск развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Дальнейшее накопление данных и их анализ будут основанием для формулирования практических рекомендаций, в частности, относительно целесообразности применения аллопуринола, фебуксостата, Магнерота в зависимости от степени урикемии, магниемии и стадии ХБП.

**Ключевые слова:** гиперурикемия и хроническая болезнь почек; подагра и хроническая болезнь почек; качество жизни у пациентов с хронической болезнью почек; Магнерот; магниемия при хронической болезни почек

D.D. Ivanov<sup>1</sup>, L.M. Savitska<sup>2</sup>, Z.V. Babaenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>MI HRC "Kyiv Regional Hospital N 2", Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>City Clinical Hospital N 10, Odessa, Ukraine

### Hyperuricemia and prognosis in chronic kidney disease

**Abstract.** The ratio of uricemia, magnesemia, quality of life and functional reserve of the kidneys in CKD has not been completely determined yet. These rates were analysed in 145 patients, depending on the CKD 1–5 stages. The dynamics in hyperuricemia, magnesemia, uricemia and BP was established to have an inverse correlation and form the quality of life in patients with CKD 5<sup>th</sup> stage. Conversely, uricemia positively correlates with blood pressure and functional renal reserve in CKD 1–3 stages. Patients with hyperuricemia and CKD 1–5 stages have a high quality of life and greater renal reserve than patients

with normouricemia, but at the same time they have increased risk for developing cardiovascular and metabolic disorders. Further accumulation of data and their analysis are needed for practical recommendations, in particular the rational of the use of allopurinol, febuxostat, Magnerot, depending on the degree of uricemia, magnesemia, and CKD stage.

**Keywords:** hyperuricemia and chronic kidney disease; gout and chronic kidney disease; quality of life in patients with chronic kidney disease; Magnerot; magnesemia in chronic kidney disease

Домбровский Я.А.<sup>1</sup>, Иванова М.Д.<sup>2</sup>, Иванов Д.Д.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Патоморфологическая лаборатория «CSDHealthCare», г. Киев, Украина

<sup>2</sup>НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина, Университет Милано-Бикокка, г. Милан, Италия

<sup>3</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

## Медикаментозная коррекция нарушений фосфатно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек и минерально-костной болезнью

For cite: Pochki. 2017;6:160-4. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109032

**Резюме.** Нарушения фосфатно-кальциевого обмена часто наблюдаются у пациентов с хронической болезнью почек и являются основным патогенетическим фактором в развитии вторичного гиперпаратиреоза и минерально-костной болезни в этой группе пациентов. Основная часть данной статьи посвящена препаратам для медикаментозной терапии данной патологии, в частности таким лекарственным средствам, как севеламер и цинакальцет.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; минерально-костная болезнь; вторичный гиперпаратиреоз; севеламер; цинакальцет

Хроническая болезнь почек (ХБП) — патологическое состояние, характеризующееся нарушением структуры и функции почек, которое наблюдается на протяжении более 3 месяцев и негативно сказывается на здоровье и качестве жизни человека (согласно Инициативе по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO; 2017 г.) [1]. В Украине данный термин применяется в нефрологической практике с 2005 года.

ХБП является одним из самых распространенных в мире заболеваний с системным характером течения [2], составляя 10–12 % в популяции.

Степень тяжести ХБП традиционно определяется степенью снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и степенью повышения альбуминурии, подразделяясь на 5 и 3 категории соответственно (KDIGO, 2017), как это представлено в табл. 1 и 2.

ХБП по мере своего прогрессирования сопровождается множеством сопутствующих синдромов и различных патологических состояний, таких как артериальная гипертензия, анемия, различные метаболические нарушения и нарушения минерального обмена различной степени тяжести. На сегодняшний день медицинская наука добилась значительных успехов в медикаментозном купировании артериальной гипертензии и в заместительной терапии анемии, существенно снизив риск развития тяжелых осложнений и уровень смертности в рассматриваемой группе пациентов.

Однако одними из наиболее серьезных и наименее поддающихся коррекции остаются нарушения костно-минерального обмена, неизбежно возникающие при прогрессировании ХБП, вызывающие угрожающие жизни пациента осложнения, что обусловило выделение их в отдельную группу и появление такого понятия, как минерально-костная болезнь (МКБ), которая уже давно рутинно рассматривается в ассоциации с ХБП.

В рекомендациях KDIGO (2017) особое внимание отведено проблеме и особенностям ведения пациентов с МКБ при ХБП в виде концепции единого заболевания ХБП-МКБ.

Патофизиологической основой минерально-костных поражений при ХБП является нарушение фосфатно-кальциевого метаболизма.

Патогенетическая цепь развития и прогрессирования включает в себя множество звеньев. Изначально в результате снижения экскреции почками фосфата развивается гиперфосфатемия. Повышение уровня фосфатов в плазме в совокупности со снижением синтеза активной формы витамина D (кальцитриола) в проксимальных канальцах нефрона приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и, как следствие, к гипокальциемии, вызывает гиперпродукцию паратгормона паращитовидными железами. Этому также способствует снижение стимуляции специфических витамин-D-зависимых рецепторов на мембранах паратирицитов. Таким образом, развивается вторичный гиперпаратиреоз, являющийся основным этиологическим и патогенетическим фактором в развитии и течении МКБ при ХБП.

Гиперпродукция паратгормона, опосредованно повышая активность остеокластов (взаимодействуя с рецепторами остеобластов и остеоцитов), усиливает резорбцию костной ткани, а также повышает реабсорбцию кальция в дистальных канальцах нефрона. Вследствие этого развиваются остеоидистрофия и гиперкальциемия. Сниженный синтез кальцитриола приводит также к нарушению образования аморфного фосфата кальция и гидроксиапатитов в органическом матриксе костной ткани.

Гиперфосфатемия и гиперкальциемия, а также вызванные ими остеоидистрофия и остеомаляция, кардиоваскулярные поражения составляют основной синдромокомплекс при ХБП-МКБ.

Такая комбинация патологических процессов чревата серьезными последствиями для пациента при отсутствии адекватной терапии, каждый из синдромов является независимым риск-фактором для различных заболеваний.

К примеру, гиперфосфатемия сама по себе обуславливает повышенный уровень смертности у пациентов на диализе [3] и пациентов — реципиентов донорской почки [4], а также ускоряет прогрессирование и усугубляет течение тубулоинтерстициальных поражений почек, почечной остеоидистрофии, кардиоваскулярных заболеваний [5].

Гиперкальциемия тесно связана с развитием и усугублением течения таких заболеваний, как атеросклероз, микроангиопатии различного генеза, играет ключевую роль в патогенезе кальциноза аортального клапана [6].

В этом году были опубликованы данные одного из перекрестных исследований, целью которого была оценка степени нарушений минерального метаболизма, изменения в минеральной плотности костной ткани и кальцифицирующих поражений внутренних органов у пациентов с впервые выявленной ХБП на 4-й и 5-й стадии [7].

