

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ

НИРКИ KIDNEYS



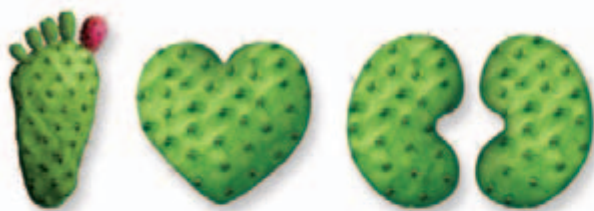
www.mif-ua.com

Том 6, № 4, 2017



Узнавай и совершенствуйся!

Симптоматична гіперурикемія¹



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 15.09.2016 р.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9.
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46.
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14.



Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність¹.

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостат 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарський засіб, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу АДЕНУРІКУ® можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Ниркова недостатність. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчені недостатньо. Для перорального застосування АДЕНУРІК® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні - Фон Хейден ГмБХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої зі змінами наказом МОЗ України № 973 від 15.09.2016 р.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Р.П. № UA/13527/01/01, UA/13527/01/02

Аденурік® є зареєстрованою торговельною маркою "Teijin Pharma Limited", Tokyo, Japan

Представництво в Україні - представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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, № 4, 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, № 4, 2017

DOI: 10.22141/2307-1257.6.4.2017

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

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 20596-10396ПР. Видано Держав-
ною реєстраційною службою України 24.02.2014 р.

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НМАПО імені П.Л. Шупика від
15.11.2017 р., протокол № 9

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,06.
Зам. 2017-kidneys-22. Тираж 10 000 прим.

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

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

Друк: ТОВ «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, № 4, 2017

DOI: 10.22141/2307-1257.6.4.2017

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 Medical
Academy of Postgraduate Education dated 15/11/2017,
Protocol № 9

Folio 60x84/8. Printer's sheet 9,06.
Order 2017-kidneys-22. Circulation 10 000 copies.

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Registered address: 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 9

Офіційна інформація

Плагиат в научних статтях
и как его избежать 11

Запрошені статті

Мельник А.А.
Патогенез и потенциальная терапия
аутосомно-доминантного поликистоза
почек 13

Оригінальні статті

*Кушніренко С.В., Мордовець Є.М.,
Тихоненко Н.О., Маркотенко О.О.*
Цистатин С і хронічна хвороба нирок
у дітей 30*Зограб'ян Р.О., Шелест В.В., Кубашко А.В.*
Визначення рівня субпопуляцій лімфоцитів
периферичної крові для діагностики
хронічної реакції відторгнення ниркових
алотрансплантатів 40*Barbara Pyszczuk, Anna Ziółkowska*
Основні літогенні фактори в раціоні
польських пацієнтів, які страждають
від сечокам'яної хвороби 46

Настанови

Керівництво клінічної практики KDIGO
з оцінки та догляду за донорами живої
нирки 51Резюме рекомендацій NGC (2017)
«Критерии реноваскулярной гипертензии»
Американского колледжа радиологии.
Клиническое состояние:
реноваскулярная гипертензия 65

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 9

Official Information

Plagiarism in scientific articles
and how to avoid it 11

Guest Articles

O.O. Melnyk
Pathogenesis and potential therapy
of autosomal dominant polycystic kidney
disease 13

Original Articles

*S.V. Kushnirenko, Ye.M. Mordovets,
N.A. Tihonenko, O.O. Markotenko*
Cystatin C and chronic kidney disease
in children 30*R.O. Zohrabyan, V.V. Shelest, A.V. Kubashko*
Determining the level of subpopulations
of peripheral blood lymphocytes
for the diagnosis of chronic renal allograft
rejection 40*Barbara Pyszczuk, Anna Ziółkowska*
Main Nutritional Lithogenic Factors
in Diets of Polish Patients
with Kidney Stones 46

Guidelines

KDIGO Clinical Practice Guideline
on the Evaluation and Care
of Living Kidney Donors 51Guideline Summary NGC: 011207 2017
American College of Radiology (ACR)
Appropriateness Criteria® renovascular
hypertension. Clinical Condition:
Renovascular Hypertension 65

Матеріали конференції

| | |
|--|----|
| Ера персоналізованої нефрології: від керівництва до індивідуалізованої практики (від дитинства до дорослої людини) (за матеріалами 10-го Міжнародного курсу післядипломної освіти REENA™) | 67 |
|--|----|

Післядипломна освіта

| | |
|--|----|
| Симпозіум № 235 «Прижиттєві донори нирки (частина 1)» | 71 |
| Симпозіум № 236 «Прижиттєві донори нирки (частина 2)» | 73 |
| Симпозіум № 237 «Патогенез і потенційна терапія автосомно-домінантного полікістозу нирок» | 75 |

Для наших пацієнтів

| | |
|--------------------------------------|----|
| Пам'ятка пацієнту з гематурією | 77 |
| Медична книга | 78 |

Proceedings of the Conference

| | |
|---|----|
| The era of personalized nephrology: from leadership to individualized practice (from childhood to adult) (adapted from the 10 th International course of postgraduate education REENA™) | 67 |
|---|----|

Postgraduate Education

| | |
|--|----|
| Symposium N 235 “Live kidney donors (part 1)” | 71 |
| Symposium N 236 “Live kidney donors (part 2)” | 73 |
| Symposium N 237 “Pathogenesis and potential therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease” | 75 |

For Our Patients

| | |
|---|----|
| Instructions for a patient with hematuria | 77 |
| Medical Book | 78 |

Редакційна рада висловлює щирю подяку спеціалістам, які рецензували оригінальні статті, надіслані до нашого журналу протягом 2017 року.

Нирки. — 2017. — Т. 6, № 1(19)

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

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

Нирки. — 2017. — Т. 6, № 2(20)

Сіренко Ю.М. — д.м.н., професор, завідувач відділом симптоматичних артеріальних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска».

Соколова Л.К. — д.м.н., професор, завідувача відділенням клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка».

Гоженко А.І. — д.м.н., професор, директор ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України».

Зуб Л.О. — д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.

Нирки. — 2017. — Т. 6, № 3(21)

Дудар І.О. — д.м.н., професор, завідувачий відділом еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Дріянська В.Є. — д.м.н., професор, заступник директора з наукової роботи та завідувача лабораторією імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Нирки. — 2017. — Т. 6, № 4(22)

Дріянська В.Є. — д.м.н., професор, заступник директора з наукової роботи та завідувача лабораторією імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Никоненко О.С. — академік НАМН України, д.м.н., професор, ректор ЗМАПО.

Петербургський В.Ф. — д.м.н., завідувачий відділом дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМН України».

Марушко Т.В. — д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Желтовська Н.І. — к.м.н., пров. наук. співроб. відділу сечокам'яної хвороби ДУ «Інститут урології НАМН України».

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

ЭТЮДЫ ИСТОРИИ КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ETUDES OF CLASSICAL NEUROLOGY HISTORY

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

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



ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ
КНИГИ ОБРАЩАЙТЕСЬ:

WWW.AKSIMED.UA • (067) 675 71 04

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



Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



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



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

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

Канефрон® Н

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

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

Канефрон® Н таблетки в/о: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016, Канефрон® Н краллі оральні: Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

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

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



Уважаемые коллеги!

Молодым врачам нередко приходится слышать о том, что университетские знания содержат малую толику практичности. Вспомним слова старца Паисия Святогорца (1924–1994): «В святую воду вы добавляете химические консерванты, чтобы она не портилась. Мы в испорченную воду добавляем воду святую, и испорченная вода становится хорошей».

Слоган номера: *«Узнавай и совершенствуйся!»*

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





РІАБАЛ

Правильний погляд на біль

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

Склад лікарського засобу. Діючі речовини: рифінію бромід. 1 таблетка містить рифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль, картопляний крохмаль К-30, кремнієвий діоксид, етилгідроксисилікат, натрію фенілпропіонат, еритрол (E 127), оболонка: Інвісолат Аква І (ІА-5-30107), Ляуролін форма. Таблетки вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з двома діаметральними лініями, вкриті плівковою оболонкою, розбитого кольору. Показання для застосування. Біль, пов'язаний з спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, колітиді, коліці, м'язових спазмах, болю в області шлунка та спазмах та диспепсичних коліках; при коліцистиді, кишковій м'язовій карії. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, тазових спазмах міура, циститі, цисталі. Прокнається перед індукцією шлунка та шлунково-кишкової рентгенографією. Призначають при дисменорей. Протипоказання. Підвищена чутливість до рифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати III ступеня, гостра затримка сечовивідання. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабалу застосовують перорально. Дітям віком 6-12 років — по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим — по 30-90 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначити 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування рифінію броміду у дозі до 15 мг призначають препарат у відповідному дозуванні або у формі сиропу. Передозування. Симптоми: при перевищенні середньої терапевтичної дози у 100 разів можливі галюцинації, зупинчастий ефект (пригнічення дихання), порушення слуху, застосування слабкого соляного розчину, шри викликати дарено. Внутрішньовенно, внутрішньочеревно або підшкірно вводять 1-2 мг фосфатіву саліцилату для контролю впливу антикоагулянтних засобів на центральну та периферичну нервову систему. У разі необхідності проводять штучну вентиляцію легень. Побічні ефекти. В разі з підвищеною чутливістю рідко можливі прояви алергічних реакцій. З боку серця: астеноритмічний набряк, крохмаліно, спертрив, висхідний, сиробік, пеліорозний шари. У похвораних випадках можливе зменшення таких побічних ефектів: з боку органів зору: порушення адаптації, змітлення зору; з боку травного тракту: сухість у роті, анкет, нудота; з боку судинно-серцевої системи: прилипи, запаморочення, підвищення артеріального тиску, порушення серцебиття; з боку нервової системи: тремор, головний біль, слабкість; з боку сечовивідної системи: затримка сечовивідання. Ці побічні реакції минають при зменшенні дози або після відміни препарату. P. n. № ІА/298/53/01



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для роз'яснення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Плагиат в научных статьях и как его избежать

Плагиат — издавна существующая культурная проблема. Поводом обратиться к этой теме сегодня послужила резкая актуализация ее в последние годы, с наступлением эры Интернета. К сожалению, недобросовестным заимствованием грешат авторы научных трудов на всех академических уровнях — от студентов до профессоров. Наличие технической возможности беспрепятственно использовать любой текст, доступный на экране компьютера, увеличивает соблазн прибегнуть к этому. С одной стороны, это дискредитирует не только ценность самих публикаций, но и отечественной науки в целом. С другой стороны, наличие плагиата в статьях тормозит продвижение научных журналов в международное научное сообщество. Задавая вопрос, в каких международных наукометрических базах будет проиндексирована их статья, авторам необходимо понимать, что публикации в рейтинговых высокоиндексируемых журналах должны четко соответствовать международным стандартам.

Одной из строгих этических норм научных публикаций является недопустимость плагиата. Однако, чтобы соблюсти это правило, вначале необходимо разобраться, что считается плагиатом, как его обнаружить и как избежать.

Плагиат — распространенное и всем хорошо известное понятие, однако оно достаточно широкое и включает в себя несколько смыслов. Если рассматривать плагиат в привязке к нарушению авторских прав, то это понятие включает присвоение авторства художественного произведения, изобретения, торговой марки и множества прочих объектов интеллектуальной собственности. Здесь речь пойдет о плагиате в научных публикациях, который тоже для удобства дальнейшего изложения стоит разделить на смысловое и текстовое заимствование.

Смысловое заимствование, конечно же, допустимо с одним обязательным условием — правильно оформленная ссылка на первоисточник в списке использованной литературы. Если вы описываете чью-то идею, приводите результаты чьих-то исследований, укажите автора и место публикации. В этом случае вас не обвинят в плагиате, а лишь поблагодарят за цитирование. Текстовое заимствование представляет собой использование оригинального текста чужой работы в своей статье. Это считается плагиатом и недопустимо даже при условии указа-

ния данных первоисточника. Исключение составляет лишь дословная цитата, взятая в кавычки, с указанием автора слов. Если же текст приводится без кавычек, то общий смысл должен быть передан своими словами.

Разобравшись с понятием, теперь приведем несколько советов, следование которым позволит избежать плагиата в научных статьях.

1. Перед началом работы детально изучите материалы публикаций по теме статьи, которые вы планируете использовать. Это позволяет составить собственное мнение по данному вопросу, которое и нужно осветить. Чем большее количество публикаций вы изучите, тем меньше у вас шансов написать неоригинальный текст.

2. Перед отправкой рукописи проверьте уникальность собственной работы. Для проверки текста на наличие плагиата можно использовать онлайн-сервисы или программу Advego Plagiatus. Эта и подобные программы позволяют обнаружить совпадение текста с уже имеющимися текстами в Интернете и выделяют найденные совпадения каким-либо цветовым маркером. Такая проверка не гарантирует, что обнаруженное совпадение фрагментов текста действительно является плагиатом, однако показывает автору, на какие участки текста нужно обратить внимание. В любом тексте можно встретить стойкие обороты *«несмотря на то, что...»*, *«в заключение следует отметить...»*, *«в результате исследования обнаружено...»* — такие фразы не будут расценены как плагиат. Не сочтут при анализе плагиатом также использование терминов, состоящих из нескольких слов, употребление которых необходимо и не может быть заменено. Например, названия нозологических единиц, организаций, учреждений, состоящие из четырех и более слов, которые программы антиплагиата также выделяют из текста. По результатам проверки уникальность текста менее 80 % считается недопустимой и может стать причиной отказа в публикации вашей статьи. Однако окончательное решение относительно уникальности работы принимает главный редактор, качественно оценив имеющиеся в статье текстовые совпадения.

3. Также возможны случайные совпадения текста. Допустим, автор написал работу сам, не прибегая к копированию чужого текста, уверен в ее уникальности, однако при проверке обнаруживаются

совпадения. Во избежание несправедливого обвинения в плагиате стоит просто перефразировать обнаруженные словосочетания, если они слишком длинные и несут при этом смысловую нагрузку.

4. Указывайте ссылки в тексте и формируйте список литературы сразу в процессе написания статьи, не оставляя это на потом, чтобы не забыть упомянуть использованный источник и избежать ошибок при формировании ссылок.

5. Никогда не используйте функцию «копировать/вставить» при написании текста статьи! Поверьте, даже одно или два предложения, скопированные в чужом тексте, обнаружатся и сослужат недобрую службу вашей работе и журналу в целом.

6. Не используйте технические приемы в виде смены падежей и окончаний в заимствованном тексте, перемещения слов в другие места, разделения длинных предложений на части и замены раскладки клавиатуры. Имея определенный опыт, плагиат можно увидеть в рукописи даже по косвенным признакам — разный стиль изложения в отдельных фрагментах рукописи; различное оформление текста, отличающиеся тема и размер шрифта или межстрочный интервал в разных частях документа; не несущие смысловой нагрузки гиперссылки в тексте и другое.

7. Всегда указывайте в списке литературы именно ту статью, которую вы читаете и используете, вместо той, на которую ссылается автор проработанной вами публикации. Детальная проверка

списка литературы в рукописи позволяет не только обнаружить плагиат, но и проследить путь, по которому двигался автор при написании текста. Например, при анализе обнаружено, что в тексте заимствована целая фраза: «Щонайменше 10–12 % хворих із бронхіальною астмою (БА) страждають на тяжку форму захворювання, яка не піддається контролю, незважаючи на уникнення контакту з тригерними чинниками навколишнього середовища, проведення адекватної терапії та оптимальне дотримання режиму лікування [3]». Обращаемся к указанному источнику — под номером 3 значится англоязычная статья: Levine SJ, Wenzel SE. Narrative Review: The Role of Th2 Immune Pathway Modulation in the Treatment of Severe Asthma and Its Phenotypes. *Ann Intern Med.* 2010;152(4):232-7. Однако программа антиплагиата дает ссылку на страницу, где этот текст обнаружен в кириллице. Это означает, что автор позаимствовал не только целое предложение из текста украиноязычной статьи, но также и пункт из списка литературы этой же статьи, тогда как ссылки на непосредственный источник текста в списке литературы нет.

И, наконец, главный совет: будьте честны при написании ваших научных трудов, так как лучшее средство борьбы с плагиатом — уважение автора публикации прежде всего к себе и своей работе. Удачных вам публикаций!

Подготовила Лариса Ончул ■

Мельник А.А.

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

Патогенез и потенциальная терапия аутосомно-доминантного поликистоза почек

Резюме. Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПКП) является наследственным заболеванием, характеризующимся прогрессирующим ростом кисты и увеличением общего объема почек, что приводит к почечной недостаточности. Основной причиной АДПКП являются мутации в генах PKD1 и PKD2, которые кодируют образование белков полицистина-1 и полицистина-2. Имеется связь структурных и функциональных дефектов в первичной ресничке с АДПКП. Наиболее перспективными лекарственными препаратами для лечения АДПКП на сегодняшний день являются антагонисты рецептора вазопрессина-2, ингибиторы mTOR и цАМФ.

Ключевые слова: аутосомно-доминантное поликистозное заболевание почек; полицистин-1; полицистин-2; реснички; лечение

Кистозная болезнь почек — это группа наследственных или приобретенных заболеваний, которые характеризуются присутствием и ростом в почках единичных или множественных кист, представляющих собой закрытую полость, окаймленную эпителием и заполненную жидким или желеобразным экссудатом. По своей структуре киста представляет собой расширенный сегмент нефрона или собирающей трубки, а ее размер определяется количеством содержимого и варьирует от мелкого (менее 2 мм в диаметре) до гигантского. Кистозная жидкость сообщается с кровеносными сосудами, содержащимися в почечной лоханке.

Почечные кисты классифицируют в зависимости от происхождения — негенетического и генетического (табл. 1).

Одной из форм кистозной болезни почек является поликистозная болезнь почек (ПБП). ПБП — это генетическое заболевание, которое приводит к образованию и прогрессирующему множественных кист в паренхиме почек и в конечном итоге может привести к терминальной стадии болезни почек (ТПН). Это четвертая ведущая причина хронического заболевания почек, приводящая к ТПН.