Всего 95 пациентов (68 мужчин и 27 женщин) прошли полный спектр клинических обследований, включающих биохимический анализ (сывороточные уровни кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, альбумина, креатинина, паратгормона и др.), измерение минеральной плотности костной ткани при помощи рентген-абсорбциометрии и эхокардиографию.

В итоге симптомы, связанные с МКБ, наблюдались у 33,6 % пациентов. Случаи гипокальциемии, гиперфосфатемии, гиперпаратиреозидизма и гиповитаминоза витамина D наблюдались у 64,2, 81,1, 49,5 и 89,5 % пациентов соответственно. Признаки кальцификации сердечных клапанов при эхокардиографии наблюдались у 22,1 % больных, в большинстве случаев наибольшая степень поражения наблюдалась в митральном клапане. Также у 10,5 % пациентов наблюдалась повышенная кальцификация стенок абдоминального отдела аорты. У этих пациентов были отмечены значительно повышенные уровни паратгормона, фосфора и щелочной фосфатазы по сравнению с участниками без указанных поражений.

Измерение минеральной плотности костной ткани показало уменьшение костной массы у 41,05 % пациентов. У большинства участников исследования наблюдались гиперпаратиреозидизм и низкое содержание витамина D.

Рекомендации KDIGO относительно ведения пациентов с ХБП-МКБ базируются на терапии, направленной на снижение повышенного сывороточ-

**Таблица 1. Категории тяжести ХБП по степени снижения СКФ**

Категории по СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	1	Нормальная	≥ 90
	2	Слегка снижена	60–89
	3а	Степень снижения от легкой до умеренной	45–59
	3б	Степень снижения от умеренной до тяжелой	30–44
	4	Тяжелая степень снижения	15–29
	5	Тяжелая почечная недостаточность	< 15

**Таблица 2. Категории тяжести ХБП по степени повышения альбуминурии**

Категории по уровню альбуминурии		
1	2	3
Нормальный или слегка повышенный	Умеренно повышенный	Резко повышенный
< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль

ного уровня фосфатов и поддержание нормального уровня кальция [1].

Как правило, попытки добиться необходимых показателей содержания фосфатов посредством диеты остаются безуспешными. К тому же жесткая диета, направленная на низкое потребление фосфатов, приводит к неполноценному питанию в целом, снижению потребления в пищу других необходимых веществ, в первую очередь белка. Для купирования гиперфосфатемии широко применяются фосфатсвязывающие лекарственные средства.

В основном к ним относятся препараты кальция, гидроксида алюминия, лантана карбонат, севеламер. Медикаментозная терапия гиперфосфатемии фосфатсвязывающими препаратами рекомендована в составе общей терапии данной группы пациентов (KDIGO, 2017). Несколько крупных когортных исследований, таких как DOPPS [8] и COSMOC [9], показали, что применение данных препаратов для снижения гиперфосфатемии улучшает показатели выживаемости, в частности, у пациентов на диализе. К схожим выводам пришли и авторы некоторых авторитетных литературных обзоров [10].

Однако у большей части фосфатсвязывающих препаратов имеются недостатки в виде малоэффективности или неблагоприятных эффектов.

Так, для препаратов кальция характерен высокий уровень всасывания в кишечнике и, следовательно, — весь спектр неблагоприятных эффектов, связанных с гиперкальциемией. По этой причине KDIGO не рекомендует их применение у пациентов с повышенным уровнем кальция, кальцифицирующими поражениями сосудов и другими кардиоваскулярными заболеваниями. Последние литературные сведения различных исследований связывают применение кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов с повышенным уровнем смертности среди больных с ХБП [11].

Препараты гидроксида алюминия применяются только для кратковременного купирования гиперфосфатемии, быстро вызывают интоксикацию, нейропатию, приводят к деменции, усугубляют анемию, связываясь с ферритином и трансферрином, и остеопороз, препятствуя минерализации остеоида. Хроническая почечная недостаточность является противопоказанием к применению препаратов алюминия.

Что касается лантана карбоната, то с ним связан широкий спектр побочных неблагоприятных эффектов, включая гипо- и гиперкальциемию, гипергликемию, множество нарушений со стороны нервной и костно-мышечной системы, наибольшее количество побочных эффектов наблюдается со стороны желудочно-кишечного тракта. Недавно были проведены детальные исследования механизмов развития желудочно-кишечного лантаноза у пациентов, принимавших препараты лантана карбоната для снижения уровня гиперфосфатемии [12].

Помимо вышеуказанных препаратов широко применяется севеламер — полимер аллиламина

гидрохлорида, инертное вещество, которое не всасывается в желудочно-кишечном тракте и не содержит кальций, не вызывая, таким образом, связанные с ним побочные эффекты. Севеламер не уступает другим фосфатсвязывающим препаратам по эффективности или превосходит их, поэтому находит все большее применение у практикующих врачей.

Данные большинства проведенных в этой области исследований позволяют сделать вывод о преимуществе применения не содержащих кальций препаратов [13], в частности севеламера.

Так, в прошлом году были опубликованы результаты масштабного метаанализа 25 рандомизированных контролируемых исследований, в которых принимали участие 4770 пациентов, из которых 88 % находились на гемодиализе. По результатам анализа у пациентов, получавших в качестве терапии севеламер, наблюдался низкий риск развития гиперкальциемии, уровень холестерина крови также был ниже, чем в группах с кальцийсодержащими препаратами. Во всех случаях применение севеламера в данной группе пациентов было связано с более низким общим уровнем смертности [14].

В другом исследовании приводились интересные данные о том, какой эффект производит назначение севеламера как дополнительного препарата в комбинированной терапии или альтернативного в качестве монотерапии для пациентов с ХБП-МКБ, которые уже принимали кальцийсодержащие препараты [15]. В рамках этого анализа изучались данные 12 564 находящихся на диализе пациентов 3-й фазы уже упомянутого исследования DOPPS [8]. В результате у пациентов, которые начали применять севеламер, средние сывороточные уровни фосфатов снизились на 0,3 мг/дл в первые 4 месяца и продолжали снижаться в последующем. Также пациенты в группе севеламера имели на 14 % ниже риск общей смертности.

Разумеется, несмотря на безусловные достоинства севеламера по сравнению с другими фосфатсвязывающими препаратами, многие практикующие специалисты все же отдают предпочтение препаратам кальция ввиду их дешевизны. Однако низкая стоимость кальцийсодержащих препаратов весьма относительна.

Одно из исследований показывает, что гораздо более эффективный, но более дорогой севеламер все равно предпочтительнее в финансовом плане, чем дешевые препараты кальция, так как его применение минимизирует риски осложнений и, соответственно, связанных с ними затрат и в целом сопровождается более высокими показателями выживаемости [16].

Особого внимания ввиду огромного объема охватываемых данных заслуживает еще один метаанализ, в рамках которого были проанализированы данные большинства опубликованных исследований относительно медикаментозного лечения больных с ХБП-МКБ с 1996 по 2016 г. [17]. Все иссле-

дования были разделены на две основные группы. В одну входили те, в рамках которых пациенты получали кальцийсодержащие препараты, в другую — другие фосфатсвязывающие препараты, в частности севеламер.