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) является наиболее распространенной формой ПБП с частотой 1 : 400 — 1 : 1000 случаев, которой страдают 12,5 млн человек во всем мире всех этнических групп и которая составляют 4–10 % больных ТПН, получающих лечение заместительной почечной терапией [1]. У 85–90 % пациентов АДПБП является результатом мутации гена PKD-1, в то время как 10–15 % случаев обусловлены мутацией гена PKD-2 [2]. Ген PKD-1 (polycystic kidney disease 1) кодирует интегральный мембранный белок полицистин-1 (PC-1), а ген PKD-2 (polycystic kidney disease 2) — белок полицистин-2 (PC-2) [3].

Полицистин-1. Структура и функция

Белок PC-1 имеет молекулярную массу (м.м.) 462 кДа, состоит из 4302 аминокислот с 11 трансмембранными доменами. В своей структуре содержит большой внеклеточный N-конец и короткий C-конец [4]. PC-1 экспрессируется эпителиальными, развивающимися и зрелыми клетками почечных канальцев, а также различными тканями, включая сердце, печень, кости и эндокринные железы

[5]. Самые высокие уровни PC-1 обнаружены в фетальной почечной ткани, а самые низкие — в тканях взрослых [6]. Полицистин-1 обнаружен в ресничках, локализуется в латеральном домене плазматической мембраны и адгезивном комплексе в поляризованных эпителиальных клетках. Большой внеклеточный N-конец PC-1 содержит 15 РКД повтора, два лейцинасыщенных повтора, окруженных цистеином, и лектиновый домен С-типа. Многие из этих доменов имеют решающее значение для функционирования PC-1 и играют существенную роль в белково-белковом или белково-матричном взаимодействии. Это служит доказательством того, что комбинация субклеточной локализации PC-1 в плазматической мембране и соединительного комплекса подтверждает роль PC-1 во взаимодействиях «клетка — клетка», «клетка — матрикс». Внеклеточные домены PC-1 участвуют в процессах потока жидкости и давления в почках. С-терминальный конец PC-1, состоящий из 200 аминокислот, содержит G-связывающий белок и спирально-катушечный домен. С-терминальный конец содержит также последовательность, богатую пролином, глутаминовой кислотой, серином и треонином, которые могут способствовать его убиквитин-опосредованному снижению. Полицистин-1 подвергается расщеплению в N- и С-терминальных доменах. N-концевое расщепление происходит при участии G-белка на сайте протеолитического рецептора (GPS) непосредственно перед первым трансмембранным доменом [7] (рис. 1). Это цис-аутопротеолитический процесс расщепления, который происходит на ранней стадии секреторного пути, и расщепленный N-терминальный конец PC-1 остается нековалентно присоединенным к мембраносвязанному С-терминальному фрагменту. Не все PC-1 молекулы в клетке расщепляются, генерируя гетерогенную популяцию полноразмерных GPS-расщепленных PC-1-белков. Полностью функцио-

нальный PC-1 должен быть способен к N-концевому расщеплению. Экспрессия мутантной формы PC-1 не может осуществить расщепление GPS. Это проявление миссенс-мутации в случае аутосомно-доминантного поликистоза почек [8].

С-терминальный цитоплазматический остаток из PC-1 высвобождается путем двух расщеплений (рис. 2). При первом расщеплении высвобождается растворимая форма остатка (м.м. 35 кДа), которая аккумулируется в ядре в ответ на уменьшение потока жидкости в почках. Второе, дистальное, расщепление высвобождает фрагмент с м.м. 15 кДа из цитоплазматического остатка PC-1, который взаимодействует с активатором транскрипции STAT6 и коактиватором p100 [9]. При этом в клетках кист при АДПБП наблюдается усиление расщепления С-терминального остатка.

N-терминальный конец белка PC-1 расщепляется на протеолитическом сайте рецептора, связанного с белком (GPS). Высвобожденный С-концевой остаток перемещается в ядро вместе с компонентами Wnt, STAT6/p100 и, возможно, с другими регуляторами транскрипции.

Полицистин-2 и функционирование Ca²⁺-каналов

Полицистин-2 представляет собой белок, имеющий 968 аминокислот, которые шесть раз пересекают мембрану с внутриклеточными N- и С-терминальными концами. PC-2 локализован в некоторых субклеточных компартментах. Большое его содержание обнаружено в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи [10]. Функциональный PC-2 обнаружен в плазматической мембране, где он может существовать в комплексе с PC-1. Пулы PC-2 также содержатся в большом количестве в субклеточных доменах, таких как реснички, и митотическом веретене [11].

Таблица 1. Классификация почечных кист

| Почечные кисты негенетического происхождения | Почечные кисты генетического происхождения |
|--|---|
| Приобретенные заболевания | Аутосомно-доминантные заболевания |
| Простые кисты почек (одиночные или множественные) | Аутосомно-доминантное поликистозное заболевание почек |
| Кисты почечного синуса (лимфангиэктазия) | Комплексный клубневый склероз |
| Приобретенная кистозная болезнь почек (у пациентов с хронической болезнью почек) | Болезнь фон Гиппеля — Линдау |
| Мультилокулярная киста (мультилокулярная кистозная нефрома) | Медуллярная кистозная болезнь |
| Кисты, связанные с гипокалиемией | Гломерулокистозное заболевание почек |
| Нарушение развития | Аутосомно-рецессивные заболевания |
| Медуллярная губчатая почка | Аутосомно-рецессивное поликистозное заболевание почек |
| Многокистозная диспластическая почка | Нефронофтиз |
| | X-сцепленное заболевание |
| | Орофациодигитальный синдром |

Белок PC-2 функционирует как Ca^{2+} -проницаемый неселективный катионный канал и является гомологичным семейству катионных каналов с временным рецептором. Хотя часть PC-2 локализуется совместно с PC-1 в ресничке, основной клеточный пул PC-2 находится во внутриклеточных компартментах, где он может модулировать высвобождение кальция из внутриклеточного хранилища. Активность канала комплекса PC-1/PC-2 проявляется изгибом ресничек и может играть опосредованную роль ресничек в трансдукции других механических или химических раздражителей [12].

Несколько доменов, присутствующих в PC-2 на N- и C-терминальных остатках, являются ответственными за взаимодействие «белок — белок» и чувствительность к Ca^{2+} . Два домена, один из которых находится в цитоплазме, способствуют олигомеризации PC-2. Кальций-связывающий домен начинается вверху и распространяется до катушечно-спиральной области. Структура «спираль — петля — спираль» связывает Ca^{2+} , позволяя белку определить чувствительность для Ca^{2+} . PC-2 имеет единственный Ca^{2+} -связывающий сайт с микромолярной активностью. Мутация PC-2 способствует удалению этого C-терминального домена, изменяя все его взаимодействия и регулирования, что в итоге приводит к аутосомно-доминантному поликистозу почек (АДПКП) [13].

PC-2 является кальций-активированным каналом, что способствует высвобождению кальция из внутриклеточных хранилищ в ответ на локальное увеличение его концентрации. Кальциевый канал в PC-2 находится между 5-м и 6-м трансмембранными доменами, с некоторым вовлечением третьего домена [14]. Миссенс-мутация PC-2 приводит к нарушению функционирующего канала и является причиной АДПКП.

Необходимо отметить, что белок PC-2 не прямо регулирует уровень цитоплазматического Ca^{2+} , а осуществляет это через взаимодействие с риадиноновым рецептором и 1,4,5-трифосфат-инозитоловым рецептором [15].

Суммарная характеристика генов и белков при АДПКП представлена в табл. 2.

Взаимодействие между PC-1 и PC-2

Субклеточная локализация PC-1 и PC-2 позволяет им функционировать совместно [16]. Это наиболее выражено в первичной ресничке и в эндоплазматическом ретикулуме. Исследования, проведенные с использованием клеток из кист АДПКП, показывают, что нарушение функции одного белка отрицательно действует на локализацию другого. Так, мутация PC-1, приводящая к экспрессии клеток и связанная с АДПКП, предотвращает расщепление GPS и уменьшает количество PC-1 и PC-2 в первичных ресничках [17]. Взаимодействие между PC-1 и PC-2 подтверждает важное значение в функционировании Ca^{2+} -канала. Физически взаимодействие двух белков осуществляется через их

C-терминальный цитоплазматический остаток [18] (рис. 3). Это взаимодействие оказывает сильное влияние на функциональные свойства белков, поскольку взаимодействие между PC-1 и PC-2 уменьшает способность PC-1 активировать белки G [19].

Механизм образования кист в почках

Почки у пациентов с АДПКП, которые наследуют одну мутированную копию PC-1 или PC-2 от родителя, будут развиваться и нормально функционировать всю взрослую жизнь. Однако со временем в почках этих пациентов будут развиваться кисты. В некоторых исследованиях подтверждается, что линии клеток теряют обе функциональные копии гена полицистина. Это показывает, что дополнительная, «вторая» соматическая мутация может быть причиной образования кист. Согласно этой модели, каждая киста возникает как следствие явного события соматической мутации, что объясняет медленное прогрессирование болезни в течение десятилетий [20]. На прогрессирование заболевания могут влиять такие факторы, как уровень экспрессии белка PC-1, патогенные аллели и стадии развития почек при мутации PC-1. Потеря функциональности белков PC-1 и PC-2 в развивающейся почке вызывает гораздо более серьезное кистозное заболевание, чем во взрослой [21]. Эти данные свидетельствуют о том, что потеря функции полицистина в течение периода быстрого клеточного роста и деления, которая характеризует постнатальное развитие почек, создает предрасположенность к цистогенезу, тогда как функция полицистина после этого периода клеточной пролиферации гораздо менее критична. Медленный рост кист в течение взрослой жизни может объясняться инактивацией вторичной мутации. Ввиду важности PC-1 и PC-2 для роста и дифференцировки клеток снижение уровня функциональных полицистиновых белков, присутствующих в клетках индивидуумов, гетерозиготных по мутации АДПКП, может способствовать нарушению восстановительного процесса и образованию кисты. Подтверждением этому является кистозное заболевание у мышей, подвергшихся повреждению почек, что привело к инициации воспаления и делению клеток. Следствием прогрессирования АДПКП является образование заполненных жидкостью кист, которые представляют собой резкий контраст с компактно расположенными канальцами в здоровой почке. На клеточном уровне эта трансформация приводит к следующим изменениям. Клетки организовываются в сферические, а не тубулярные структуры, и их полость заполняется жидкостью для расширения следующих кист (рис. 4). Кисты увеличиваются скорее за счет повышения количества клеток, чем за счет растягивания эпителиального слоя [22]. Одна из моделей, демонстрирующих переход от тубулярной формы к сферической, подтверждает, что нарушение полярности клеток при-

водит к тому, что тубулярные клетки больше не делятся вдоль оси параллельно канальцам.

Тщательный анализ прекистовых тубул на моделях мышей, у которых отмечается специфическая почечная инактивация PKD1 и PKD2, показал, что клетки, выстилающие кистозные канальцы, теряют ориентационное деление после того, как канальцы начинают расширяться [23]. Дезориентация клеточного деления недостаточна для развития кисты. У мышей с мутацией ресниччатого фиброцистинового белка изменялась митотическая ориентация, но не образовывались кисты почек, потому что клетки, которые делятся в эпителиальной плоскости, мигрируют обратно в тубулы. Вероятно, дефекты клеточной полярности играют роль в образовании кист, однако, теряя эту полярность, не могут привести к образованию кисты. Еще одним фактором образования кисты служит расширение объема ее содержимого. При этом происходит преобразование кистозной оболочки и становится возможной ионная секреция эпителием.

Секреция ионов вызывает парацеллюлярное или трансцеллюлярное осмотическое движение воды в кисту. Основным компонентом этой секреции является транспорт ионов хлора (Cl^-), стимулированный циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Движение жидкости, приводящее к образованию кисты, осуществляется посредством цАМФ и включает трансмембранный регулятор апикального кистозного фиброза и базолатеральный Na-K-2Cl сопереносчик [24]. В эпителии Na-K-2Cl сопереносчик неактивен. Его активации при АДПКП на базальной мембране клеток способствует дополнительное поступление ионов натрия и хлора в кисту. PC-1 может влиять на экспрессию, локализацию или активность каналов Cl^- . Экспрессия только C-концевого остатка усиливает транспорт Cl^- , пролонгируя АТФ-стимулированную проводимость Cl^- .

Необходимо отметить важную роль эпидермального фактора роста (EGF), который участвует в пролиферации клеток и экспансии почечных кист. Эпителиальные клетки кист чрезвычайно восприимчивы к пролиферативному стимулу EGF. Кроме того, кистозная жидкость содержит митогенные концентрации EGF, что может индуцировать клетки к пролиферации. Рецепторы EGF (EGFR) в норме локализованы на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток собирательных канальцев почек. Однако у пациентов с АДПКП рецепторы EGF находятся на апикальной поверхности клеток собирательных канальцев. Эта неправильная локализация к апикальной поверхности сопровождается увеличением тирозинкиназной активности EGFR, что служит триггером для клеточной пролиферации и приводит к образованию и расширению кист в собирательных канальцах. Снижение EGFR тирозинкиназной активности приводит не только к уменьшению кисты, но и к значительному улучшению тубулярной функции путем концентрирования

мочи. Сверхэкспрессия EGFR в собирательных канальцах может служить многообещающей мишенью для терапевтических лекарственных препаратов при лечении АДПКП.

Белки полицистина могут регулировать уровень цАМФ, так как кистозная болезнь связана с неправильным регулированием фосфодиэстеразы, которая разрушает цАМФ (рис. 5).

Роль первичных ресничек в патогенезе поликистозного заболевания почек

АДПКП является патологией, связанной с дисфункцией ресничек, известной также как цилиопатия [25, 26]. Первичная ресничка представляет собой одиночную «9 + 0» (не имеют двух синглетных микротрубочек в центре) микротрубочку, подобную волоску, прикрепленную к материнской центриоли и выступающую с поверхности почти всех клеток млекопитающих. Кроме широкого спектра сенсорных, первичные реснички выполняют ряд важных физиологических функций. Впервые они были описаны К. Zimmermann еще в 1898 г. [27]. С тех пор первичные реснички считались нефункциональными ремнантами, оставшимися от эволюции. Это представление о ресничках сохранялось до недавнего времени. Однако начиная с 2000 г. многочисленные исследования были сфокусированы на этой органелле, ее структуре и функционировании. В своей структуре первичная ресничка имеет 5 компартментов (рис. 6).

Аксонема состоит из 9 параллельных пар микротрубочек, которые посттрансляционно ацетилированы для поддержания длинной структуры. Эти микротрубочки расположены по окружности без центральной пары, которая присутствует в подвижных ресничках. Цилиарная мембрана содержит множество рецепторов, ионных каналов, транспортеров и сенсорных белков, выполняющих определенные функции. Некоторые из рецепторов локализованы на мембране реснички только в определенное время для выполнения соответствующей функции, а затем вытесняются из реснички. Цилиоплазма состоит из растворимого компартмента цилии и действует как кальциевый сигнализатор в ответ на механические или химические раздражители [28]. Кроме того, цилиоплазма обогащена многими сигнальными белками. Этот динамический компартмент включает в себя в основном два типа белков — сигнальные и транспортные. Данные белки необходимы для координации ключевой роли в построении и функционировании ресничек. Базальное тело — это материнская центриоль, с которой прочно соединена цилиарная аксонема. Помимо своей важной структурной роли базальное тело содержит много сигнальных белков, выполняющих различные функции. Область переходной зоны состоит непосредственно из самой переходной зоны и волокон. Эта область связывает базальное тело и цилиарную аксонему и играет важную роль в цилиогенезе и цилиарном доступе.

Первичные реснички, находящиеся на поверхности почечных эпителиальных клеток, являются механосенсорными органеллами, которые инициируют широкий спектр передачи Ca^{2+} -опосредованных регуляторных сигналов, т.е. реснички «отслеживают» скорость потока мочи через почечные каналы. Комплекс белков PC-1 и PC-2, которые локализованы на поверхности первичной реснички, действует как кальциевый канал. Поток во внутрипочечных каналах вызывает изгиб ресничек, который приводит к потоку кальция и интрацеллюлярному высвобождению кальция (рис. 7). В ответ на это происходит инициация триггерной молекулярной активности внутри клетки, которая регулирует развитие ткани и гомеостаз [29].

В результате воздействия на первичную ресничку механических стимулов происходит инициация входа Ca^{2+} в цитоплазму, что запускает каскад сигналов, регулирующих пролиферацию клеток (IFT — intraflagellar transport — представляет собой главный транспортный механизм цилиарного компонента, необходимый для построения и стационарной поддержки ресничек). Ток жидкости по почечным каналам вызывает наклон аксонемы, повышая концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} , в то время как при нарушении функции ресничек этого не происходит.

В исследованиях S. Lee и соавт. [30] предложена новая гипотеза ресниччато-зависимого роста кисты при аутомосмно-доминантном поликистозе почек (рис. 8).

Таким образом, нарушение функционирования или полная потеря первичной реснички, сопровождающаяся нарушением восприимчивости почечного эпителия к току мочи и нарушением гомеостаза Ca^{2+} , способствует расстройству регуляции клеточного цикла, что ведет к неконтролируемой пролиферации клеток и формированию кист.