В результате было подтверждено, что при схожей способности снижать уровень гиперфосфатемии не содержащие кальций препараты не вызывают такого серьезного осложнения, как гиперкальциемия, и не усугубляют течение основного заболевания, индуцируя осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Говоря о возникающем при ХБП гиперпаратиреозе, стоит отметить, что его инициация и прогрессирование связаны не только с гиперфосфатемией, но и с гипокальциемией, которая по мере декомпенсации гиперпаратиреоза сменяется гиперкальциемией.

Именно контроль уровня паратгормона и сохранение референсных значений уровня кальциемии являются вторым звеном адекватной терапии нарушений минерального обмена у пациентов с ХБП-МКБ.

С целью медикаментозной коррекции уровня паратгормона наиболее широко применяется препарат цинакальцет — кальциймиметическое средство, непосредственно снижающее концентрацию паратгормона и, следовательно, уровень кальция, повышая чувствительность рецепторов паратиреоцитов к внеклеточному кальцию. После достижения равновесного состояния концентрация кальция в сыворотке остается на постоянном уровне.

Эффективность цинакальцета подтверждена данными множества исследований, в одном из которых была доказана его способность быстро и значительно снижать уровень гиперкальциемии у пациентов с гиперпаратиреозом [18].

В другом исследовании было показано, что цинакальцет эффективно снижал уровень кальция и концентрацию паратгормона у педиатрических пациентов после трансплантации почки и мог служить альтернативой оперативному вмешательству в лечении вторичного гиперпаратиреоза [19].

Но наиболее репрезентативным является когортное исследование, проведенное австрийскими специалистами, включающее 7983 диализных пациента [20]. Анализ выживаемости показал, что применение цинакальцета у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на диализе, снижает уровень смертности.

Цинакальцет применяется в терапии пациентов с ХБП-МКБ достаточно давно, чтобы удалось накопить необходимые эмпирические данные о его действии в различных группах пациентов.

Он может применяться в качестве монотерапии, но наиболее часто входит в состав комбинированной медикаментозной терапии с фосфатсвязывающими препаратами.

Результаты множества исследований показывают, что пациенты с ХБП подвержены серьезным нарушениям, связанным с МКБ, и то, насколько серьезными

могут быть последствия этих патологических процессов в условиях отсутствия адекватной терапии.

Очень важно для практикующего врача помнить о возможных нарушениях со стороны минерального гомеостаза у пациентов с ХБП, уметь вовремя распознать их симптомы и оценить возможные риски для пациента, а также быть в курсе современных медикаментозных методов коррекции нарушений фосфатно-кальциевого обмена и гормонального дисбаланса, чтобы подобрать наиболее подходящую терапию индивидуально для каждого своего пациента.

**Конфликт интересов.** Авторы не получали гонораров от компаний — производителей упомянутых в статье лекарственных средств, иной конфликт интересов не заявлен.

## References

1. *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline. Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International Supplements. 2017;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.*
2. *Ene-Iordache B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. The Lancet Global Health. 2016;4(5):e307-e319. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1.*
3. *Tentori F, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). American Journal of Kidney Diseases. 2008;52(3):519-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020.*
4. *Merhi B, et al. Serum Phosphorus and Risk of Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, or Graft Failure in Kidney Transplant Recipients: An Ancillary Study of the FAVOR-IT Trial Cohort. American Journal of Kidney Diseases. 2017 Sep;70(3):377-85. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.04.014.*
5. *Gupta D, et al. Phosphate metabolism in cardiorenal metabolic disease. Cardioresenal medicine. 2011;1(4):261-70. doi: 10.1159/000332388.*
6. *Cui L, et al. End stage renal disease induced hypercalcemia may promote aortic valve calcification via Annexin VI enrichment of valve interstitial cell derived-matrix vesicles. Journal of Cellular Physiology. 2017 Nov;232(11):2985-95. doi: 10.1002/jcp.25935.*
7. *Etta PK, et al. Study of chronic kidney disease-mineral bone disorders in newly detected advanced renal failure patients: A Hospital-based cross-sectional study. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2017;28(4):874-85. PMID: 28748891.*
8. *Lopes AA, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. American Journal of Kidney Diseases. 2012;60(1):90-101. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.025.*
9. *Fernández-Martín JL, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;30(9):1542-51. doi: 10.1093/ndt/gfv099.*

10. Molony DA, Stephens BW. Derangements in phosphate metabolism in chronic kidney diseases/end stage renal disease: therapeutic considerations. *Advances in chronic kidney disease*. 2011;18(2):120-31. doi: 10.1053/j.ackd.2011.02.004. PMID: 21406297.
11. Bouajila IA, Martin PY, DeSeigneux S. Phosphate binders: What are the recent evidences? *Revue medicale suisse*. 2017;13(551):468-72. (In French). PMID: 28714648.
12. Shitomi Y, et al. Gastric lanthanosis (lanthanum deposition) in dialysis patients treated with lanthanum carbonate. *Pathology International*. 2017 Aug;67(8):389-97. doi: 10.1111/pin.12558. PMID: 28660726.
13. Spasovski G. Advances in pharmacotherapy for hyperphosphatemia in renal disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2015;16(17):2589-99. doi: 10.1517/14656566.2015.1092521. PMID: 26374200.
14. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Feb 5;11(2):232-44. doi: 10.2215/CJN.06800615. PMID: 26668024.
15. Komaba H, et al. Initiation of Sevelamer and Mortality among Hemodialysis Patients Treated with Calcium-Based Phosphate Binders. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017. – C. CJN. 13091216. doi: 10.2215/CJN.13091216. PMID: 28724618.
16. Cho JH, et al. A Real-world Cost-effectiveness Analysis of Sevelamer Versus Calcium Acetate in Korean Dialysis Patients. *Clinical Therapeutics*. 2017 Mar 10. pii: S0149-2918(17)30120-0. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.02.005. PMID: 28291581.
17. Sekercioglu N, et al. Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes: A systematic review and NMA. 2017;12(3):e0171028. doi: 10.1371/journal.pone.0171028. PMID: 28248961.
18. Misiorowski W, Zgliczyński W. Cinacalcet as symptomatic treatment of hypercalcaemia in primary hyperparathyroidism prior to surgery. *Endokrynologia Polska*. 2017;68(3):306-10. doi: 10.5603/EP.2017.0023. PMID: 28660989.
19. Niel O, et al. Cinacalcet in hyperparathyroidism management after pediatric renal transplantation. *CEN case reports*. 2016;5(2):141-3. doi: 10.1007/s13730-015-0211-0. PMID: 28508965.
20. Friedl C, et al. Mortality in dialysis patients with cinacalcet use: A large observational registry study. *European Journal of Internal Medicine*. 2017 Jul;42:89-95. doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.002. PMID: 28499709.
21. Mizuiri S, et al. The coronary artery calcification score and common iliac artery calcification score in non-dialysis CKD patients. *Nephrology*. 2017 Jul 3. doi: 10.1111/nep.13113. PMID: 28703899.
22. Ivanov DD. Next Step in Chronic Kidney Disease Therapy. *KIDNEYS*. 2016;2.16:10-3. doi: 10.22141/2307-1257.2.16.2016.72205.
23. Sonkar SK, et al. Vitamin D levels and other biochemical parameters of mineral bone disorders and their association with diastolic dysfunction and left ventricular mass in young nondiabetic adult patients with chronic kidney disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017;28(4):758-63. PMID: 28748877.
24. Peter WLS, et al. A Review of Phosphate Binders in Chronic Kidney Disease: Incremental Progressor Just Higher Costs? *Drugs*. 2017 Jul;77(11):1155-86. doi: 10.1007/s40265-017-0758-5. PMID: 28584909.
25. Elder GJ, Center J. The role of calcium and non calcium-based phosphate binders in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2017;22(S2):42-6. doi: 10.1111/nep.13031. PMID: 28429551