Лечение аутомосмно-доминантного поликистоза почек

Хотя поликистозное заболевание почек, проявлением которого могут быть гематурия, гипретензия, образование камней в почках, аневризм сосудов головного мозга, дивертикулез толстой кишки,

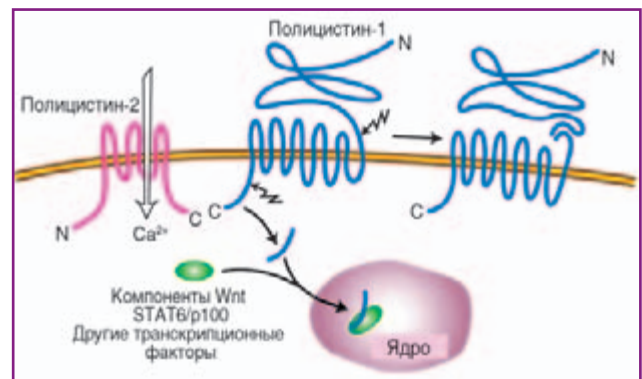


Рисунок 2. Расщепление белка PC-1 в N- и C-терминальных остатках

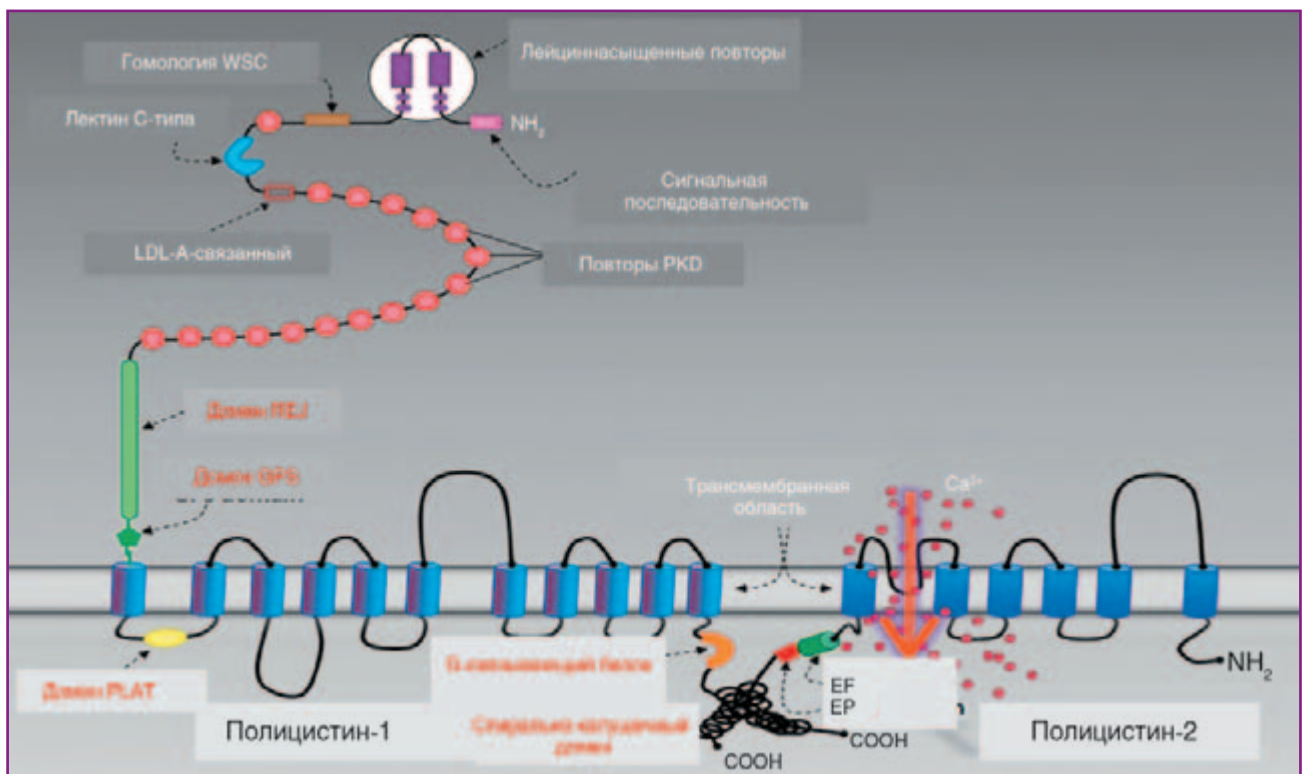


Рисунок 1. Доменная структура полицистина-1 и полицистина-2

Примечания: ER — эндоплазматический ретикулум; GPS — протеолитический сайт, связанный с G-белком; LDL-A — липопротеин низкой плотности A; PLAT — полицистин-1, липоксигеназа, альфа-токсин; REJ — рецептор внеклеточного слоя; WSC — клеточная стенка и компонент стресс-реакции.

метаболические нарушения, пролапс митрального клапана, синдром поликистозных яичников, хроническая почечная недостаточность, известно уже более 300 лет, до настоящего времени специфического лечения этой патологии не существует. Благодаря современным достижениям в области медицины сейчас АДПКП диагностируется на ранних стадиях и более часто. Существует несколько стратегий, с помощью которых качество и продолжительность жизни пациентов улучшились. К ним относятся раннее выявление и лечение гипертонии,

модификация образа жизни, лечение почечных и непочечных осложнений, хронической болезни почек и почечная заместительная терапия. Однако подходы к диагностике, лечению и профилактике АДПКП существенно различаются между странами и внутри страны. В настоящее время общепринятых практических рекомендаций по ведению пациентов с АДПКП не существует [31]. Основные исследования АДПКП экспотенциально увеличились за последние 30 лет, особенно после обнаружения генов PKD1 (1994 г.) и PKD2 (1996 г.), благодаря чему

Таблица 2. Суммарная характеристика генов и белков при АДПКП

| | PKD1 | PKD2 |
|--|---|---|
| Мутации при АДПКП | 85 % | 15 % |
| Средний возраст начала терминальной почечной недостаточности | 53 года | 69 лет |
| Характеристика гена | — Хромосома 16q13.3 — 46 экзонов — Размер гена — 45 kb — Сплайсинг транскрипции — 12,9 kb | — Хромосома 4q21-23 — 15 экзонов — Размер гена — 50 kb — Сплайсинг транскрипции — 3,5 kb |
| Характеристика белков | — М.м. — 462 кДа — 4302 аминокислоты — 11 трансмембранных доменов — Локализован в эпителиальных клетках, почечных канальцах, сердце, печени, эндокринных железах — Первоначально экспрессируется в дистальных извитых канальцах и собираемых протоках — Подвергается протеолитическому расщеплению | — М.м. — 140 кДа — 968 аминокислот — 6 трансмембранных доменов — Локализован в первичной ресничке и в плазматической мембране эндоплазматического ретикулума — Экспрессируется преимущественно в дистальных извитых канальцах и петле Генле |
| Функции белков | — Рецептор — Опосредует взаимодействие с другими белками и с внеклеточным матриксом | — Кальциевый канал — Регулирует поступление кальция в клетки |
| Субклеточная локализация | Реснички, апикальная и базолатеральная мембрана | Реснички, эндоплазматический ретикулум, плазматическая мембрана |

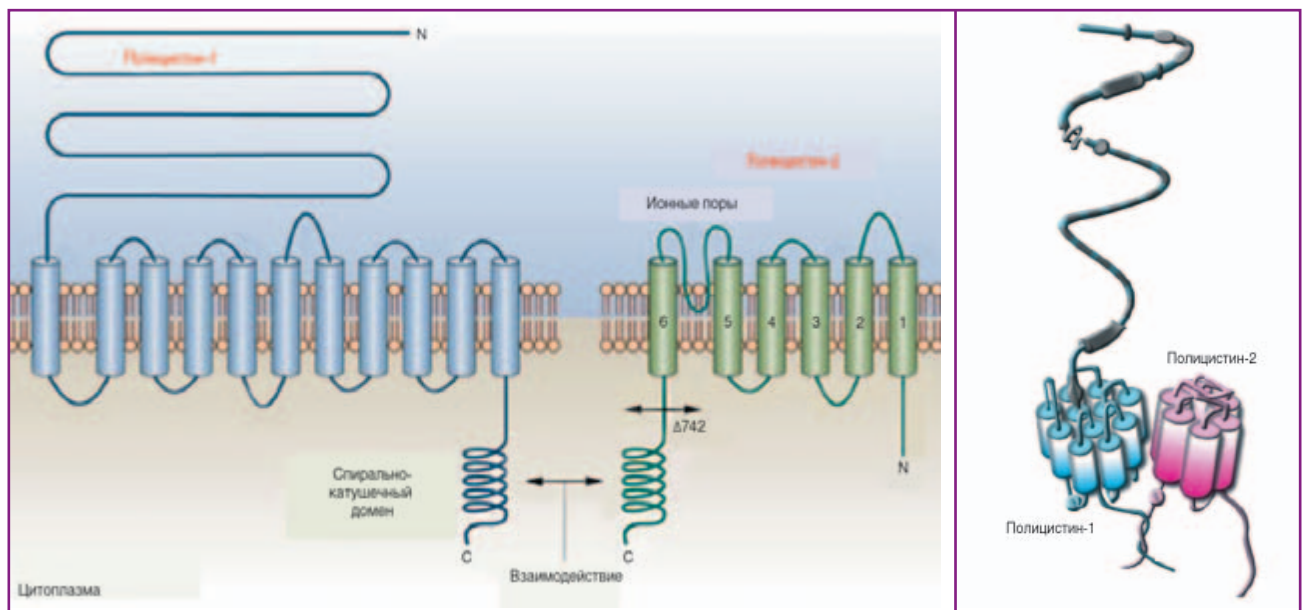


Рисунок 3. Взаимодействие между белками полицистин-1 и полицистин-2 через C-терминальный плазматический остаток

стала доступна молекулярно-генетическая диагностика. Несмотря на отсутствие одобренного FDA лечения этой болезни, был достигнут существенный прогресс в понимании клеточных сигнальных путей, ответственных за патогенез. Благодаря этому были определены новые потенциальные лекарственные средства для замедления или остановки прогрессирующего заболевания. Многие терапевтические препараты были испытаны на животных, что дало обнадеживающие результаты.

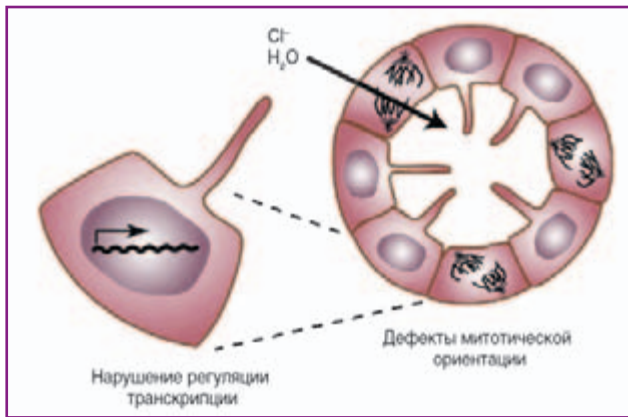


Рисунок 4. Образование кисты на уровне клетки. Дефекты генов, кодирующих PC-1 или PC-2, приводят к aberrантной транскрипции генов, пролиферации клеток и ионной секреции. Это приводит к образованию кист, заполненных жидкостью

Наиболее перспективные лекарственные препараты для лечения АДПКП представлены в табл. 3.

1. Антагонисты рецептора вазопрессина

Вазопрессин, также известный как антидиуретический гормон, представляет собой нейрогипофизный гормон, состоящий из 9 аминокислот. У большинства видов он содержит аргинин и поэтому называется аргинин-вазопрессином. Гормон вазопрессин выполняет две основные функции — удержание воды в организме за счет увеличения ее реабсорбции в дистальных канальцах, а также собирающих трубочках нефронов почек и сужение кровеносных сосудов. Вазопрессин проявляет свои эффекты через рецепторы V1 и V2. Стимуляция V2-рецепторов базолатеральной мембраны клеток дистальных отделов почечных канальцев через цАМФ, являющийся вторичным мессенджером, вызывает повышение проницаемости стенки канальцев для воды, ее реабсорбцию и концентрирование мочи. Механизм действия гормона вазопрессина состоит в следующем. В крови на базолатеральной мембране клеток эпителия почечного канальца он связывается с V2-рецептором, что приводит к активации аденилатциклазы, образованию цАМФ и активации протеинкиназы А. Последняя вызывает фосфорилирование молекул аквапорина-2 в цитоплазматических пузырьках, их транспорт к апикальной

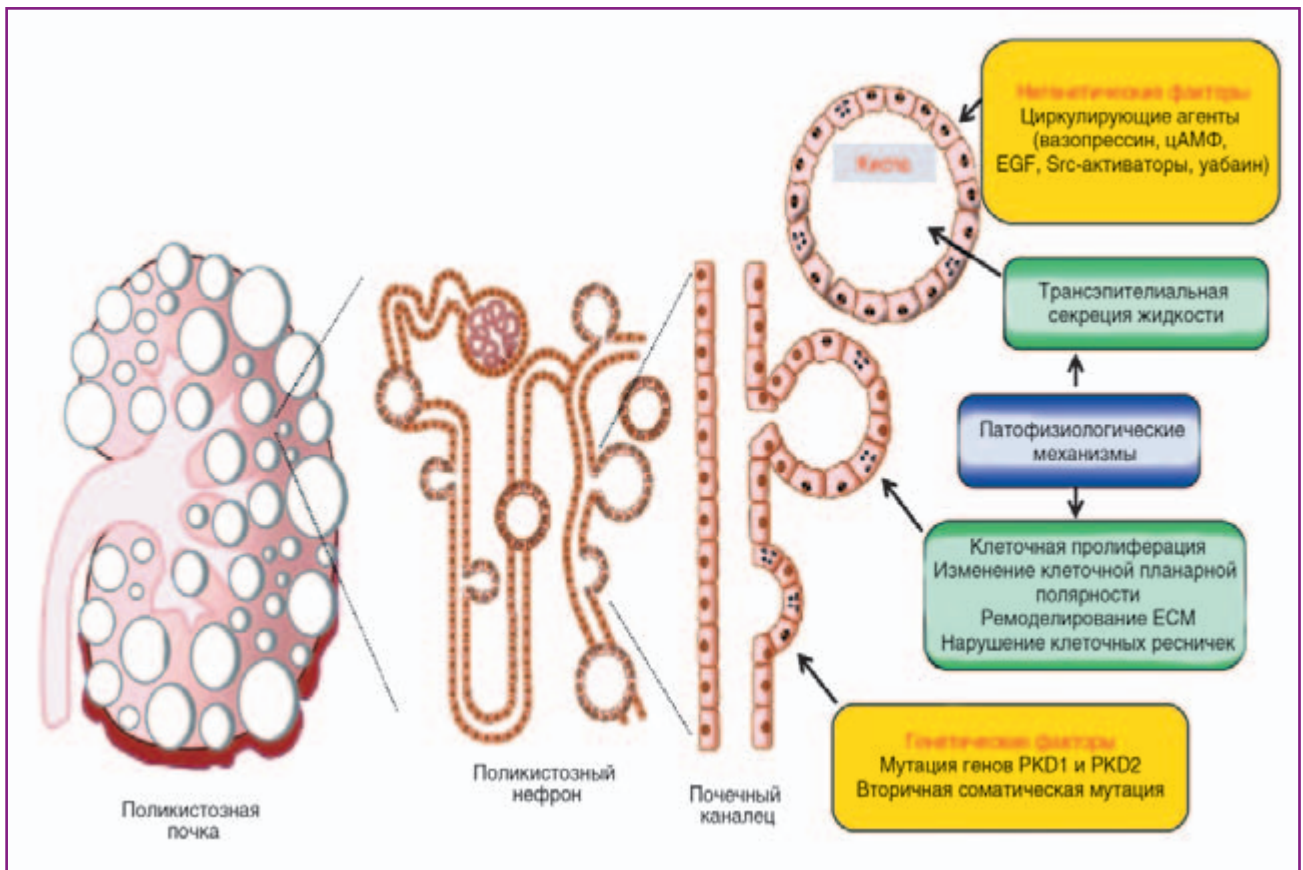


Рисунок 5. Образование кисты на уровне нефрона и почки

мембране, где особые рецепторные молекулы обеспечивают встраивание молекул аквапорина-2 в мембрану и формирование водных каналов.

Было показано, что у мышей с поликистозным заболеванием почек происходит увеличение уровня циркулирующего вазопрессина. Многие кисты, по-

лученные из собирающих протоков, экспрессируют рецепторы вазопрессина V2. Вазопрессин связывается с рецепторами V2 и активирует аденилатциклазу, что приводит к повышению уровня цАМФ, который способствует образованию кисты, стимулируя секрецию жидкости и пролиферативную ак-

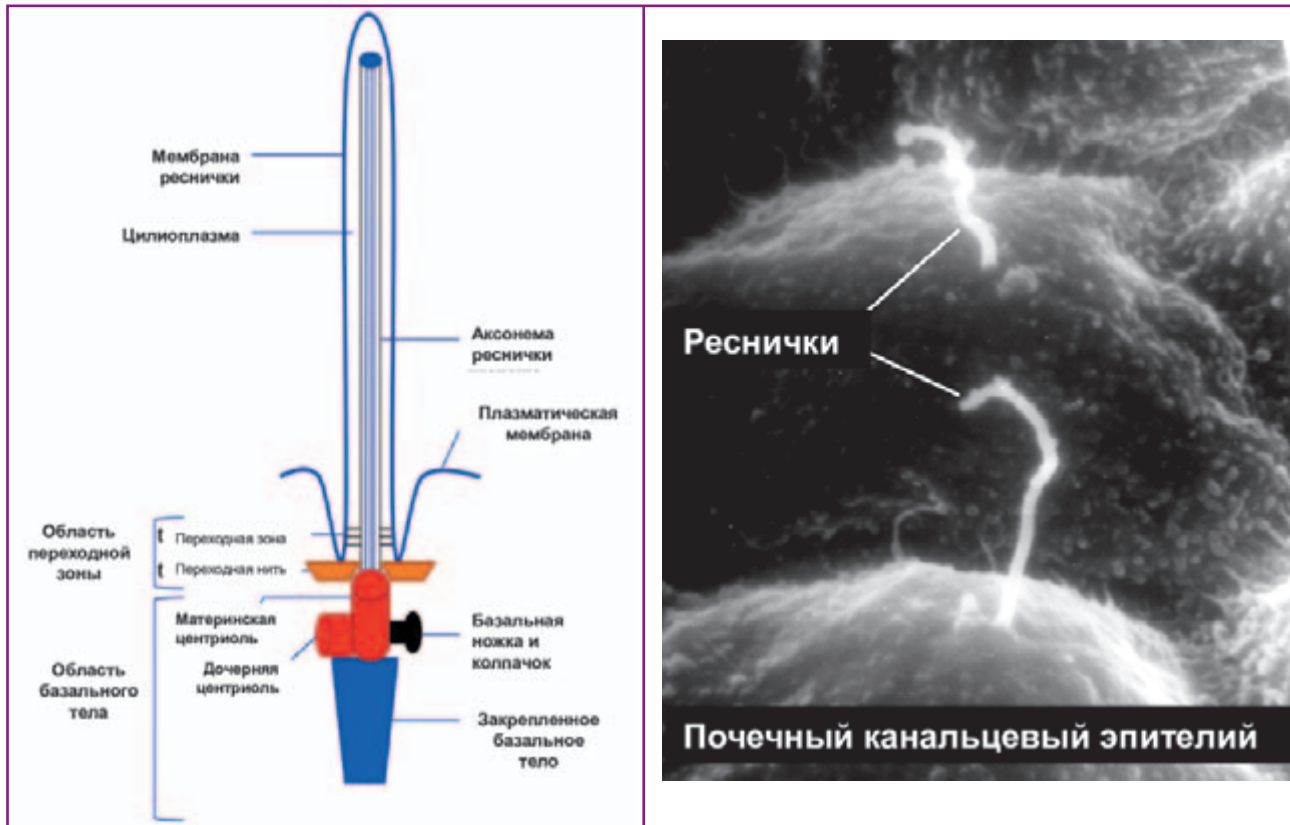


Рисунок 6. Первичная ресничка состоит из цилиарной мембраны, цилиоплазмы, аксономы и базального тела. Базальное тело содержит переходные волокна (оранжевый цвет), центриоли (красный цвет), базальную ножку с колпачком (черный цвет) и закрепленное базальное тело (синий цвет). Цилиарная мембрана и аксонома составляют верхнюю часть первичных ресничек

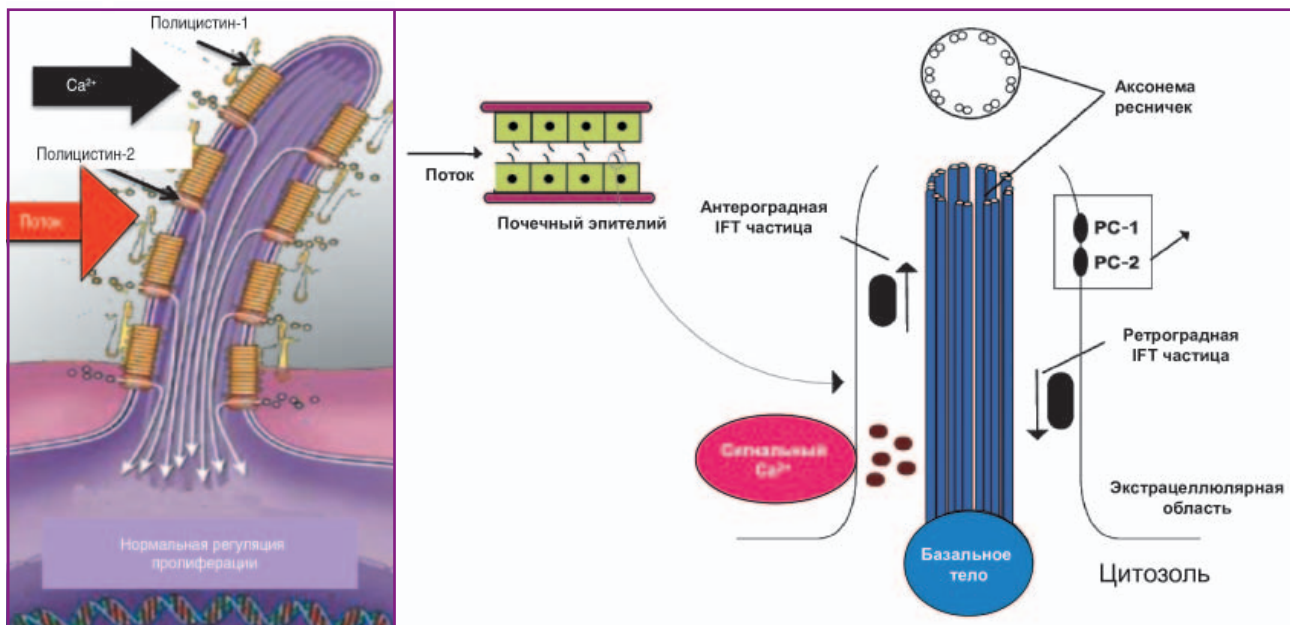


Рисунок 7. Комплекс белков PC-1 и PC-2 на поверхности реснички и кальциевый канал

тивность кисты эпителиальных клеток. Доклинические исследования с OPC-31260, антагонистом V2-рецептора, на моделях ортологических мышей показали значительное ингибирование прогрессирования заболевания, что выражалось в уменьшении общего объема почек (ООП), кисты, митотических

и апоптотических показателей, а также уровня азота мочевины [32]. Один из антагонистов рецептора V2 — OPC-41061, или толваптан, с более высокой аффинностью, был испытан на ортологических моделях животных с АДПКП и проявил высокую эффективность.

Таблица 3. Перспективные лекарственные препараты для лечения АДПКП

| Лекарственные препараты, влияющие на цАМФ | Лекарственные препараты, влияющие на другие пути |
|---|--|
| Антагонисты рецептора вазопрессина-2 (толваптан) | mTOR-ингибиторы (сиролимус, эверолимус) |
| Аналог соматостатина (октреотид длительного действия) | РААС-ингибирование (ингибиторы АПФ) |
| | Статины (правастатин) |
| | Росковитин (ингибитор циклинзависимой киназы-5) |

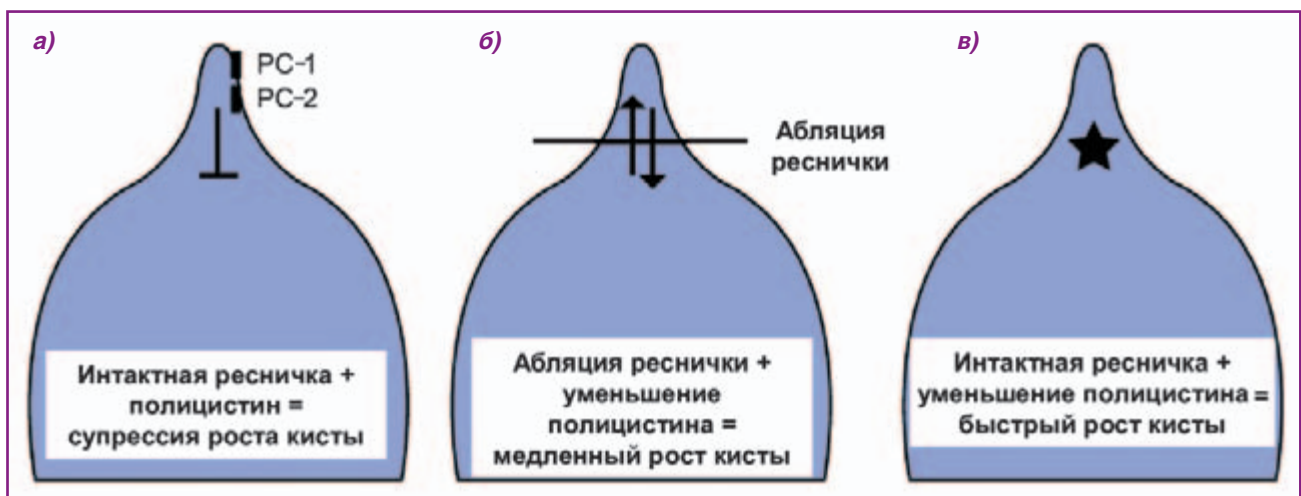




Рисунок 8. Реснитчато-зависимый рост кисты при АДПКП: а) архитектура почечных канальцев сохраняется (интактная ресничка и нормально экспрессируемые полицистины); б) медленный рост кисты (абляция реснички и уменьшение уровня полицистина); в) быстрый рост кисты (интактная ресничка и уменьшение уровня полицистина)


Cc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCCC3c4ccc(Cl)cc4O



Увеличение водной проницаемости

- Концентрированная моча
- Уменьшение клиренса воды
- Снижение натрия в сыворотке

Уменьшение водной проницаемости

- Разведенная моча
- Увеличение клиренса воды
- Повышение натрия в сыворотке

Рисунок 9. Структурная формула и механизм действия толваптана

Лекарственный препарат толваптан (Samsca®) компании Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Япония, является селективным ингибитором V2-рецепторов вазопрессина, замедляющим прогрессирование АДПКП, подавляет рост и развитие кист.

Механизм действия толваптана

Толваптан является антагонистом вазопрессина и имеет повышенную аффинность и селективность к V2-рецептору. Антагонизм к V2-рецептору проявляется уменьшением количества аквапорин-2-каналов в собирательных канальцах почек, что приводит к уменьшению реабсорбции воды, приросту выделения свободной воды (акварезис) и увеличению концентрации натрия в сыворотке [33] (рис. 9).

Исследование толваптана было проведено в мультицентровом, двойном, слепом, плацебо-контролируемом параллельном исследовании TEMPO 3:4 (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes). В исследование включались пациенты

из Северной и Южной Америки, Европы, Японии и Австралии. Первичной конечной точкой являлась оценка долгосрочной эффективности толваптана при АДПКП по изменению скорости ООП в процентах у пациентов, принимающих толваптан, по сравнению с пациентами, получающих плацебо (пациенты: 18–50 лет, общий объем почки ≥ 750 мл, скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл). Вторичная конечная точка — оценка долгосрочной эффективности толваптана с применением клинических маркеров прогрессирования АДПКП, таких как гипертензия, боль в почке, альбуминурия и почечная функция [34] (рис. 10).

При введении толваптана в течение 36 месяцев отмечались замедление роста ООП и функциональное снижение и уменьшение частоты осложнений, связанных с АДПКП. Изменение ООП при использовании толваптана по сравнению с плацебо было более выраженным в первый год лечения. В течение 3-летнего периода исследования TEMPO 3:4 прием толваптана приводил к уменьшению ООП с 5,5 % в год (плацебо) до 2,8 % в год [35] (рис. 11).

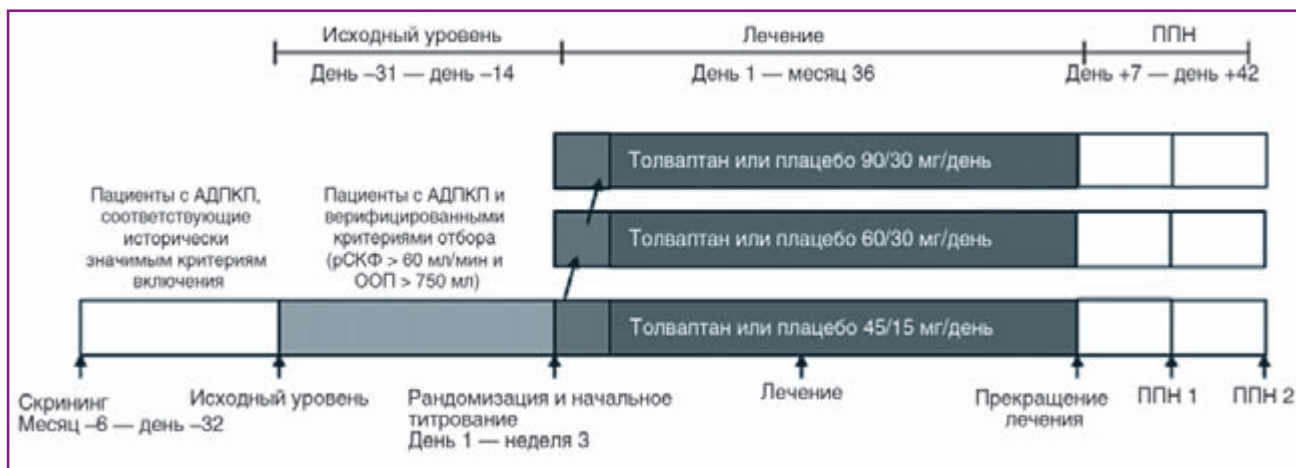


Рисунок 10. Дизайн исследования TEMPO 3:4 (эффективность толваптана и безопасность при лечении аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек)

Примечание: * — ППН — период последующего наблюдения.

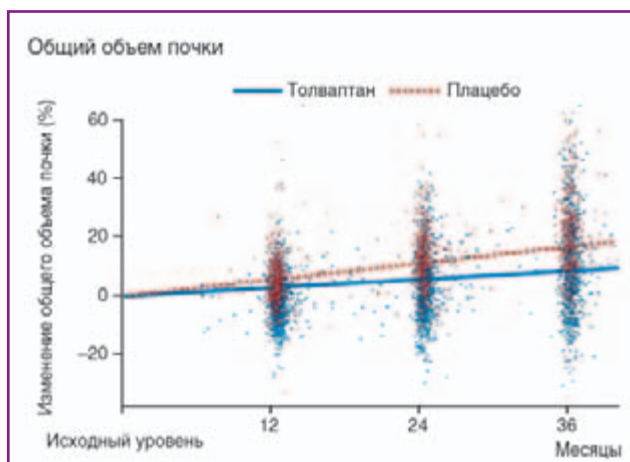


Рисунок 11. Изменение общего объема почки под воздействием толваптана

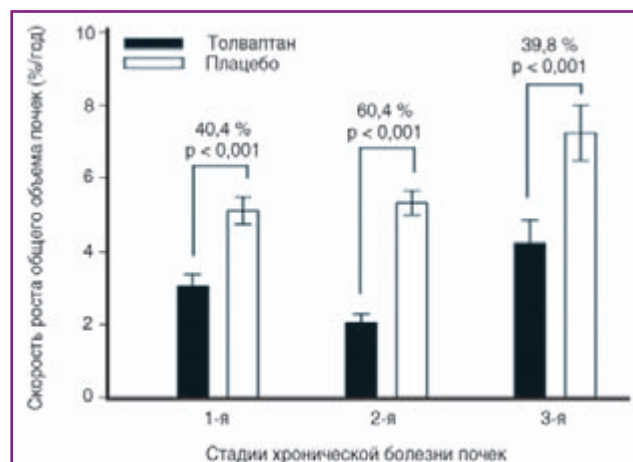


Рисунок 12. Влияние толваптана на скорость роста ООП при различных стадиях ХБП

При анализе стадий хронической болезни почек (ХБП) было показано, что толваптан уменьшал скорость роста почек при различных стадиях ХБП (рис. 12).

Исследование TEMPO 3:4 продемонстрировало значительное влияние антагониста рецептора вазопрессина-2 толваптана на скорость роста ООП и скорость клубочковой фильтрации. На основе данных исследований толваптан был одобрен для применения в Японии и Канаде, а также рекомендован в Европейском союзе. В США FDA (Food and Drug Administration) запросило дополнительные данные для дальнейшей оценки эффективности и безопасности этого лекарственного препарата.

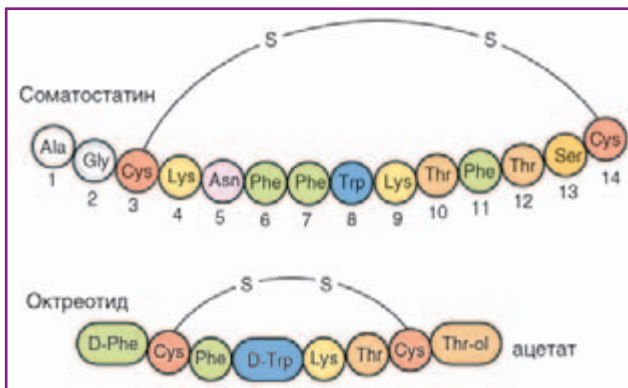


Рисунок 13. Октреотид — аналог гормона соматостатина

Таким образом, ключевое клиническое исследование TEMPO 3:4 для лечения АДПКП толваптаном показало следующую эффективность:

- замедление прогрессирования увеличения ООП;
- замедление ухудшения функции почек;
- улучшение клинических симптомов (боль).

В ходе основного исследования TEMPO 3:4 была обнаружена гепатотоксичность толваптана. В связи с этим FDA ввело ограничение на длительность использования данного препарата. Толваптан не должен применяться более 30 дней. Необходимо избегать применения препарата у пациентов с заболеваниями печени, включая цирроз.

2. Октреотид

Мутация при АДПКП приводит к снижению уровня внутриклеточного кальция и увеличению цАМФ, являющихся ключевыми внутриклеточными вторичными мессенджерами, которые вызывают пролиферацию клеток и секрецию жидкости в кисту. Один из этих вторичных мессенджеров — цАМФ — исследовали для лечения АДПКП. В качестве лечебного терапевтического препарата использовали аналог соматостатина октреотид.

Октреотид (Sandostatin®, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Швейцария) представляет собой октапептид. Впервые был синтезирован в 1979 году химиком Вилфридом Бауэром.