Получено 06.08.2017 ■

Домбровський Я.О.<sup>1</sup>, Іванова М.Д.<sup>2</sup>, Іванов Д.Д.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Патоморфологічна лабораторія «CSD Health Care», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна, Університет Мілано-Біокка, м. Мілан, Італія

<sup>3</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

### Медикаментозна корекція порушень фосфатно-кальцієвого обміну в пацієнтів із хронічною хворобою нирок та мінерально-кістковою хворобою

**Резюме.** Порушення фосфатно-кальцієвого обміну часто спостерігаються в пацієнтів із хронічною хворобою нирок і є основним патогенетичним фактором у розвитку вторинного гіперпаратиреозу і мінеральної кісткової хвороби в цій групі пацієнтів. Основна частина даної статті присвячена препа-

ратам для медикаментозної терапії даної патології, зокрема таким лікарським засобам, як севеламер і цинакальцет.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; мінерально-кісткова хвороба; вторинний гіперпаратиреоз; севеламер; цинакальцет

Y.O. Dombrovsky<sup>1</sup>, M.D. Ivanova<sup>2</sup>, D.D. Ivanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pathomorphological Laboratory CSD Health Care, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, University Milano-Bicocca, Milan, Italy

<sup>3</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### Drug treatment of phosphate-calcium metabolism disorders in patients with chronic kidney disease and mineral and bone disorder

**Abstract.** Changes in phosphate-calcium metabolism commonly occurred in patients with chronic kidney disease and are a major pathogenetic factor in the development of secondary hyperparathyroidism and mineral and bone disorder in this group of

patients. This article is mainly devoted to a review of basic drugs for CKD-MBD therapy, in particular, Sevelamer and Cinacalcet.

**Keywords:** chronic kidney disease; mineral and bone disorder; secondary hyperparathyroidism; Sevelamer; Cinacalcet

Гудим О.В., Басовська Т.С., Михальська Л.В., Головач І.Ю., Кіндракевич О.В.  
Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

## Гострий подагричний артрит і швидкопрогресуюча ниркова недостатність як маніфестація множинної мієломи: опис клінічного випадку

For cite: Pochki. 2017;6:165-9. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109033

**Резюме.** Подано опис клінічного випадку діагностики множинної мієломи у чоловіка віком 78 років, що клінічно дебютувала гострим нападом подагри. Пацієнт надійшов у клініку в зв'язку з розвитком першого гострого нападу подагри. Напад характеризувався поліартикулярним ураженням суглобів верхніх і нижніх кінцівок, вираженою запальною реакцією, недостатньою відповіддю на прийом нестероїдних протизапальних препаратів, а також високим рівнем гіперурикемії. Концентрація сечової кислоти в сироватці крові коливалася в межах від 636 до 712 мкмоль/л. Дослідження синовіальної рідини запаленого колінного суглоба дозволило виявити кристали сечової кислоти і підтвердити діагноз гострого подагричного артриту. Одночасно у пацієнта було встановлено значні порушення функції нирок: креатинін — 574 мкмоль/л, сечовина — 39,9 ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації за СКД-EPI — 8 мл/хв. Добова протеїнурія становила 1,8 г. Ретроспективна оцінка лабораторних показників дала можливість виявити абсолютно нормальні показники ниркової функції через 6 місяців. З огляду на розвиток гострого подагричного артриту, його поліартикулярний характер, тривкий перебіг, швидке залучення нових суглобів, високі значення рівня сечової кислоти під час гострого нападу, що перевищують 600 мкмоль/л (10 мг/дл), досить швидкий розвиток ниркової недостатності (протягом 6 міс.) аж до термінальної стадії, було висловлено припущення про вторинний характер подагри на фоні ураження нирок іншим патологічним процесом. Подальші клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження дали можливість верифікувати множинну мієлому з ураженням нирок. Білок Бенс-Джонса в сечі не визначався, не було також зафіксовано гіперпротеїнемії. Однак біль у хребті, ребрах і грудній клітці була підставою для проведення рентгенологічного дослідження кісток скелета. Виявлені типові зміни скелета для множинної мієломи. У мієлограмі відзначено високий уміст плазматичних клітин (21,1), при електрофорезі білків крові виявлено високий показник М-градієнта (30,42 %), а цитохімічне дослідження кісткового мозку повністю підтвердило діагноз множинної мієломи. Наведений клінічний випадок викликав інтерес тим, що множинна мієлома клінічно дебютувала з гострого подагричного артриту, замаскувавши при цьому клінічні прояви ураження нирок та інші симптоми.

**Ключові слова:** подагра; подагричний артрит; гіперурикемія; множинна мієлома; мієломна нефропатія; клінічний випадок

Подагра — це системне метаболічне тофусне захворювання, що розвивається через запалення у місці відкладення кристалів моноурату натрію в осіб із гіперурикемією, обумовленою зовнішньосередовищними та/або генетичними чинниками [1]. Вторинна подагра розвивається за наявності певного попереднього захворювання або ж патогенного чинника, тобто виявляється як синдром чи усклад-

нення будь-якого іншого патологічного процесу [8]. Як відомо, основним патогенетичним чинником вторинної подагри є підвищена продукція сечової кислоти ендogenous характеру, що часто спостерігається при мієло- та лімфопроліферативних процесах, гемолітичній анемії, еритремії, поширеній формі псоріазу, вроджених ціанотичних вадах серця, а також під час хіміотерапії при солідних пухлинах

внаслідок масивної загибелі ракових клітин [8]. Подагричний артрит у таких випадках характеризується тривким тяжким перебігом, поліартикулярним ураженням, нерідко рецидивуючими артритами, атипичним дебютом артриту (не з типового ураження I плеснофалангового суглоба ступні), надвисоким рівнем сечової кислоти, низькою ефективністю уратознижуючої терапії. Вторинна подагра також може розвиватися як побічна дія або при зловживанні деякими лікарськими препаратами (насамперед при нераціональному використанні тіазидних діуретиків), що порушують функціонування ниркових каналців (дисбаланс шляхів тубулярної секреції/реабсорбції (екскреції) сечової кислоти) і зменшують об'єм циркулюючої крові. Незважаючи на чіткі діагностичні критерії подагри, встановлення правильного діагнозу викликає певні труднощі та втрату часу, необхідного для дієвого лікування [4].