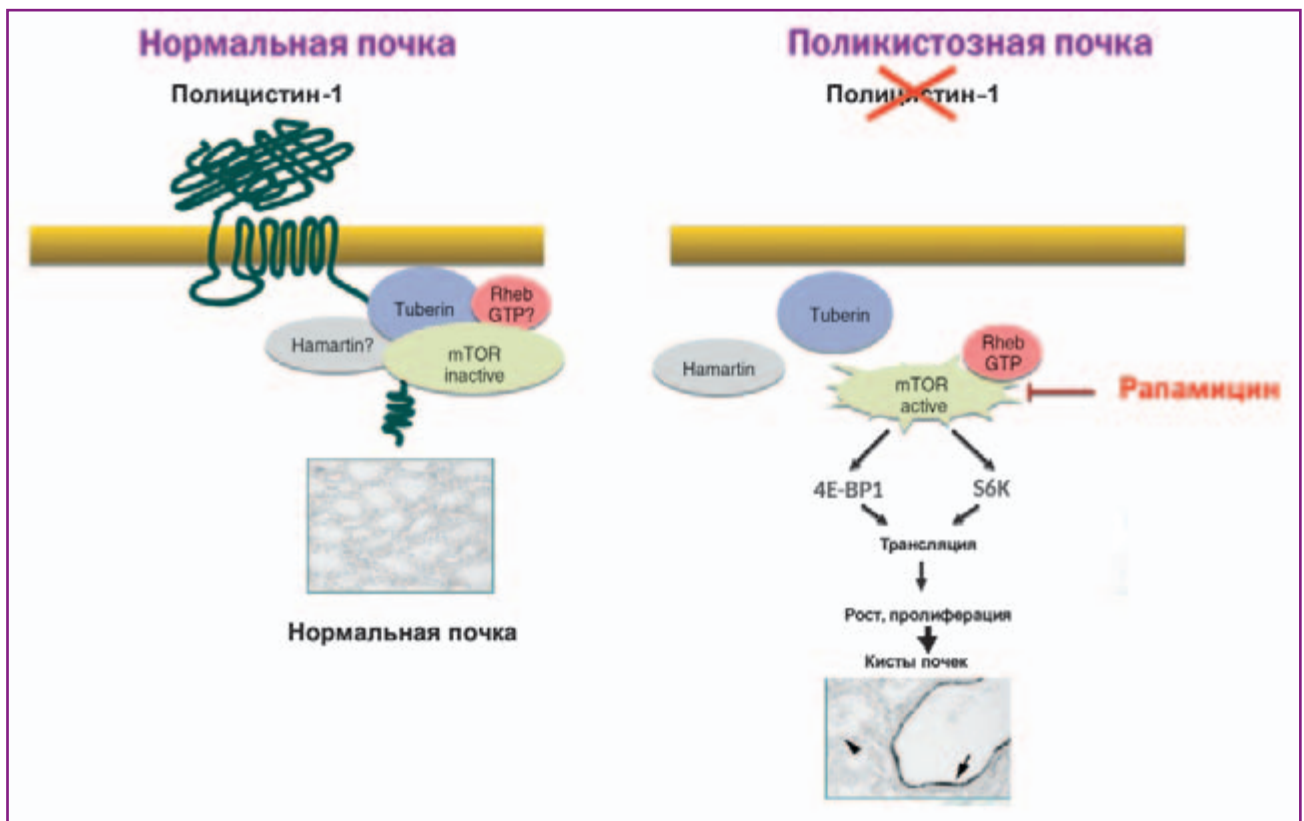


Рисунок 14. Механизм действия рапамицина. Полицистин-1 взаимодействует с продуктами гена TSC1 (гамартин) и TSC2 (туберин) для отрицательной регуляции сигнализации mTOR. Мутация полицистина-1 при АДПКП способствует этому взаимодействию, что приводит к активации mTOR и росту пролиферации и дедифференцировки эпителия, приводящей к кистам почек

Октреотид связывается с рецептором соматостатина и ингибирует продукцию цАМФ. Было показано, что октреотид снижает уровень цАМФ и ингибирует образование кист печени у крыс с поликистозным заболеванием почек, однако без какого-либо улучшения функции почек [36]. Небольшое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 12 пациентов в течение 6 ме-

сяцев показало, что октреотид уменьшал ООП, но не улучшал СКФ [37]. Еще одним мультицентровым плацебо-контролируемым параллельным исследованием октреотида является испытание ALADIN, которое включало 79 пациентов с АДПКП. Целью данного исследования была оценка влияния действия октреотида в течение 3 лет на рост почек и кисты, а также оценка функций почек. Первичной

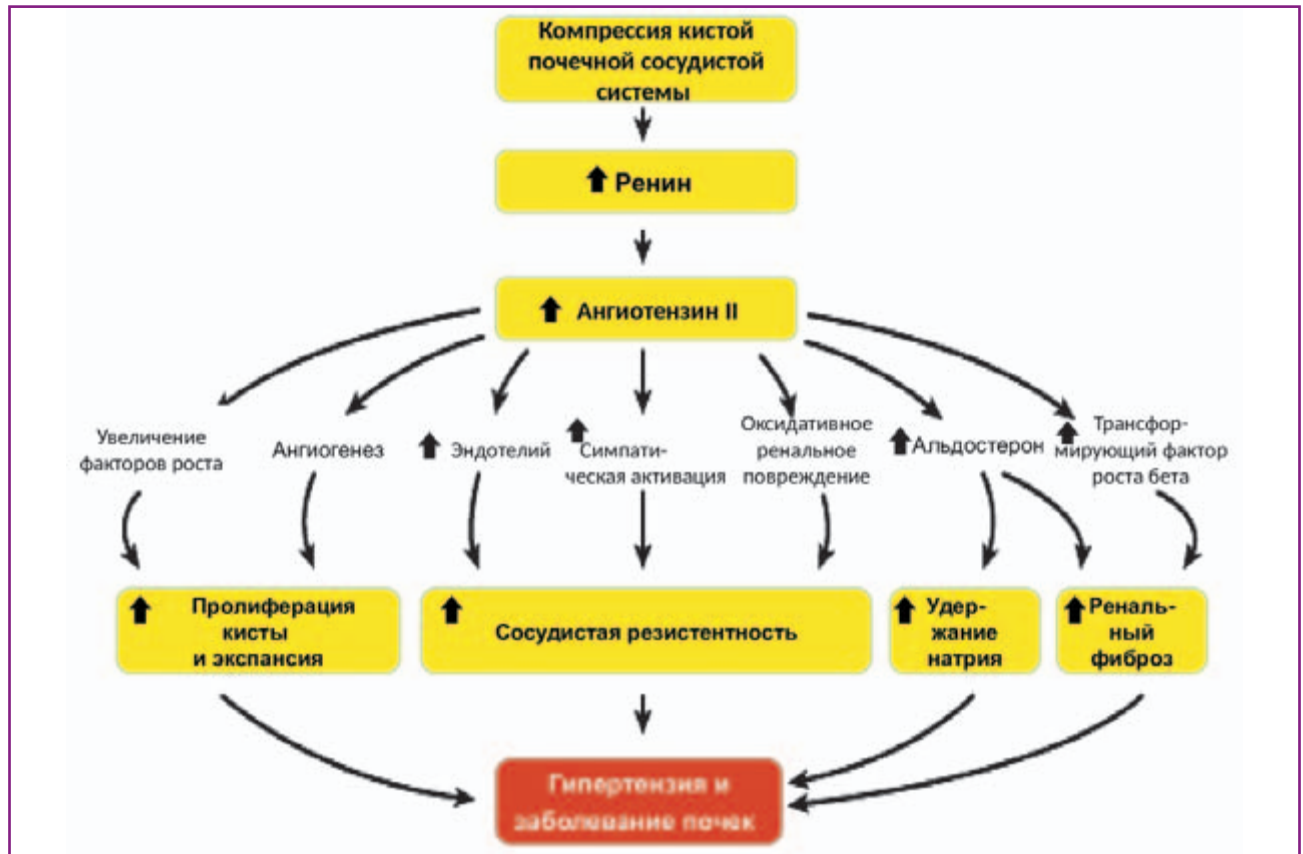


Рисунок 15. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при АДПКП

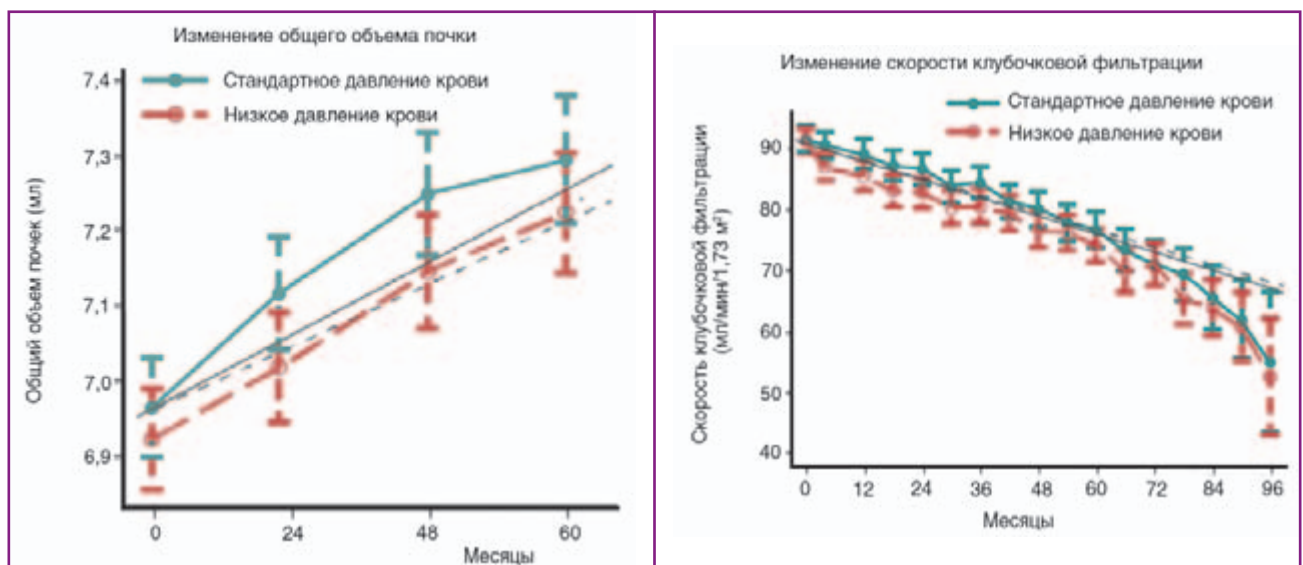


Рисунок 16. Изменение общего объема почки и СКФ у пациентов с низким и стандартным давлением крови

конечной точкой являлось измерение ООП с помощью МРТ через один год и три года наблюдения [38]. Через год среднее изменение ООП составило 46,2 мл в группе октреотида и 143,7 мл в группе плацебо. Через 3 года среднее увеличение составило 220,1 мл в группе октреотида и 454,3 мл в группе плацебо. Существенной разницы в изменении СКФ от исходного уровня в течение 3 лет исследования не было.

3. Рапамицин

Рапамицин, или сиролимус, — иммунодепрессант, который применяется для борьбы с отторжением почки при трансплантации. Название «рапамицин» происходит от названия острова Пасхи (Рапа-Нуи). Рапамицин является продуктом бактерии вида *Streptomyces hygroscopicus* из образца почвы с этого острова. В ходе исследований выявились его иммуносупрессорные и антипролиферативные свойства.

Механизм действия рапамицина

Действие рапамицина направлено на mTOR (target of rapamycin), который является представителем семейства киназ, родственных фосфоинозитолкиназе, фосфорилирующей S6-киназу (S6K) и 4E-связывающий протеин (4EВР1). Фосфорилирование 4EВР1 высвобождает EIF4E, способствующий трансляции мРНК (рис. 14) Повышение активности mTOR и S6K обнаружено в клетках, выстилающих почечные кисты. Действие рапамицина замедляло прогрессирование наследственного поликистоза почек у крыс и мышей [39, 40]. Рапамицин индуцирует апоптоз эпителиальных клеток, окружающих кисты, и уменьшает их объем даже на поздних стадиях заболевания [41].

Цель 18-месячного открытого рандомизированного контролируемого исследования, опубликованного А. Serra и др. [42], заключалась в определении влияния сиролимуса на рост ООП у пациентов с АДПКП в возрасте от 18 до 40 лет, которые были

рандомизированы для получения сиролимуса (целевая доза 2 мг/день) или стандартного лечения. Ключевые результаты данного исследования:

- не обнаружено различий между сиролимусом и стандартным лечением при исследовании ООП в течение 18 месяцев (первичная точка);

- нет значительных различий в СКФ.

Цель другого 2-летнего двойного слепого испытания состояла в том, чтобы исследовать влияние лечения эверолимусом на изменение ООП у пациентов с АДПКП [43]. В этом исследовании ООП через 12 месяцев увеличился на 102 мл в группе эверолимуса и 157 мл в группе плацебо. Однако через 2 года статистических значимых различий не было. Изменение от исходного уровня после 24 месяцев составляло 230 мл у получавших эверолимус и 301 мл в группе плацебо. Среднее значение расчетной скорости клубочковой фильтрации через 2 года составило 8,9 мл/мин/1,73 м² в группе эверолимуса и 7,7 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. Частота серьезных побочных эффектов составила 37,4 % при использовании эверолимуса и 23,5 % — плацебо. Соотношение пациентов, которые выбыли из группы исследования, составило 32,7 % в группе эверолимуса и 23,7 % в группе плацебо.

4. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Известно, что ангиотензин II, помимо его вазоконстрикторного эффекта, увеличивает клеточную пролиферацию, ангиогенез, фиброз, известные как почечные компоненты при АДПКП. Потенциальные косвенные эффекты ангиотензина II на гипертонию включают стимуляцию симпатической нервной системы, эндотелия и альдостерона с удержанием натрия. Ангиотензин II также стимулирует реактивные формы кислорода, которые могут привести к эндотелиальной дисфункции при АДПКП [45] (рис. 15).

Гипертензия присутствует при АДПКП и связана с увеличением ОПП, активацией РААС и прогрессированием заболевания почек.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [46] было включено 558 участников с АДПКП (от 15 до 49 лет, СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²) со стандартным давлением крови от 120/70 до 130/80 мм рт.ст. или низким давлением крови от 96/60 до 110/75 мм рт.ст., которые получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл) плюс блокатор рецептора ангиотензина (телмисартан) или лизиноприл плюс плацебо. Первичный результат оценивали по ежегодному процентному изменению ООП. Исходный уровень ООП составлял 1185 мл в группе пациентов с низким целевым давлением крови и 1240 мл в стандартной целевой группе. В течение 5 лет исследования наблюдали значительные различия в группе с низким целевым давлением. Рост ООП в этой группе составил 5,6 % в год, а в группе со стандартным дав-

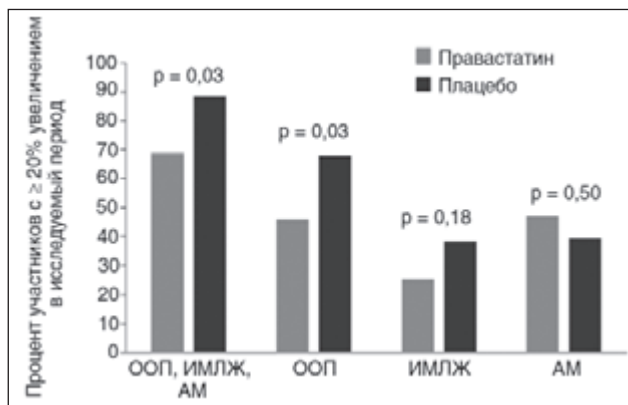


Рисунок 17. Влияние правастатина на ООП (общий объем почки), ИМЛЖ (индекс массы левого желудочка) и АМ (альбумин в моче) у педиатрических пациентов с АДПКП

лением крови — 6,6 % в год. В относительном выражении это привело к 14,2% медленному ежегодному увеличению ООП для низкой целевой группы по сравнению со стандартной. За 5 лет исследования увеличение ООП в низкой целевой группе составило 38 % по сравнению с 44,25 % в стандартной. При этом не было существенной разницы между группами в отношении расчетной СКФ. Среднее ежегодное снижение СКФ составило 2,9 мл/мин/1,73 м² у пациентов низкой целевой группы и 3,0 мл/мин/1,73 м² — стандартной (рис. 16).

Одним из главных факторов риска прогрессирования повреждения почек при АДПКП считается гипертензия. Дефекты первичной реснички вызывают эндотелиальную дисфункцию и активацию РААС, являющиеся центральным патофизиологическим звеном развития гипертензии при АДПКП. Лечение гипертензии может замедлить прогрессирование болезни почек. Кроме диеты и модификации образа жизни первым антигипертензивным средством являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Бета-блокаторы также эффективны для снижения артериального давления у пациентов с АДПКП. Их применение может быть особенно полезно у пациентов с АДПКП, у которых значительно повышен уровень концентрации креатинина в сыворотке. Бета-блокаторы могут быть лучшим выбором, чем блокаторы кальциевых каналов, так как они имеют более мягкие РААС-ингибиторные свойства. Диуретики следует рассматривать только в сочетании с ингибиторами РААС и мониторингом креатинина сыворотки, особенно у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, когда риск острого ухудшения функции почек при комбинированной терапии с применением мочегонных средств становится выше. В настоящее время у пациентов с гипертонической болезнью АДПКП рекомендуется целевое давление крови < 130/80 мм рт.ст.

5. Статины

В экспериментальных моделях было показано, что статины могут ослабить прогрессирующую нефропатию [47]. Механизм действия ингибиторов HMG-CoA редуктазы (статины) на АДПКП в настоящее время неизвестен. Предполагается, что он не зависит от снижения уровня холестерина.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы заключалось в оценке влияния правастатина на ООП, индекс массы левого желудочка и определении альбумина в моче у детей и молодых людей с АДПКП. Субъектами были 110 педиатрических пациентов с АДПКП и нормальной функцией почек, получающих лизиноприл. Они были рандомизированы в группу для лечения правастатином (20–40 мг/день) и в группу плацебо в течение 3 лет с оценкой через 18 и 36 месяцев [48]. Исходный уровень ООП составлял в группе правастатина 571 мл, в группе плацебо — 522 мл.

Ключевым итогом исследования стало то, что в группе правастатина увеличение ООП было значительно ниже по сравнению с плацебо (23 % против 33 %) (рис. 17).

6. Росковитин — ингибитор циклинзависимой киназы

Циклинзависимая киназа (CDK5) регулирует длину первичной реснички, влияя на динамику тубулина через его субстрат, известный как коллапсин [53]. Функция CDK5 при поликистозной болезни почек была установлена у мутантных молодых мышей *jck* с инактивированным геном CDK5. Первичные реснички эпителиальных клеток почек были увеличены у мышей *jck* по сравнению с контрольными мышами дикого типа. Нокдаун CDK5 привел к значительному сокращению длины реснички. Фармакологическое ингибирование CDK5 путем восстановления клеточной дифференцировки оценивали с использованием специфического ингибитора R-росковитина (проявляет высокую эффективность и селективность по отношению к некоторым циклинзависимым киназам). Этот ингибитор заметно уменьшал длину ресничек до уровней, сравнимых с контролем. Потеря CDK5 привела к сокращению длины ресничек и, соответственно, к уменьшению цистогенеза, улучшению функции почек и нормализации морфологии в кистозных эпителиальных клетках почек [54].

В эпителии кисты у мышей и человека с поликистозным заболеванием почек высокая скорость пролиферации, что указывает на аномальное регулирование клеточного цикла. В исследовании N. Vukanov и др. [44] росковитин как ингибитор циклинзависимых киназ вводили двум моделям неортологических мышей *jck* и *cpk*. Росковитин приводил к остановке роста кисты у данных мышей. Более того, прерывистое введение этого препарата вызывало длительный антикистозный эффект. Учитывая хронический характер поликистозного заболевания почек, при котором может понадобиться пожизненная терапия, этот результат является многообещающим. Поэтому CDK5 является новой привлекательной терапевтической мишенью для лечения поликистозного заболевания почек.