Наводимо клінічний випадок діагностики множинної міеломи та швидкопрогресуючої ниркової недостатності у пацієнта, що надійшов у клініку з тяжким подагричним артритом.

Пацієнт І., 78 років, мешканець м. Києва, пенсіонер, звернувся 16 червня 2017 року в нашу клініку через виникнення гострого артриту дрібних суглобів правої кисті, правого променево-зап'ясткового суглоба, лівого колінного суглоба та I плеснофалангового суглоба правої ступні. Пацієнт вказує, що даний напад артриту виник уперше. Близько тижня потому з'явився різкий сильний біль у I плеснофаланговому суглобі правої ступні з набряком і почервонінням навколосуглобових тканин. Пізніше з'явилися виражений набряк, почервоніння, сильний біль у суглобах правої кисті. Прийом нестероїдних протизапальних препаратів (диклофенак 100 мг/день) тільки незначно знімав больовий синдром. Поширення процесу на нові суглоби (поява болів та припухання колінного суглоба) спонукало пацієнта звернутися до медичного закладу. Пацієнт скаржиться також на підвищення температури тіла до 38 °С у перші дні розвитку артриту, згодом — на рівні 37,3 °С, виражену загальну слабкість, неможливість пересування внаслідок больового синдрому, біль голови, болі в хребті та грудній клітці. До цього епізоду артриту пацієнт почував себе цілком здоровим.

*При огляді:* пацієнт адекватного харчування, нормостенічної будови тіла. Вимушене положення в ліжку через сильний біль у суглобах. Температура — 37,4 °С. Шкірні покриви бліді, висипань немає. Периферичні лімфовузли доступні пальпації, не збільшені, безболісні. Щитоподібна залоза при пальпації без особливостей. Аускультативно в легенях вислуховується везикулярне дихання на всьому протязі, хрипів немає, екскурсія легенів знижена через біль у грудній клітці. Межі серця не розширені. Серцеві тони ритмічні, звучні, незначний акцент II тону на аорті. ЧСС — 84/хв, АТ — 140/90 мм рт.ст. Живіт бере участь в акті дихання, при пальпації м'який,

безболісний. Печінка пальпується по краю реберної дуги, безболісна. Селезінка пальпаторно не досягається. Відрізки кишечника при пальпації без особливостей. Постукування по поперековій ділянці викликає біль, що пов'язаний із болем у хребті та ребрах. Сечовипускання вільне, без дизуричних явищ, однак пацієнт відзначає зменшення об'єму добової сечі за останній тиждень до 600–800 мл.

*Опорно-руховий апарат.* Відзначається артрит дрібних суглобів кистей ділянки п'ястка, зап'ястка, променево-зап'ясткового суглоба справа з вираженим набряком, локальним підвищенням температури, напруженням шкіри над ураженими суглобами (шкіра блищить, натягнута внаслідок набряку), із багряно-червоним забарвленням над цими ділянками, різким болем при торканні до суглобів, при найменших рухах і навіть при коливанні повітря над ураженими суглобами. Лівий колінний суглоб також значно набряклий, шкіра на дотик гаряча, з ділянками почервоніння, активні рухи практично відсутні через біль; пальпація суглоба викликає сильний біль. Спостерігається поліартикулярне ураження суглобів правої ступні: артрит I плеснофалангового суглоба та дрібних суглобів склепіння стопи, лівого та меншою мірою правого гомілковостопного суглобів. Суглоби припухлі, характерна зміна кольору шкіри над ураженими суглобами — багряно-червона, виражений больовий синдром. Периферичні тофуси відсутні. При пальпації грудної клітки та хребта відзначається локальна болючість вертебральних і паравертебральних точок у грудному та поперековому відділах хребта, болючість по ходу ребер.

Виражений гострий артрит із залученням типових суглобів (насамперед I плеснофалангового суглоба стопи, суглобів склепіння стопи), асиметричність уражень, значна вираженість запалення, типове яскраве забарвлення шкіри дозволило запідозрити подагричний генез суглобового синдрому. Проведена рентгенографія ступней у прямій проекції не виявила будь-яких специфічних симптомів, субкортикальні кісти без ерозій були відсутніми. Незважаючи на типову клінічну картину артриту, проведено пункцію колінного суглоба. При поляризаційній мікроскопії синовіальної рідини візуалізовані кристали мононатрієвого урату у великій кількості. Отже, діагноз гострого подагричного артриту було підтверджено.

При лабораторному обстеженні пацієнта виявлено синдром вираженої запальної реакції, нормохромну анемію, гіперурикемією та значне порушення функції нирок.

Загальний аналіз крові: еритроцити —  $3,4 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін — 102 г/л, лейкоцити —  $9,8 \cdot 10^9/л$ , тромбоцити —  $218 \cdot 10^9/л$ , гематокрит — 32 %, паличкоядерні нейтрофіли — 7 %, сегментоядерні нейтрофіли — 77 %, лімфоцити — 12 %, моноцити — 4 %, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 58 мм/год. У подальших аналізах крові спостерігалось нарост-

тання ШОЕ до 67 мм/год та зниження гемоглобіну до 93 г/л.

У біохімічному аналізі крові: загальний білок — 78 г/л, креатинін — 572 мкмоль/л, сечовина — 39,9 ммоль/л, сечова кислота — 638 мкмоль/л (при повторних визначеннях зафіксовано коливання рівнів сечової кислоти: від 636 до 712 мкмоль/л), калій — 6,3 ммоль/л, натрій — 137 ммоль/л, магній — 0,71 ммоль/л, неорганічний фосфор — 3,83 ммоль/л, загальний кальцій — 2,22 ммоль/л, лактатдегідрогеназа — 300,6 од/л. Інші біохімічні показники без патологічних відхилень.

Загальний аналіз сечі — 150 мл, колір жовтий, каламутна, відносна щільність — 1,009 г/мл, рН слабо кисла, білок — 1,3 г/л, глюкоза не виявлена, змінені еритроцити — 4–5 у п/з, лейкоцити — 6–7 у п/з, епітелій — плоский і перехідний у помірній кількості.

Швидкість клубочкової фільтрації за СКД-ЕРІ — 8 мл/хв. Кількість білка в добовій сечі — 1,8 г.

Анамнестично було з'ясовано, що в листопаді 2016 р. (6 міс. тому) пацієнт проходив лікування в отоларингологічному відділенні з приводу риносинуситу, при цьому в лабораторних аналізах не було виявлено жодних відхилень: загальний білок — 61 г/л, креатинін — 82 мкмоль/л, сечовина — 7,8 ммоль/л, глюкоза — 5,0 ммоль/л. Визначення сечової кислоти не проводилося. Клінічних ознак подагри не було. У загальному аналізі сечі відзначалася незначна протеїнурія — 0,09 г/л.

З огляду на гострий подагричний артрит, що вперше виник, його тривкий поліартикулярний характер, швидке втягнення у процес нових суглобів, відсутність тофусів, високі значення рівня сечової кислоти під час гострого нападу, що перевищують 600 мкмоль/л (10 мг/дл), швидкий розвиток ниркової недостатності (упродовж 6 міс.) аж до термінальної стадії було висловлено припущення про вторинний характер подагри. Коло диференціальної діагностики звужилося до пошуку онкологічної та гематологічної патології. Зважаючи на біль у ребрах, грудній клітці загалом і в хребті, було проведено дообстеження для виключення множинної мієломи. Болі в хребті та ребрах турбували пацієнта впродовж останнього року, але були курабельними, не знижували якості життя; пацієнт пов'язував їх із остеохондрозом, спеціального обстеження не проводилося.

У добовій сечі не було виявлено білка Бенс-Джонса, у повторних біохімічних аналізах жодного разу не було зафіксовано високих рівнів загального білка, однак спостерігалася протеїнурія та швидкопрогресуюче ураження нирок.

Дослідження трубчастих кісток, у тому числі ребер, і хребта дозволили виявити типові ураження для множинної мієломи. На серії МР-томограм грудного та попереково-крижового відділів хребта визначається дифузна неоднорідна дрібновогнищева зміна МР-сигналу від усіх хребців на рівні

обстеження, ребер, кісток таза, вогнищева зміна структури тіла L2 (гіперінтенсивний МР-сигнал на T2-33, T1-33), коміркової структури, розмірами 2,8 × 2,5 см.

Сонографія нирок: права нирка — 96 × 65 мм, ліва — 107 × 68 мм. В обох нирках визначаються кісти, у правій нирці субкапсулярно у верхньому відділі візуалізується кіста діаметром 11 мм, у середньому відділі — інтрапаренхіматозна кіста діаметром 7,7 мм; у лівій нирці — дві субкапсулярні кісти розмірами 12 та 18 мм, парапелівікальна кіста діаметром 14 мм.

Проведено стерильну пункцію кісткового мозку (від 27.06.2017 р.), виявлено значно підвищену кількість плазматичних клітин — 21,1 (норма 0,1–1,8). Після отримання результатів мієлограми був встановлений попередній діагноз множинної мієломи, проведено дослідження на М-градієнт і цитохімічне дослідження кісткового мозку та периферичної крові. При електрофорезі білків крові виявлено надвисокий рівень М-градієнта — 30,42 %. Цитохімічне дослідження кісткового мозку і периферичної крові, що проведено у відділенні онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, підтвердило діагноз множинної мієломи: у мазках периферичної крові спостерігається анемія, тромбоцити —  $316 \cdot 10^9$ /л, лейкоцити —  $11 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 46 мм/год. У лейкограмі переважають плазматичні клітини та сегментоядерні нейтрофіли. У кістковому мозку звертає увагу наявність вогнищевих інфільтратів із плазматичних клітин. Проведені цитохімічні реакції на мієлопероксидазу та кислу фосфатазу підтвердили діагноз множинної мієломи.

Множинна мієлома — парапротеїнемічний гемобластоз, являє собою перманентно прогресуючу пухлину, що характеризується інфільтрацією кісткового мозку плазматичними клітинами, наявністю моноклонального імуноглобуліну в сироватці крові та сечі, а також супроводжується остеолітичним ураженнями кісток [3]. Множинна мієлома приблизно у 30 % випадків дебютує з ураження нирок [6]. Мієломна нефропатія (cast nephropathy) зумовлена нефротоксичністю легких ланцюгів імуноглобулінів, гіперкальціємією, гіперурикемією та відкладенням аномального парапротеїну. Клінічно мієломна нефропатія виявляється тривкою, ізольованою, значною протеїнурією з поступовим переходом у хронічну ниркову недостатність [6]. Однак у 9–25 % випадків мієломна нефропатія розпочинається з тяжкої ниркової недостатності, що вимагає застосування методів замісної ниркової терапії [7].

Як свідчать аналізи клінічних випадків, представлені eHealthMe на підставі звітів FDA (Food and Drug Administration) [2], подагра зустрічається серед пацієнтів із множинною мієломою, особливо у чоловіків віком понад 60 років. Так, у когорті 362 пацієнтів із множинною мієломою та проявами

подагри було 69,47 % чоловіків і 30,53 % жінок. У віковому аспекті переважали пацієнти віком понад 60 років — 77,02 %, віком 50–59 років — 14,89 %. Серед топ-симптомів найперші позиції посідав біль (32,6 %), розлади настрою (29,28 %), біль у суглобах (26,8 %) та біль у грудній клітці (26,8 %).

Наведений клінічний випадок викликає інтерес тим, що множинна мієлома клінічно дебютувала з гострого подагричного артриту, що замаскував клінічні прояви швидкопрогресуючого ураження нирок та болів у кістках. У доступній науковій літературі ми знайшли тільки один опис подібного випадку [5]. Гострий подагричний артрит характеризувався певною атипівістю клінічного перебігу (поліартикулярний характер ураження при першому нападі подагри, втягнення суглобів верхніх кінцівок, відсутність периферичних і кісткових тофусів на фоні високих показників сечової кислоти, тривкий характер нападу та відсутність клінічного ефекту при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів), а також перебіг на фоні високих показників сечової кислоти в сироватці крові (максимальне значення — 712 мкмоль/л), що відразу наштовхнуло нас на думку про вторинний характер подагри. Власне перебіг мієломної хвороби характеризувався тяжким ураженням нирок і швидким формуванням ниркової недостатності, що розвинулася у пацієнта впродовж останніх 6 місяців. Значне порушення функції нирок зумовило також порушення пуринового обміну, стійку гіперурикемію та розвиток гострого подагричного артриту. Водночас дегідратація (спекотний період, лихоманка), прийом нестероїдних протизапальних препаратів (застосування диклофенаку через подагричний артрит) сприяли подальшому погіршенню функції нирок, розвитку гострої ниркової недостатності на фоні мієломної нефропатії.

Отже, у пацієнта верифіковано діагноз множинної мієломи із швидкопрогресуючою нирко-

вою недостатністю, що дебютувала як гострий подагричний артрит. У даний час розпочата специфічна терапія пацієнта згідно з чинними протоколами.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Eliseev MS. *New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout. Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):141-6. doi: 10.14412/1995-4484-2014-141-146. (In Russian).
2. *Multiple myeloma and Gout - from FDA reports.* Available from: <http://www.ehealthme.com/cs/multiple%20myeloma/gout/>
3. Murkamilov IT, Kaliev RR. *The case of multiple myeloma diagnosed at the stage of severe renal failure. Trudnyj pacient.* 2012;12:32-5. (In Russian).
4. Tripolka SA, Golovach IYu. *Difficulties and mistakes in the management of the patient with gout. Bol'. Sustavy. Pozvonochnik.* 2016;4(24):37-42. (In Russian). doi: 10.22141/2224-1507.4.24.2016.94625.
5. Bronsky D, Bernstein A. *Acute gout secondary to multiple myeloma: a case report. Ann Intern Med.* 1954;41(4):820-3. PMID: 13198027.
6. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al. *Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Leukemia.* 2008;22(8):1485-93. doi: 10.1038/leu.2008.131.
7. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. *Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol.* 2010;28(33):4976-84. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8791.
8. Gardner F, Nathan D. *Secondary gout. Med Clin N Amer.* 1961;45(5):1273-82. doi: 10.1016/S0025-7125(16)33834-2.