7. Диета при АДПКП

Исследования на моделях животных с поликистозным заболеванием почек продемонстрировали, что на развитие этой патологии значительное влияние оказывает диета. Так, высокобелковая диета усугубляет цистогенез почек у мышей *pcu* и крыс. Диета с высоким содержанием белка была связана с низким артериальным давлением, высоким уровнем внутриклеточного pH и неорганического фосфата, более высоким потреблением кислорода, образованием свободных радикалов кислорода, снижением уровня глутатиона. Показано, что при изменении в диете белка изменяется активность почечной системы РААС и

экспрессия трансформирующего фактора роста бета [49, 50]. Не только содержание белка, но и белковый состав диеты могут влиять на развитие поликистозного заболевания почек. Диета на основе соевого белка может благотворно влиять на развитие поликистозного заболевания почек у крыс и мышей по сравнению с диетой на основе казеина. Механизм, лежащий в основе этого важного эффекта, не был установлен. Соевый белок содержит несколько фитостероидов или изофлавоноидов сои, включая генистеин, который является ингибитором тирозинкиназ. Однако добавление генистеина в количестве, сравнимом с тем, которое присутствует в рационе на основе соевого белка, не оказало положительного эффекта. Поскольку соевый белок имеет высокое соотношение «аргинин/лизин» по сравнению с казеином, существует вероятность, что полезный эффект соевого белка связан с увеличением продуцирования оксида азота. Интересным является исследование, касающееся полезного действия соевого белка и его влияния на метаболизм полиненасыщенных жирных кислот [51]. Обнаружено, что благоприятный эффект соевого белка обусловлен уменьшением продуцирования арахидоновой кислоты. Введение соевого белка приводит к более низким уровням инсулиноподобного фактора роста-1 в почках. В отличие от исследований с использованием соевого белка и добавок льняного масла введение рыбьего жира, богатого источником омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, оказывает долгосрочное влияние на функцию почек и выживаемость у мышей [52].

Выводы

1. Накоплен большой информационный материал о механизме АДПКП, определена структура белков PC-1/PC-2, их локализация и непосредственное участие в патогенезе данного заболевания.
2. АДПКП является патологией, связанной с дисфункцией ресничек.
3. Наиболее перспективными лекарственными препаратами для лечения АДПКП на сегодняшний день являются антагонисты рецептора вазопрессина-2, ингибиторы mTOR и цАМФ.
4. В настоящее время нет одобренного FDA фармакологического лечения данного заболевания и реальных перспектив патогенетической терапии АДПКП.
5. Лечение АДПКП рекомендуется начинать на ранней стадии заболевания, когда кисты малы, а функция почек хорошо сохраняется.

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

Список литературы

1. Spithoven E., Kramer A., Meijer E. et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival-an analysis of data

from the ERA-EDTA Registry // *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 15-25. DOI: 10.1093/ndt/gfu017.

2. Peters D.J., Breuning M.H. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression // *Lancet*. 2001; 358: 1439-1444. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06531-X.

3. Wilson P.D. Polycystic kidney disease // *N. Engl. J. Med*. 2004; 350: 151-164. DOI: 10.1056/NEJMra022161.

4. Hughes J., Ward C.J., Peral B., Aspinwall R., Clark K., San Millbn J.L., Gamble V., Harris P.C. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains // *Nat. Genet*. 1995; 10: 151-160. DOI: 10.1038/ng0695-151.

5. Peters D.J., van de Wal A., Spruit L., Saris J.J., Breuning M.H., Bruijn J.A., de Heer E. Cellular localization and tissue distribution of polycystin-1 // *J. Pathol*. 1999; 188: 439-446. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199908)188.

6. Chauvet V., Qian F., Boute N. et al. Expression of PKD1 and PKD2 transcripts and proteins in human embryo and during normal kidney development // *Am. J. Pathol*. 2002; 160: 973-983. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64919-X.

7. Qian F., Boletta A., Bhunia A.K., Xu H., Liu L., Ahra-bi A.K., Watnick T.J., Zhou F., Germino G.G. Cleavage of polycystin-1 requires the receptor for egg jelly domain and is disrupted by human autosomal dominant polycystic kidney disease 1-associated mutations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99: 16981-16986. DOI: 10.1073/pnas.252484899.

8. Xu C., Rossetti S., Jiang L. et al. Human ADPKD primary cyst epithelial cells with a novel, single codon deletion in the PKD1 gene exhibit defective ciliary polycystin localization and loss of flow-induced Ca^{2+} signaling // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2007; 292: F930-F945. DOI: 10.1152/ajprenal.00285.2006.

9. Low S.H., Vasanth S., Larson C.H., Mukherjee S. et al. Polycystin-1, STAT6, and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation and is activated in polycystic kidney disease // *Dev. Cell*. 2006; 10: 57-69. DOI: 10.1016/j.devcel.2005.12.005.

10. Köttgen M., Walz G. Subcellular localization and trafficking of polycystins // *Pflugers Arch*. 2005; 451: 286-293. DOI: 10.1007/s00424-005-1417-3.

11. Pelucchi B., Aguiari G., Pignatelli A. et al. Nonspecific cation current associated with native polycystin-2 in HEK-293 cells // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17: 388-397. DOI: 10.1681/ASN.2004121146.

12. Nauli S.M., Alenghat F.J., Luo Y. et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells // *Nat. Genet*. 2003; 33: 129-137. DOI: 10.1038/ng1076.

13. Mochizuki T., Wu G., Hayashi T. et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein // *Science*. 1996; 272: 1339-1342. DOI: 10.1126/science.272.5266.1339.

14. Koulou P., Cai Y., Geng L. et al. Polycystin-2 is an intracellular calcium release channel // *Nat. Cell Biol*. 2002; 4: 191-197. DOI: 10.1038/ncb754.

15. Anyatonwu G.I., Estrada M., Tian X., Somlo S. and Ehrlich B.E. Regulation of ryanodine receptor-dependent calcium signaling by polycystin-2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104: 6454-6459. DOI: 10.1073/pnas.0610324104.

16. Yoder B.K., Hou X., Guay-Woodford L.M. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and

- cystin, are colocalized in renal cilia // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2508–2516. DOI: 10.1097/01.ASN.0000029587.47950.25.
17. Xu C., Rossetti S., Jiang L. et al. Human ADPKD primary cyst epithelial cells with a novel, single codon deletion in the PKD1 gene exhibit defective ciliary polycystin localization and loss of flow-induced Ca^{2+} signaling // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007; 292: F930–F945. DOI: 10.1152/ajprenal.00285.2006.
18. Casuscelli J., Schmidt S., DeGray B. et al. Analysis of the cytoplasmic interaction between polycystin-1 and polycystin-2 // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 297: F1310–F1315. DOI: 10.1152/ajprenal.00412.2009.
19. Delmas P., Nomura H., Li X.G., Lakkis M., Luo Y. et al. Constitutive activation of G-proteins by polycystin-1 is antagonized by polycystin-2 // *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 11276–11283. DOI: 10.1074/jbc.M110483200.
20. Pritchard L., Sloane-Stanley J.A., Sharpe J.A. et al. A human PKD1 transgene generates functional polycystin-1 in mice and is associated with a cystic phenotype // *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 2617–2627. DOI: 10.1093/hmg/9.18.2617.
21. Lantinga-van Leeuwen I.S., Leonhard W.N., van der Wal A., Breuning M.H., de Heer E., Peters D.J. Kidney-specific inactivation of the Pkd1 gene induces rapid cyst formation in developing kidneys and a slow onset of disease in adult mice // *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16: 3188–3196. DOI: 10.1093/hmg/ddm299.
22. Grantham J.J. The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances // *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 788–803. DOI: 10.1016/S0272-6386(96)90378-9.
23. Nishio S., Tian X., Gallagher A.R. et al. Loss of oriented cell division does not initiate cyst formation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 295–302. DOI: 10.1681/ASN.2009060603.
24. Montesano R., Ghzili H., Carrozzino F., Rossier B.C., Féraille E. cAMP-dependent chloride secretion mediates tubule enlargement and cyst formation by cultured mammalian collecting duct cells // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 296: F446–F457. DOI: 10.1152/ajprenal.90415.2008.
25. Abdul-Majeed S., Nauli S.M. Polycystic diseases in visceral organs // *Obstet. Gynecol. Int.* 2011; 2011: 609370. DOI: 10.1155/2011/609370.
26. Ratnam S., Nauli S.M. Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Clinical and Basic Science Perspective // *Int. J. Nephrol. Urol.* 2010; 2: 294–308.
27. Zimmermann K. Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien // *Arch MikroskopAnat.* 1898; 52: 552–706.
28. Jin X., Mohieldin A.M., Muntean B.S. et al. Cilioplasm is a cellular compartment for calcium signaling in response to mechanical and chemical stimuli // *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 71(11): 2165–78. DOI: 10.1007/s00018-013-1483-1.
29. Fliegauf M., Benzing T., Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007; 8(11): 880–893. DOI: 10.1038/nrm2278.
30. Seung Hun Lee, Stefan Somlo. Cyst growth, polycystins, and primary ciliary autosomal dominant polycystic kidney disease // *Kidney Res. Clin. Pract.* 2014; 33: 73–78.
31. Chapman I Arlene B., Devuyt Olivier, Eckardt Kai-Uwe et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. 2015 International Society of Nephrology.
32. Wang X., Gattone V. 2nd, Harris P.C., Torres V.E. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 846–851.
33. Samsca (tolvaptan), package insert. Rockville, MD: Otisuka America Pharmaceutical, Inc., May 2009.
34. Torres V.E., Meijer E., Bae K.T. et al. Rationale and Design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes) 3–4 Study // *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57(5): 692–699. 2011 by the National Kidney Foundation, Inc.
35. Torres V.E., Chapman A.B., Devuyt O., Gansevoort R.T., Grantham J.J., Higashihara E., Perrone R.D., Krasa H.B., Ouyang J., Czerwiec F.S.; TEMPO 3:4 Trial Investigators: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2407–2418.
36. Masyuk T.V., Masyuk A.I., Torres V.E., Harris P.C., Larusso N.F. Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate // *Gastroenterology.* 2007; 132: 1104–1116. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.039.
37. Ruggenti P., Remuzzi A., Ondei P., Fasolini G., Antiga L., Ene-Iordache B., Remuzzi G., Epstein F.H. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease // *Kidney Int.* 2005; 68: 206–216. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00395.x.
38. Caroli A., Perico N., Perna A, et al. Effect of long acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet.* 2013; 382(9903): 1485–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61407-5.
39. Tao Y., Kim J., Schrier R. et al. Rapamycin markedly slows disease progression in rat model of polycystic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 46–51. DOI: 10.1681/ASN.2004080660.
40. Wahl P., Serra A., Le Hiz M. et al. Inhibition mTOR with sirolimus slows disease progression in Han: SPKD rats // *NDT.* 2006; 21: 598–604. DOI: 10.1093/ndt/gfi181.
41. Shillingford J., Murcia N., Larson C. et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1 and its inhibition reverses cystogenesis in polycystic kidney disease // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* 2006; 103: 5466–5471. DOI: 10.1073/pnas.0509694103.
42. Serra A.L., Poster D., Kistler A.D. et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(9): 820–9. DOI: 10.1056/NEJMoa0907419.
43. Walz G., Budde K., Mannaa M. et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(9): 830–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1003491.
44. Bukanov N.O., Smith L.A., Klinger K.W., Ledbetter S.R., Ibragimov-Beskrovnaya O. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine // *Nature.* 2006; 444: 949–952. DOI: 10.1038/nature05348.
45. Schrier R.W. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20(9): 1888–93. DOI: 10.1681/ASN.2008080882.

46. Schrier R.W., Abebe K.Z., Perrone R.D. et al. Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease // *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(24): 2255-66. DOI: 10.1056/NEJMoa1402685
47. Hafez K.S., Inman S.R., Stowe N.T. et al. Renal hemodynamic effects of lovastatin in a renal ablation model // *Urology.* 1996; 48: 862-7.
48. Cadnapaphornchai M.A., George D.M., McFann K. et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9(5): 889-96. DOI: 10.2215/CJN.08350813.
49. Tomobe K., Philbrick D., Aukema H. et al: Early dietary protein restriction slows disease progression and lengthens survival in mice with polycystic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994; 5: 1355-1360.
50. Ogborn M., Sareen S. Amelioration of polycystic kidney disease by modification of dietary protein intake in the rat // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 6: 1649-1654.
51. Ogborn M., Nitschmann E., Weiler H., Bankovic-Calic N. Modification of polycystic kidney disease and fatty acid status by soy protein diet // *Kidney Int.* 2000; 57: 159-166. DOI: org/10.1046/j.1523-1755.2000.00835.x.
52. Aukema H., Yamaguchi T., Takahashi H. et al: Effects of dietary fish oil on survival and renal fatty acid composition in murine polycystic kidney disease. *Nutr Res.* 1992; 12: 1383-1392.
53. Ou Y., Zhang Y., Cheng M., Rattner J.B., Dobrinski I. et al. Targeting of CRMP-2 to the primary cilium is modulated by GSK-3 β . 2012. DOI: org/10.1371/journal.phone.0048773.
54. Husson H., Moreno S., Smith L.A., Smith M.M., Russo R.J. et al. Reduction of ciliary length through pharmacologic or genetic inhibition of CDK5 attenuates polycystic kidney disease in a model of nephronophthisis // *Hum. Mol. Genet.* 2016; 25(11): 2245-2255. DOI: 10.1093/hmg/ddw093.

Получено 12.07.2017 ■

Мельник О.О.

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

Патогенез і потенційна терапія автосомно-домінантного полікістозу нирок

Резюме. Автосомно-домінантний полікістоз нирок (АДПКП) є спадковим захворюванням, що характеризується прогресуванням зростання кісти і збільшенням загального обсягу нирок, що призводить до ниркової недостатності. Основною причиною АДПКП є мутації в генах PKD1 і PKD2, які кодують утворення білків поліцистину-1 і поліцистину-2. Є зв'язок структурних і функціо-

нальних дефектів в первинній війці з АДПКП. Найбільш перспективними лікарськими препаратами для лікування АДПКП на сьогодні є антагоністи рецептора вазопресину-2, інгібітори mTOR і цАМФ.

Ключові слова: автосомно-домінантне полікістозне захворювання нирок; поліцистин-1; поліцистин-2; війки; лікування

О.О. Melnyk

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

Pathogenesis and potential therapy of autosomal dominant polycystic kidney disease

Abstract. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a hereditary disease characterized by progressive growth of the cyst and an increase in the total volume of the kidneys which leads to kidney failure. The main causes of ADPKD are mutations in the genes PKD1 and PKD2 which encode the formation of polycystin-1 and polycystin-2 proteins. There is

a connection between structural and functional defects in the primary cilia with the ADPKD. The most promising drugs for the treatment of ADPKD today are vasopressin-2 receptor antagonists, m-TOR and c-AMP inhibitors.

Keywords: autosomal dominant polycystic kidney disease; polycystin-1; polycystin-2; cilia; treatment

Кушніренко С.В.¹, Мордовець Є.М.², Тихоненко Н.О.², Маркотенко О.О.²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1, м. Київ, Україна

Цистатин С і хронічна хвороба нирок у дітей

Резюме. Актуальність. Визначення діагностично значимих величин сироваткової концентрації цистатину С із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації дає клініцистам перевагу в чіткому розмежуванні стадій хронічної хвороби нирок у дітей і розуміння необхідності більш широкого застосування найважливішого діагностичного тесту в практиці дитячого нефролога і педіатра. **Мета дослідження** — визначення діагностично значимих величин сироваткової концентрації цистатину С із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації для розмежування I–III ст. хронічної хвороби нирок. **Матеріали та методи.** У 119 дітей віком від 2 до 17 років ($7,3 \pm 0,3$ року) визначали діагностично значимі величини сироваткового рівня цистатину С для розмежування I–III ст. хронічної хвороби нирок, здійснювали розрахунок швидкості клубочкової фільтрації на підставі сироваткової концентрації цистатину С, користуючись рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — NKF. **Результати.** У дітей із хронічною хворобою нирок I ст. сироваткова концентрація цистатину С становила $0,77 \pm 0,01$ мг/л, що вірогідно нижче відповідних показників у пацієнтів із хронічною хворобою нирок II ст. ($1,00 \pm 0,01$ мг/л) і III ст. ($1,58 \pm 0,06$ мг/л) ($p < 0,05$). Середнє значення концентрації цистатину С у сироватці крові $0,77 \pm 0,01$ мг/л у пацієнтів із хронічною хворобою нирок I ст. відповідало розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С $100,2 \pm 1,6$ мл/хв/1,73 м², визначеній за рівнянням F.J. Hoek, $103,6 \pm 1,9$ мл/хв/1,73 м² — за рівнянням M. Zappitelli і $90,4 \pm 1,3$ мл/хв/1,73 м² — за Pediatric GFR Calculator — NKF. Середнє значення концентрації цистатину С у сироватці крові $1,00 \pm 0,01$ мг/л у пацієнтів із хронічною хворобою нирок II ст. відповідало розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С $77,50 \pm 0,87$ мл/хв/1,73 м² за рівнянням F.J. Hoek, $77,60 \pm 0,97$ мл/хв/1,73 м² — за рівнянням M. Zappitelli і $71,9 \pm 0,7$ мл/хв/1,73 м² — за Pediatric GFR Calculator — NKF. Середні значення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С, розрахованої за Pediatric GFR Calculator — NKF, вірогідно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь ($p < 0,05$). Значення концентрації цистатину С у сироватці крові $1,58 \pm 0,06$ мг/л, отримані в пацієнтів із хронічною хворобою нирок III ст., відповідали майже однаковій розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С, визначеній за трьома різними рівняннями. **Висновки.** Отримані дані та результати ряду досліджень підтверджують, що в дітей цистатин С краще корелює зі швидкістю клубочкової фільтрації, ніж сироватковий креатинін. Визначені діагностично значимі величини для розмежування хронічної хвороби нирок I–III ст. Оцінена інформативність застосування рівнянь для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації на основі цистатину С (F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — NKF).