Отримано 10.08.2017 ■

Гудым Е.В., Басовская Т.С., Михальская Л.В., Головач И.Ю., Киндракевич О.В.  
Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

### Острый подагрический артрит и быстро прогрессирующая почечная недостаточность как манифестация множественной миеломы: описание клинического случая

**Резюме.** Представлено описание клинического случая диагностики множественной миеломы у мужчины 78 лет, которая клинически дебютировала острым приступом подагры. Пациент поступил в клинику в связи с развитием первого острого приступа подагры. Приступ характеризовался полиартикулярным поражением суставов верхних и нижних конечностей, выраженной воспалительной реакцией, недостаточным ответом на прием нестероидных противовоспалительных препаратов, а также высоким уровнем гиперурикемии. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови колебалась в пределах от 636 до 712 мкмоль/л. Исследование синовиальной жидкости воспаленного колленного сустава позволило выявить кристаллы мочевой

кислоты и подтвердить диагноз острого подагрического артрита. Одновременно у пациента были установлены значительные нарушения функции почек: креатинин составлял 574 мкмоль/л, мочевины — 39,9 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ — 8 мл/мин, суточная протеинурия — 1,8 г. Ретроспективная оценка лабораторных показателей позволила выявить совершенно нормальные показатели почечной функции 6 месяцев назад. Принимая во внимание развитие острого подагрического артрита, его полиартикулярный характер, упорное течение, быстрое вовлечение новых суставов, высокие значения уровня мочевой кислоты во время острого приступа, превышающих 600 мкмоль/л (10 мг/дл), достаточно быстрое развитие по-

чечной недостаточности (в течение 6 месяцев) вплоть до терминальной стадии, было высказано предположение о вторичном характере подагры на фоне поражения почек другим патологическим процессом. Дальнейшие клинические, лабораторные и инструментальные исследования позволили верифицировать множественную миелому с поражением почек. Белок Бенс-Джонса в моче не определялся, не было также зафиксировано гиперпротеинемии. Однако боль в позвоночнике, ребрах и грудной клетке стала основанием для проведения рентгенологического исследования костей скелета. Были выявлены типичные изменения скелета для множественной миеломы. В миелограмме от-

мечено высокое содержание плазматических клеток (21,1), при электрофорезе белков крови определен высокий показатель М-градиента (30,42 %), а цитохимическое исследование костного мозга полностью подтвердило диагноз множественной миеломы. Представленный клинический случай интересен тем, что множественная миелома клинически дебютировала с острого подагрического артрита, замаскировав при этом клинические проявления поражения почек и другие симптомы.

**Ключевые слова:** подагра; подагрический артрит; гиперурикемия; множественная миелома; миеломная нефропатия; клинический случай

*O.V. Gudym, T.S. Basovska, L.V. Mykhalska, I.Yu. Golovach, O.V. Kindrakevych  
Clinical hospital "Feofaniya" of Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine*

#### **Acute gouty arthritis and rapidly progressive renal failure as manifestation of multiple myeloma: clinical case description**

**Abstract.** The article describes a clinical case of multiple myeloma in 78-year-old man, its clinical onset was as an acute attack of gout. The patient was admitted to hospital due to the development of the first acute attack of gout. The attack was characterized by polyarthritic joint lesion of the upper and lower extremities, pronounced inflammatory reaction, insufficient response to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, and a high level of hyperuricemia. The serum uric acid concentration ranged from 636 to 712  $\mu\text{mol/l}$ . The study of the synovial fluid of the inflamed knee joint made it possible to reveal uric acid crystals and to confirm the diagnosis of acute gouty arthritis. Simultaneously, the patient had significant renal impairment: creatinine was 574  $\mu\text{mol/l}$ , urea — 39.9 mmol/l, glomerular filtration rate according to CKD-EPI — 8 ml/min. The daily proteinuria was 1.8 g. A retrospective assessment of laboratory parameters allowed to reveal completely normal indicators of renal function 6 months ago. Considering the development of acute gouty arthritis, its polyarticular nature, persistent course, rapid involvement of new joints, high uric acid levels during an

acute attack exceeding 600  $\mu\text{mol/l}$  (10 mg/dL), rapid development of renal failure within 6 months until the terminal stage, it was suggested the secondary nature of gout on the background of kidney damage by another pathological process. Further clinical, laboratory and instrumental studies allowed verifying multiple myeloma with renal damage. Bence Jones protein in the urine was not detected, there was also no evidence of hyperproteinemia. However, pain in the spine, ribs and chest was the basis for carrying out an X-ray study of the bones of the skeleton. Changes in the skeleton typical for multiple myeloma have been identified. Myelogram showed a high content of plasma cells (21.1 %), electrophoresis of blood proteins showed a high M-gradient (30.42 %), and a cytochemical study of the bone marrow completely confirmed the diagnosis of multiple myeloma. The presented clinical case is interesting because multiple myeloma clinically debuted with acute gouty arthritis, eclipsing the clinical manifestations of kidney damage and other symptoms.

**Keywords:** gout; gouty arthritis; hyperuricemia; multiple myeloma; myeloma nephropathy; clinical case

Коментар спеціаліста

Синяченко О.В.,

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

## Цікавий рідкісний випадок двох відносно поширених хвороб

(коментар до статті О.В. Гудим і співавторів)

**«Гострий подагричний артрит і швидкопрогресуюча ниркова недостатність як маніфестація множинної мієломи: опис клінічного випадку»)**

Подагра (від грецького *πὸδός* «нога» і *ἄγυρα* «пастка», «жертва») є «найдавнішим захворюванням суглобів», яке відзначено ще у Біблії, а в Талмуді згадувалося як «*tzinit*» (подагра) разом з «*tzemirtha*» (уролітіаз). Певні знання про подагру мали ще лікарі Стародавнього Єгипту, які називали її «хворобою королів», оскільки від неї у той час традиційно страждали люди, що мали високий соціальний статус. Термін «подагра» («капкан», «половання», «здобич», «сильце») застосовувався Гіппократом (~460–370 до р.Х.) для позначення гострого запалення великого пальця ступні. До періоду Ренесансу в Європі фактично всі захворювання суглобів іменовували «подагрою» (англійське *gout*, німецьке *Gicht*, французьке *goutte*, іспанське *gota* та італійське *gotta*, що походили від латинської *gutta* — «крапля»). Гален (~129–201) у II столітті описав «подагричні шишки» (тофуси), а Парацельс (1493–1541) першим звернув увагу на чіткий зв'язок подагри з патологією нирок, зокрема з сечокам'яною хворобою, відзначав наявність при цьому захворюванні «солей у порожнині суглобів» (!), що зараз є доведеним фактом, і це питання вже давно не обговорюється.

У 1947 році Н.Л. Jaffe [6] вказав на множинну мієлому як одну з причин порушень пуринового обміну з високим рівнем у крові сечової кислоти і частоти розвитку подагри, на що за два роки також звернув увагу D. Adlersberg [1]. У 1957 році J.R. Martin і L. Johnson [8] вже подали дані, згідно з якими гіперурикемію виявлено у 84 % від числа хворих на множинну мієлому (плазмодитому). Цікаво, що в 1954 році D. Bronsky і A. Bernstein [4] описали при мієломній хворобі артрит, який трактували як «псевдоподагричний».

Наприкінці 70-х — на початку 80-х років XX століття стали окремо виділяти онкогематологічні

захворювання (в тому числі множинну мієлому) як причини гіперурикемії та вторинної подагри [3, 9]. Нами також вивчався подагричний артрит, обумовлений плазматичними дискразіями, а в 1986 році описана вторинна подагра внаслідок макроглобулінемії Вальденстрьома [Тер. арх. — 58(7). — 135-7].

Безперечно, ми обговорюємо цікаве клінічне спостереження співробітників Київської лікарні «Феофанія», що відрізняється чималими особливостями перебігу вторинної подагри на фоні множинної мієломи і, на нашу думку, матиме у майбутньому певну значущість для лікарів нефрологів, ревматологів, гематологів. Головне, що авторами чітко доведено поєднану патологію у вигляді гострого подагричного артрититу з наявністю гіперурикемії та кристалів мононатрієвого урату в синовіальній рідині й мієломної хвороби з високим рівнем плазматичних клітин у кістковому мозку і М-градієнта глобулінів у протеїнограмі крові. При цьому заслуговує на увагу незвичний характер суглобового та ниркового синдромів.

Особливістю ураження суглобів був поліартикулярний характер артрититу із залученням у патологічний процес вже в маніфестному дебюті подагри зчленувань кистей, що на відміну від жінок зовсім не притаманно чоловікам. З 12 типових проявів подагричного артрититу у хворого мали місце максимум запалення суглобів вже в перший день хвороби, наявність односторонніх (асиметричних) ознак гіперемії шкіри та набрякання I плеснефалангового суглоба на фоні гіперурикемії.

Привертає до себе особливу увагу і швидкопрогресуюче ураження нирок. Безумовно, праві автори, що фоном для такого характеру перебігу нефропатії була латентна передіснуюча ниркова патологія, обумовлена мієломною хворобою. Уролітіазний тип подагричної нефропатії в процесі обстеження

був виключений, а можливий подагричний гломерулонефрит не відповідав темпам прогресування нефропатії. Викладене давало підставу говорити про можливість гострого уратного обструктивного каналцевого генезу ниркової патології (при добовому діурезі до 800 мл) із розвитком подагричного тубулоінтерстиціального нефриту.

Навряд можна було б передбачити таку «ниркову пожежу», скажімо, за півроку до госпіталізації пацієнта в клініку за відсутності значної гіперурикемії. Але даний випадок вимагає у подальшому обов'язкового обстеження хворих на можливу множинну мієлому з болем у кістках і з наявністю навіть невираженої протеїнурії, незважаючи на відсутність анемії та гіперпротеїнемії, а у разі діагностування плазмоцитоми, окрім іншого, доцільно виконувати динамічне дослідження параметрів урикемії й добової урикурії (урикозурії). Слід зазначити, що при вторинній подагрі, обумовленій злоякісними пухлинами легенів, шлунка, підшлункової залози і геніталій, ми спостерігали дещо несподіваний факт: у сироватці крові на фоні гіперурикемії та незміненого ниркового кліренсу сечової кислоти виявлялася висока активність таких ферментів пуринового метаболізму, як ксантиноксидаза й аденозіндезаміназа, при нормальних значеннях ксантиндезамінази. Ці дані в перспективі можна використовувати при обстеженні хворих на множинну мієлому з гіперурикемією.

Аналогічні клінічні випадки у майбутньому вимагатимуть невідкладного діалізного лікування, можливо, з гемосорбцією, а з огляду на основне захворювання подальша трансплантація нирки практично недоцільна. А що робити зі значною гіперурикемією? Урикодепресанти з групи інгібіторів ксантиноксидази (аналоги алопуринолу) теоретично можна використовувати лише в низьких дозах, які в такої категорії хворих, скоріше за все, будуть не ефективні та вельми токсичні, а всі без винятку урикозуричні засоби — протипоказані. Перспективним

може бути лікування гіперурикемії у разі ниркової недостатності інгібітором ксантиноксиредуктази фебуксостатом (аденуриком), який бере участь в акселерації пуринів, піримідинів, птерину й альдегідних субстратів, а найголовнішим є факт незначної негативної дії цього урикодепресивного препарату на функцію нирок [5, 7, 10].

## References

1. Adlersberg D. *Newer advances in gout* // *Bull. NY Acad. Med.* — 1949. — Vol. 25(10). — P. 651-65.
2. Barskova V.G. *Diagnosis of gout* // *Rheum. Sci. Pract.* — 2012. — Vol. 50(4). — P. 62-66. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1114
3. Boss G.R., Seegmiller J.E. *Hyperuricemia and gout: classification, complications and management* // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — Vol. 300(26). — P. 1459-68.
4. Bronsky D., Bernstein A. *Acute gout secondary to multiple myeloma: a case report* // *Ann. Intern. Med.* 1954. — Vol. 41(4). — P. 820-3.
5. Hyun A.K., Young-II S., Yeong W., Song F.-W. *Effects of allopurinol and febuxostat treatments on blood pressure and serum creatinine level in gouty men* // *J. Korean Med. Sci.* — 2014. — Vol. 29(8). — P. 1077-81. doi: 10.3346/jkms.2014.29.8.1077.
6. Jaffe H.L. *Tumors of the skeletal system: pathological aspects* // *Bull. NY Acad. Med.* — 1947. — Vol. 23(9). — P. 497-511.
7. MacDonald N.M., Ford I., Nuki G., Mackenzie I.S., De Caterina R., Findlay E., Hallas J. // *BMJ Open.* — 2014. — Vol. 4(7). P. 005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
8. Martin J.R., Johnson L. *Multiple myelomatosis: a review based on 68 patients* // *Can. Med. Assoc. J.* — 1957. — Vol. 76(8). — P. 605-15.
9. Rae A.I. *Hyperuricemia* // *Can. Fam. Physician.* — 1981. — Vol. 27(2). — P. 246-9.
10. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. *Febuxostat vs allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout: the 28-week APEX study* // *Arthr. Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 680-90. ■