Ключові слова: цистатин С; хронічна хвороба нирок; діти

Вступ

Із 2002 року з ініціативи NKF-KDOQI в сучасній нефрології використовується поняття хронічної хвороби нирок (ХХН). Із 2003 року термін запропоновано також у дитячій нефрології. Останній перегляд світових рекомендацій проведений у 2012

році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [22]. Несприятливим наслідком ХХН часто можна запобігти або відстрочити їх шляхом ранньої діагностики та лікування. Визначення стадій ХХН проводиться за показниками швидкості

клубочкової фільтрації (ШКФ) для дорослих і дітей віком понад 2 роки із використанням значень концентрації сироваткового креатиніну і формули оцінки ШКФ для первинної оцінки (1A) (KDIGO, 2012, п. 1.4.3.1). Слід застосовувати додаткові тести (наприклад, на вміст цистатину С або вимірювання кліренсу) для підтверджуючого тестування за конкретних умов, коли очікується, що розрахункова ШКФ (рШКФ) на підставі сироваткового креатиніну є менш точною (2B) (KDIGO, 2012, п. 1.4.3.2). Щодо рекомендації 1.4.3.2, то вона повністю може бути використана в педіатрії (Pediatric consideration KDIGO, 2012).

Визначення цистатину С за допомогою показника рШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м² пропонується в дорослих, які не мають маркерів ураження нирок, у тих випадках, коли потрібне підтвердження наявності ХХН (2C) (KDIGO, 2012, п. 1.4.3.5). Корисність цієї конкретної заяви в педіатрії неясна, оскільки переважна більшість дітей зі значним зменшенням ШКФ, наприклад нижче 60 мл/хв/1,73 м², мають або структурні аномалії, або пошкодження нирок, про що свідчать відхилення від норми в сечі і сироватці крові. Малоімовірно, що ізольоване зниження ШКФ відбуватиметься, як у людей похилого віку (Pediatric consideration KDIGO, 2012).

Якщо визначається цистатин С, медичним працівникам пропонується використовувати формулу розрахунку ШКФ для її визначення за рівнем концентрації цистатину С сироватки, а не покладатися лише на сироваткове значення цистатину С; розуміти клінічні умови, за яких рШКФц і рШКФк-ц є менш точними (KDIGO, 2012, п. 1.4.3.6). Щодо рекомендації 1.4.3.6, вона повністю може бути застосована в педіатрії (Pediatric consideration KDIGO, 2012).

Рекомендується клінічним лабораторіям, що визначають концентрацію цистатину С (1B): визначати сироватковий вміст цистатину С із використанням калібрування відповідно до міжнародних стандартів референтних значень; виявляти рШКФц і рШКФк-ц у дорослих, використовуючи формули GFR-EPI (2012) для цистатину С та креатиніну-цистатину відповідно або альтернативні формули, що базуються на визначенні цистатину С, якщо вони продемонстрували підвищення точності оцінки ШКФ порівняно з формулами СКД-EPI (2012) для цистатину С і СКД-EPI (2012) для креатиніну-цистатину С. При виявленні концентрації цистатину С сироватки рекомендується визначати сироватковий вміст цистатину С у величині концентрації, округленої до найближчих сотих цілого числа, коли він виражається в умовних одиницях (мг/л). При визначенні рШКФц і рШКФк-ц рекомендується їх показники округляти до найближчого цілого числа щодо площі поверхні тіла в 1,73 м² у дорослих із використанням одиниці мл/хв/1,73 м² (KDIGO, 2012, п. 1.4.3.7). Щодо

рекомендації 1.4.3.7, вона повинна бути змінена в педіатричній практиці: вимірювання сироваткового цистатину С треба проводити із застосуванням імунонефелометрії. Це певний метод, в якому аналіз калібрується і прослідковується до міжнародного стандарту довідкового матеріалу (Pediatric consideration KDIGO, 2012).

У 2014 році були переглянуті докази і були оновлені або доповнені рекомендації (National Clinical Guideline Centre. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014).

Оцінка клубочкової фільтрації на основі цистатину С (рШКФ цистатину С): завжди, коли проводиться дослідження цистатину С у сироватці крові, клінічні лабораторії повинні розраховувати ШКФ (рШКФ цистатину С), використовуючи відповідну формулу як доповнення до результату цистатину С у сироватці крові (нова рекомендація 2014 р.). Коли потрібна досконаліша оцінка ризику, клінічні лабораторії повинні використовувати рівняння СКД-EPI для цистатину С (нова рекомендація 2014 р.). Клінічні лабораторії повинні визначати цистатин С згідно з аналізами, каліброваними за міжнародним стандартом, для вимірювання сироваткового цистатину С для розрахунку ШКФ на основі цистатину С (нова рекомендація 2014 р.). Інтерпретувати рШКФ цистатину С слід з обережністю в людей із неконтрольованим захворюванням щитоподібної залози, оскільки значення рШКФ цистатину С можуть бути помилково підвищені в людей із гіпотиреозом і знижені — із гіпертиреозом (нова рекомендація 2014 р.).

Коли слід використовувати цистатин С для оцінки ШКФ у діагностиці ХХН? Розгляньте можливість використання рШКФ цистатину С при первинному діагнозі, щоб підтвердити або виключити наявність ХХН у людей: із рШКФ при креатиніні у межах 45–59 мл/хв/1,73м², що зберігається протягом принаймні 90 днів, і за відсутності протеїнурії (співвідношення альбумін/креатинін (САК) менше 3 мг/ммоль) або інших маркерів захворювання нирок (нова рекомендація 2014 р.).

Отже, цистатин С як альтернативний маркер оцінки стану фільтраційної функції нирок привернув значну увагу відповідних спеціалістів. Екстрацелюлярний інгібітор цистеїнових протеїназ, що відповідає основним вимогам для оцінки фільтрації: вільно фільтрується в клубочках, не реабсорбується і не секретується в канальцях [1, 2], продемонстрував вірогідно більш високу значимість і кращу кореляцію зі ШКФ, ніж сироватковий креатинін [11, 12, 31].

З моменту відкриття цистатину С визначення референтних значень концентрації цього маркера в дитячій категорії населення, особливо в дітей раннього віку, новонароджених, викликало неабиякий інтерес у ряду дослідників у зв'язку з особливостями функціонального стану їх нирок. Н. Finney і співавт. вивчали цистатин С і креати-

нін у плазмі крові 291 дитини віком від 1 доби до 17 років і дійшли висновку, що в них концентрація цього маркера досягає рівня дорослих вже з 1-го року життя, що дозволяє її враховувати при оцінці ШКФ, починаючи з цього віку. Ці ж дослідники також визначили, що в новонароджених концентрація цистатину С значно підвищена і становить від 1,10 до 2,06 мг/л. M. Fischbach і співавтори також дійшли висновку, що концентрація цистатину С у сироватці крові вища у немовлят, ніж у дітей старшого віку, і вона починає зменшуватися з 1-го року життя [15].

Зі свого боку, A.C. Novo і співавтори продемонстрували, що в здорових новонароджених концентрація цистатину С у сироватці крові знижується на 3-тю добу з моменту народження і потім стабілізується на цьому рівні протягом першого місяця життя.

T. Nakashima і співавтори провели лонгітудинальний аналіз сироваткового цистатину С для оцінки ШКФ у недоношених дітей. Висновками дослідження 261 дитини стало те, що референтні значення цистатину С у недоношених дітей поступово знижуються протягом першого року після народження. Сироватковий цистатин С є більш надійним маркером, ніж креатинін, для оцінки ШКФ у недоношених дітей [28].

A. Harjoinen і співавтори вивчали референтні інтервали для цистатину С у 58 передчасно і 50 вчасно народжених новонароджених і 299 дітей старшого віку. Ніяких статевих відмінностей не визначено. Контрольний інтервал для передчасно народжених новонароджених становив 1,34–2,57 мг/л, а для вчасно народжених — 1,36–2,23 мг/л. Концентрація цистатину С швидко знижувалась після народження і в дітей старше 3 років не залежала від віку. Контрольний інтервал для дітей 3–16 років, розрахований непараметрично, становив 0,51–1,31 мг/л, а в дітей молодшого віку: < 1 року — 0,75–1,87 мг/л, 1–3 років — 0,68–1,60 мг/л відповідно [19].

K. Allegaert і співавтори у пошуках стандартизації і валідації перспективного біомаркера нирок цистатину С визначили, що його застосування в неонатальній медицині може бути додатково покращено за рахунок використання конкретних контрольних значень, адаптованих до неонатальної ниркової фізіології [3].

A. Vokenkamp і співавтори визначали референтні інтервали сироваткової концентрації цистатину С у 258 дітей без ознак захворювання нирок. Найвища концентрація цистатину С зареєстрована в перші дні життя (діапазон 1,64–2,59 мг/л) зі швидким зниженням протягом перших 4 місяців. За 1-й рік концентрація цистатину С була постійною з еталонним інтервалом 0,7–1,38 мг/л. На відміну від креатиніну сироватковий цистатин С відображає функцію нирок у дітей незалежно від віку, статі, зросту і складу тіла [6, 7].

A. Marmarios і співавтори в публікації 2016 року подали результати дослідження 536 здорових дітей і підлітків із Греції (295 хлопчиків і 241 дівчинка), у яких вимірювали сироватковий цистатин С із реєстрацією віку, індексу маси тіла та артеріального тиску. Загалом середній рівень сироваткового цистатину С становив $0,79 \pm 0,10$ мг/л. Установлено, що рівень цистатину С статистично значно нижчий у дівчат, ніж у хлопчиків ($p < 0,001$), а також у препубертатних дітей порівняно з підлітками ($p < 0,001$). Більш високі значення цистатину С спостерігались у пацієнтів із підвищеним індексом маси тіла ($p < 0,001$). Систолічний і діастолічний тиск суттєво не впливав на рівні цистатину С [26].

Визначення рівня цистатину С із розрахунком ШКФ — кращий скринінг-тест для ранньої ниркової недостатності в дітей із вродженим нейропатичним сечовим міхуром [10, 17]; доцільний контроль ШКФ у дітей з єдиною функціонуючою ниркою (KIMONO study) і в новонароджених із вродженими вадами нирок [13, 36]. Цистатин С — більш чутливий і прийнятний показник, ніж креатинін, для діагностики ХХН I–III ст. [12].

У дітей зі злоякісними пухлинами цистатин С дозволяє більш надійно виявляти помірні порушення функції нирок, ніж сироватковий креатинін, і його визначення потрібно включити у формальну процедуру скринінгу ХХН серед даної категорії пацієнтів [33].

Цистатин С займає важливе місце в діагностиці гострого ураження нирок (ГУН), створивши альтернативу традиційним діагностичним критеріям [27, 29]. Сироватковий цистатин С дозволяє передбачити розвиток ГУН на 1–2 доби раніше, ніж сироватковий креатинін. Він є чутливим предиктором ГУН у дітей в критичному стані і в разі лікування аміноглікозидами [4, 25], прогностичним біомаркером для ГУН після кардіохірургічних втручань [23].

РШКФ на основі цистатину С стає методом вибору в дітей після трансплантації печінки та інших органів для контролю за функцією нирок і за неможливості застосування референтних засобів вимірювання ШКФ [14, 18].

Незаперечними є докази прогностичного значення цистатину С щодо вірогідності розвитку кардіоваскулярних ускладнень у дітей, хворих на ХХН [8]. Рівень цистатину С корелює з кардіометаболічними факторами ризику (резистентність до інсуліну, аланінамінотрансфераза, сечова кислота, гомоцистеїн) і може відіграти самостійну роль у стратифікації ризику серцево-судинних захворювань у дітей і підлітків із ХХН [5, 9, 32].

Таким чином, рівень цистатину С має більш високу кореляцію із ШКФ і набагато сильніші асоціації з несприятливими наслідками порівняно з рівнем креатиніну [34]. Останні досягнення сприяли застосуванню цистатину С як клінічного виміру функції нирок, що знайшло своє відображення в

останньому перегляді світових рекомендацій, проведеному у 2012 році (KDIGO, 2012). Майбутні дослідження повинні розробляти стратегії для використання цистатину С в медичній практиці з метою оптимізації діагностики і лікування ХХН.

Метою нашого дослідження було інформативне застосування цистатину С і рШКФц у практиці дитячого нефролога і педіатра, а також визначення діагностично значимих величин для розмежування ХХН I–III ст.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 119 пацієнтів із ХХН I–III ст. віком від 2 до 17 років ($7,3 \pm 0,3$ року), які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в Миському дитячому нефрологічному центрі (у клініці кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика). Чоловічої статі було 53 особи (44,5 %), жіночої — 66 (55,5 %). Стадії ХХН визначались відповідно до клінічних рекомендацій при ХХН NKF-KDOQI (2002) і останнього перегляду, проведеного у 2012 році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [22]. ШКФ розраховувалась за форму-

лою Шварца (Creatinine-based «Bedside Schwartz» equation, 2009).

Формуванню ХХН у дітей передували такі нозології: САКУТ-синдром (47 % хворих), хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит, хронічний гломеруло-нефрит, автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок, сечокам'яна хвороба та інші нозології. Детальна характеристика хворих наведена в табл. 1.

Обстеження хворих включало клінічне спостереження, контроль артеріального тиску, загальний і біохімічний аналізи крові, визначення кислотно-лужного стану, ШКФ, аналізи сечі. Паралельно в пацієнтів оцінювали рівень екскреції альбуміну (PEA) і САК у добовій сечі (лабораторія «Діла»), керуючись категоріями альбумінурії при ХХН (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) (табл. 2).

Анемію діагностували в дітей віком > 15 років із ХХН за наявності концентрації гемоглобіну < 130 г/л в осіб чоловічої статі і < 120 г/л — жіночої, < 110 г/л у дітей 0,5–5 років, < 115 г/л — 5–12 років, < 120 г/л — 12–15 років (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [22].

Артеріальну гіпертензію діагностували на підставі рівня систолічного і/або діастолічного АТ ≥ 95 %

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів

| Параметри | Кількість |
|--|---------------|
| Вік, роки | 7,3 \pm 0,3 |
| Стать (чоловіча/жіноча) | 53/66 |
| Етіологія ХХН (абс/%) | |
| Вроджені вади розвитку сечової системи (САКУТ-синдром) | 56/47,0 |
| Однобічний міхурово-сечовідний рефлюкс III ступеня | 16/13,5 |
| Двобічний міхурово-сечовідний рефлюкс III ступеня | 8/6,7 |
| Однобічний уретерогідронефроз | 7/5,9 |
| Двобічний уретерогідронефроз | 6/5,0 |
| Двобічний мегауретер | 6/5,0 |
| Гіпоплазія нирок | 5/4,2 |
| Агенезія нирки | 3/2,5 |
| Поперекова дистопія нирки | 3/2,5 |
| Стеноз а. renalis | 2/1,7 |
| Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит (наслідок ГУС) | 16/13,5 |
| ХГН, нефротична форма | 9/7,6 |
| ХГН, гематурична форма | 6/5,0 |
| ХГН, ізольований сечовий синдром | 6/5,0 |
| Автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок | 6/5,0 |
| Хронічний неускладнений пієлонефрит | 9/7,6 |
| Сечокам'яна хвороба | 4/3,4 |
| Нефрокальциноз | 4/3,4 |
| Синдром Фанконі | 3/2,5 |

за статтю, віком, зростом дитини в 3 незалежних офісних вимірах АТ і/або за даними добового моніторингу АТ (Flynn J.T., Daniels S.R., Heuman L.L. et al., 2014) [16].

Рівень концентрації цистатину С досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі ADVIA 1800 у лабораторії «Діла» імунотурбідиметричним методом (РЕТІА) із застосуванням латексу для кількісного визначення цистатину С у сироватці і плазмі крові. Цистатин-С-реагент становить собою суспензію однорідних частинок латексу, вкритих антицистатин-С-антитілами. При контакті сироватки або плазми, що містить цистатин С, у результаті аглютинації відбувається збільшення каламутності. Вона вимірюється при довжині хвилі 571 і 805 нм. Концентрація цистатину С у сироватці або плазмі крові визначається за калібрувальною кривою із застосуванням калібратора. Аналітична чутливість становить < 0,1 мг/л. Межі виявлення — 0,1–23,1 мг/л.

З метою інформативного застосування цистатину С у практиці дитячого нефролога і педіатра, а також визначення діагностично значимих величин для розмежування ХХН І–ІІІ ст. здійснювався розрахунок ШКФ на підставі сироваткової концентрації цистатину С (рШКФц) за такими рівняннями:

1) ШКФ (мл/хв/1,73 м²) = $-4,32 + 80,35/\text{цист. С}$, мг/л (Ноек F.J. і співавт., 2003) [20];

2) ШКФ (мл/хв/1,73 м²) = $75,94/[\text{цист. С, мг/л}^{1,17}]$ ($\times 1,2$ при трансплантації) (Zappitelli M. і співавт., 2006);

3) ШКФ (мл/хв/1,73 м²) = $70,69 \cdot \text{цист. С}^{-0,931}$ мг/л (Cystatin C-based equation (2012), Pediatric GFR Calculator — NKF) [21].

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням пакета сучасних прикладних програм для статистичного аналізу й обробки даних Statistica 6.0 із використанням параметричного методу оцінки відмінностей середніх двох вибірок за критерієм Стьюдента і наводилась у формі таблиць. Для оцінки вірогідності отриманих результатів прийнятий рівень значимості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Отримані результати продемонстрували, що в дітей із ХХН І ст. сироваткова концентрація цистатину С у середньому становила $0,77 \pm 0,01$ мг/л, що є вірогідно нижчою, ніж відповідні показники, отримані в пацієнтів із ХХН ІІ ст. ($1,00 \pm 0,01$ мг/л) і ХХН ІІІ ст. ($1,58 \pm 0,06$ мг/л) ($p < 0,05$). Дані наведені в табл. 3.

Середнє значення концентрації цистатину С у сироватці крові $0,77 \pm 0,01$ мг/л у пацієнтів із ХХН І ст., визначеної за формулою Шварца, відповідало рШКФц $100,2 \pm 1,6$ мл/хв/1,73 м², визначеної за рівнянням F.J. Ноек, $103,6 \pm 1,9$ мл/хв/1,73 м² — за рівнянням M. Zappitelli та $90,4 \pm 1,3$ мл/хв/1,73 м² — за Pediatric GFR Calculator — NKF. Незважаючи на те, що отримані середні значення рШКФц за трьома наведеними рівняннями відповідали ХХН І ст., індивідуальний аналіз продемонстрував, що рШКФц за рівнянням Pediatric GFR Calculator — NKF (Cystatin

Таблиця 2. Категорії альбумінурії при ХХН

| Категорія | РЕА, мг/24 год | САК (приблизний еквівалент) | | Терміни |
|-----------|----------------|-----------------------------|--------|----------------------------------|
| | | мг/ммоль | мг/г | |
| A1 | < 30 | < 3 | < 30 | Нормальна або незначно підвищена |
| A2 | 30–300 | 3–30 | 30–300 | Помірно підвищена |
| A3 | > 300 | > 30 | > 300 | Виразно підвищена |

Таблиця 3. Цистатин С і рШКФц у дітей із ХХН

| Показник | ХХН І ст., n = 53 | ХХН ІІ ст., n = 46 | ХХН ІІІ ст., n = 20 |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Цистатин С, мг/л | $0,77 \pm 0,01^{**}$ (0,54–0,85) | $1,00 \pm 0,01^{***}$ (0,87–1,22) | $1,58 \pm 0,06$ (1,26–2,23) |
| ШКФ (мл/хв/1,73 м ²) = $-4,32 + 80,35/\text{цист. С}$, мг/л (Ноек F.J. і співавт., 2003) | $100,2 \pm 1,6$ (90–144) | $77,50 \pm 0,87$ (62–88) | $48,1 \pm 1,7$ (32–59) |
| ШКФ (мл/хв/1,73 м ²) = $75,94/[\text{цист. С, мг/л}^{1,17}]$ ($\times 1,2$, якщо проводиться трансплантація) (Zappitelli M. і співавт., 2006) | $103,6 \pm 1,9$ (92–156) | $77,60 \pm 0,97$ (60–89) | $46,1 \pm 1,7$ (30–58) |
| ШКФ (мл/хв/1,73 м ²) = $70,69 \cdot \text{цист. С}^{-0,931}$, мг/л (Cystatin C-based equation, 2012; Pediatric GFR Calculator — NKF) | $90,4 \pm 1,3^*$ (82–125) | $71,9 \pm 0,7^*$ (59–80) | $47,4 \pm 1,5$ (33–57) |

Примітки: * — вірогідність розбіжностей $p < 0,05$ порівняно з результатами рівняння Pediatric GFR Calculator — NKF, отриманими в межах однієї стадії ХХН; ** — вірогідність розбіжностей $p < 0,05$ між групами дітей із ХХН І ст. і ХХН ІІ і ІІІ ст.; *** — вірогідність розбіжностей $p < 0,05$ між групами дітей із ХХН ІІ ст. і ХХН ІІІ ст.

C-based equation, 2012) зменшила у 34 із 53 пацієнтів ШКФ < 90 мл/хв/1,73 м², але > 82 мл/хв/1,73 м², потенційно переводячи їх до ХХН II ст. Крім того, середні значення рШКФц за Pediatric GFR Calculator — NKF вірогідно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь ($p < 0,05$).

Середнє значення концентрації цистатину С у сироватці крові $1,00 \pm 0,01$ мг/л у пацієнтів із ХХН II ст. відповідало рШКФц $77,50 \pm 0,87$ мл/хв/1,73 м², визначеної за рівнянням F.J. Hoek, $77,60 \pm 0,97$ мл/хв/1,73 м² — за рівнянням M. Zappitelli та $71,9 \pm 0,7$ мл/хв/1,73 м² за Pediatric GFR Calculator — NKF. рШКФц за рівнянням Pediatric GFR Calculator — NKF (Cystatin C-based equation, 2012) тільки в 1 пацієнта із 46 знизилася значення до 59 мл/хв/1,73 м², у 45 пацієнтів показники були в діапазоні 60–80 мл/хв/1,73 м². Як і у пацієнтів із ХХН I ст., у хворих із ХХН II ст. значення рШКФц за Pediatric GFR Calculator — NKF вірогідно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь у середньому на 6 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$).

Тільки значення концентрації цистатину С у сироватці крові $1,58 \pm 0,06$ мг/л, отримане в пацієнтів із ХХН III ст. і визначене за формулою Шварца, майже відповідало показнику рШКФц, визначеному за трьома різними рівняннями.

Математичні розрахунки ШКФ за цистатином С на підставі рівняння F.J. Hoek, M. Zappitelli демонструють, що для дітей віком від 2 до 17 років із ХХН I ст. (ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м²) рівень цистатину С у сироватці крові повинен становити $\leq 0,86$ мг/л (Zappitelli і співавт.), $\leq 0,85$ мг/л (Hoek F.J. і співавт.)

$i \leq 0,77$ мг/л (Pediatric GFR Calculator — NKF). Для ХХН II ст. діапазон значень цистатину С за рівнянням Zappitelli поширюється на 0,87–1,23 мг/л, за рівнянням F.J. Hoek — 0,86–1,25 мг/л і за Pediatric GFR Calculator — NKF — 0,78–1,2 мг/л, що відповідає ШКФ 89–60 мл/хв/1,73 м². Для ХХН III ст. діапазон значень цистатину С за рівнянням Zappitelli становить 1,24–2,24 мг/л, за рівнянням F.J. Hoek — 1,26–2,37 мг/л і за рівнянням Pediatric GFR Calculator — NKF — 1,21–2,55 мг/л, що відповідає ШКФ 59–30 мл/хв/1,73 м².

Таким чином, визначення діагностично значимих величин цистатину С для розмежування ХХН I–III ст. із розрахунком ШКФ на підставі сироваткової концентрації цистатину С має важливе значення для медичного застосування в дитячій нефрології і педіатрії. Крім того, слід урахувати референтні значення концентрації цистатину С, що запропоновуються діагностичними системами. На прикладі трьох наведених нижче діагностичних систем можна констатувати різні референтії як у віковому аспекті, так і щодо значень цистатину С, що потребує уніфікування і чіткого визначення вікових діапазонів концентрації цистатину С. Дані наведені в табл. 4–6.

Отримані дані і результати ряду досліджень підтверджують, що в дітей цистатин С краще корелює зі ШКФ, ніж сироватковий креатинін. Більше того, незначне зниження ШКФ раніше відображається змінами концентрації цистатину С, ніж сироваткового креатиніну. Цистатин С перевершує сироватковий креатинін при розмежуванні нормальної або зниженої ШКФ.

Таблиця 4. Референтні інтервали цистатину С (ARUP Laboratories: a national reference laboratory)

| Вік | Референтні значення, мг/л |
|-------------------|---------------------------|
| 0–3 міс. | 0,8–2,3 |
| 4–11 міс. | 0,7–1,5 |
| 1–3 роки | 0,5–1,3 |
| 4–8 років | 0,5–1,3 |
| 9–17 років | 0,5–1,3 |
| 18 років і старше | 0,5–1,0 |

Таблиця 5. Референтні інтервали цистатину С (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Німеччина)

| Вік | Референтні значення, мг/л |
|------------------|---------------------------|
| Діти | |
| 4-та і 5-та доба | 1,22–1,68 |
| < 1 місяця | 1,37–1,89 |
| 1–12 місяців | 0,73–1,17 |
| > 12 місяців | 0,60–0,84 |
| Дорослі | |
| 19–49 років | 0,53–0,92 |
| ≥ 50 років | 0,58–1,02 |

Таблиця 6. Референтні інтервали цистатину С (ichroma™, Boditech Med Inc., London, Велика Британія)

| Стадія | Цистатин С, мг/л | ШКФ, мл/хв/1,73 м ² |
|-------------|------------------|--------------------------------|
| Норма | 0,52–0,91 | ≥ 90 |
| 1 | 0,91–1,1 | ≥ 90 |
| 2 | 1,1–1,7 | 60–89 |
| 3 | 1,7–2,5 | 30–59 |
| 4 | 2,5–4,0 | 15–29 |
| 5 | > 4,0 | < 15 |
| 18–50 років | 0,56–0,9 мг/л | |
| 51–70 років | 0,58–1,09 мг/л | |

Таблиця 7. Поширеність ускладнень у дітей із ХХН I–III ст.

| Ускладнення | ХХН I ст., n = 53 | ХХН II ст., n = 46 | ХХН III ст., n = 20 |
|----------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| Анемія (к-ть абс/%), n (%) | 7 (13,2) | 7 (15,2) | 6 (30) |
| АГ (к-ть абс/%), n (%) | 2 (3,8) | 6 (13,0) | 5 (25) |

Таблиця 8. Поширеність ускладнень ХХН за ШКФ, %

| Ускладнення | ШКФ, мл/хв/1,73 м ² | | | | |
|------------------------------|--------------------------------|-------|-------|-------|------|
| | ≥ 90 | 60–89 | 45–59 | 30–44 | < 30 |
| Анемія | 4,0 | 4,7 | 12,3 | 22,7 | 51,5 |
| Гіпертензія | 18,3 | 41,0 | 71,8 | 78,3 | 82,1 |
| Дефіцит 25(OH)D ₃ | 14,1 | 9,1 | 10,7 | 27,2 | |
| Ацидоз | 11,2 | 8,4 | 9,4 | 18,1 | 31,5 |
| Гіперфосфатемія | 7,2 | 7,4 | 9,2 | 9,3 | 23,0 |
| Гіпоальбумінемія | 1,0 | 1,3 | 2,8 | 9,0 | 7,5 |
| Гіперпаратиреоз | 5,5 | 9,4 | 23,0 | 44,0 | 72,5 |

Оцінка PEA і САК у добовій сечі дітей, хворих на ХХН I–III ст., з урахуванням категорій альбумінурії при ХХН (KDIGO, 2012), продемонструвала, що категорія A1 зареєстрована у 83 пацієнтів (69,7 %), A2 — у 14 (11,8 %), A3 — у 22 (18,5 %).

Аналіз поширеності ускладнень у дітей із ХХН показав, що на відміну від дорослих пацієнтів (табл. 8) із ХХН у дітей перше місце серед ускладнень займала анемія: при ХХН I ст. — 13,2 % пацієнтів, ХХН II ст. — 15,2 %, при ХХН III ст. кількість пацієнтів зросла майже вдвічі — до 30 %. Дані наведені в табл. 7. АГ при ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м² зареєстрована у 3,8 % пацієнтів, при ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² — у 13 %, при ШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м² — у 25 %.

Отримані дані свідчать про те, що методи оцінки ШКФ на основі цистатину С в дітей мають ще більшу точність і надійність, ніж у дорослих, і вони повинні стати загальноприйнятною практикою. Зміни концентрації цистатину С на незначне зниження ШКФ стало підставою для розмежування нормальної або зниженої ШКФ.

Проте суттєвим обмежувачем є відносно висока вартість вимірювання цистатину С. Зауважимо також, що на сьогодні один із способів оцінки ШКФ

на основі цистатину С у дітей включений у калькулятор розрахунку ШКФ на офіційному сайті NKF-KDOQI [21].

ВИСНОВКИ

Отримані дані і результати ряду досліджень підтверджують, що в дітей цистатин С краще корелює із ШКФ, ніж сироватковий креатинін. Більше того, незначне зниження ШКФ раніше відображається змінами концентрації цистатину С, ніж сироваткового креатиніну. Визначені діагностично значимі величини для розмежування ХХН I–III ст. Отримані результати продемонстрували, що в дітей із ХХН I ст. сироваткова концентрація цистатину С становила $0,77 \pm 0,01$ мг/л, що є вірогідно нижчою, ніж відповідні показники в пацієнтів із ХХН II ст. ($1,00 \pm 0,01$ мг/л) і ХХН III ст. ($1,58 \pm 0,06$ мг/л) ($p < 0,05$). Оцінена інформативність застосування рівнянь для розрахунку ШКФ на основі цистатину С (Hoek F.J., Zappitelli M., Pediatric GFR Calculator — NKF).

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

Рецензенти: завідуючий відділом дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМНУ» д.м.н. В.Ф. Петербургський; завідуючий кафедрою педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика д.м.н., професор Т.В. Марушко.

Список літератури

1. Вельков В.В. Новые ренальные биомаркеры для неонатологии и педиатрии: цистатин С и NGAL // *Педиатрия*. — 2015. — № 3. — С. 167-174.
2. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // *Нефрология*. — 2012. — № 1. — С. 22-37.
3. Allegaert K. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation / K. Allegaert, D. Mekahli, J. van den Anker // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2015. — Vol. 28(15). — P. 1833-1838.
4. Ataei N. Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children / N. Ataei, B. Bazargani, S. Ameli et al. // *Pediatric Nephrology*. — 2014. — Vol. 29. — P. 133-138.
5. Bansal N. Estimated kidney function based on serum cystatin C and risk of subsequent coronary artery calcium in young and middle-aged adults with preserved kidney function: results from the CARDIA study / N. Bansal, E. Vittinghoff, C.A. Peralta et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 178(3). — P. 410-417.
6. Bökenkamp A. Cystatin C — A New Marker of Glomerular Filtration Rate in Children Independent of Age and Height / A. Bökenkamp, M. Domanetzki, R. Zinck et al. // *Pediatrics*. — 1998. — Vol. 101(5). — P. 875-881.
7. Bökenkamp A. Reference values for cystatin C serum concentrations in children / A. Bökenkamp, M. Domanetzki, R. Zinck et al. // *Pediatric Nephrology*. — 1998. — Vol. 12(2). — P. 125-129.
8. Brady T.M. Cystatin C and cardiac measures in children and adolescents with CKD / T.M. Brady, K. Townsend, M.F. Schneider et al. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2017. — Vol. 69(2). — P. 247-256.
9. Codoner-Franch P. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children / P. Codoner-Franch, E. Ballester-Asensio, L. Martinez-Pons et al. // *Pediatric Nephrology*. — 2011. — Vol. 26(2). — P. 301-307.
10. Dangle P.P. Cystatin C-calculated glomerular filtration rate—a marker of early renal dysfunction in patients with neuro-pathic bladder / P.P. Dangle, O. Ayyash, A. Kang et al. // *Urology*. — 2017. — Vol. 100. — P. 213-217.
11. Dharnidharka V.R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis / V.R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 40(2). — P. 221-226.
12. Dönmez O. Comparison of serum cystatin C and creatinine levels in determining glomerular filtration rate in children with stage I to III chronic renal disease / O. Dönmez, H.A. Korkmaz, N. Yıldız, B. Ediz // *Renal. Failure*. — 2015. — Vol. 37(5). — P. 784-790.
13. Filler G. Cystatin C for the assessment of GFR in neonates with congenital renal anomalies / G. Filler, J. Grimmer, S.-H.S. Huang, E. Barciak // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — Vol. 27(9). — P. 3382-3384.
14. Filler G. Practice recommendations for the monitoring of renal function in pediatric non-renal organ transplant recipients / G. Filler, A. Melk, S.D. Marks // *Pediatr. Transplant.* — 2016. — Vol. 20(3). — P. 352-363.
15. Fischbach M. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children / M. Fischbach, V. Graff, J. Terzic et al. // *Pediatric Nephrology*. — 2002. — Vol. 17(2). — P. 104-106.
16. Flynn J.T. Committee of the Council on cardiovascular disease in young. Update: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents / J.T. Flynn, S.R. Daniels, L.L. Heyman et al. // *Hypertension*. — 2014. — Vol. 63. — P. 1116-1135.
17. Fox J.A. Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder / J.A. Fox, A.G. Dudley, C. Bates, G.M. Jr. Cannon // *J. Urol.* — 2014. — Vol. 191(5 Suppl.). — P. 1602-1607.
18. Franco M.C. Cystatin C and renal function in pediatric kidney transplant recipients / M.C. Franco, S.S. Nagasako, P.G. Machado et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2009. — Vol. 42(12). — P. 1225-1229.
19. Harmoinen A. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children / A. Harmoinen, E. Ylinen, M. Ala-Houhala et al. // *Pediatric Nephrology*. — 2000. — Vol. 15(1-2). — P. 105-108.
20. Hoek F.J. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate / Frans J. Hoek, Frits A. W. Kemperman, Raymond T. Krediet // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2003. — Vol. 18, Issue 10. — P. 2024-2031. — <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg349>.
21. https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney inter.* — 2013. — № 3. — P. 1-150.
23. Krawczeski C.D. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass / C.D. Krawczeski, R.G. Vandevoorde, T. Kathman et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 1552-1557.
24. Liu D. Deviations from the expected relationship between serum FGF23 and other markers in children with CKD: a cross-sectional study / D. Liu, A.C. Alvarez-Elias, B. Wile et al. // *BMC Nephrol.* — 2017, Jun 28. — 18(1). — 204. — doi: 10.1186/s12882-017-0623-5. — PMID: 28659167.
25. Lau L., Al-Ismaïli Z., Harel-Sterling M. Serum cystatin C for acute kidney injury evaluation in children treated with aminoglycosides / L. Lau, Z. Al-Ismaïli, M. Harel-Sterling et al. // *Pediatric Nephrology*. — 2017. — Vol. 32(1). — P. 163-171.
26. Marmarinos A. Cystatin-C levels in healthy children and adolescents: Influence of age, gender, body mass index and blood pressure / A. Marmarinos, A. Garoufi, A. Panagou-

lia et al. // *Clinical Biochemistry*. — 2016. — Vol. 49(1–2). — P. 150–153.

28. McCaffrey J. Towards a biomarker panel for the assessment of AKI in children receiving intensive care / J. McCaffrey, B. Coupes, C. Chaloner et al. // *Pediatric Nephrology*. — 2015. — Vol. 30(10). — P. 1861–1871.

29. Nakashima T. Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants / T. Nakashima, H. Inoue, J. Fujiyoshi, N. Matsumoto // *Pediatric Nephrology*. — 2016. — Vol. 31(6). — P. 983–989.

30. Nakhjavan-Shahraki B. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis / B. Nakhjavan-Shahraki, M. Yousefifard, N. Ataei et al. // *BMC Nephrol*. — 2017. — 18. — 120. Published online 2017, Apr 3. — doi: 10.1186/s12882-017-0539-0.

31. Pottel H. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C / H. Pottel, P. Delanaye, E. Schaeffner et al. // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2017. — Vol. 32(3). — P. 497–507.

32. Roos J.F. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis / J.F. Roos, J. Doust, S.E. Tett, C.M.J. Kirkpatrick // *Clinical Biochemistry*. — 2007. — Vol. 40(5–6). — P. 383–391.

33. Sharma S. The association between creatinine versus cystatin C-based eGFR and cardiovascular risk in children with chronic kidney disease using a modified PDAY risk score / S. Sharma, M.R. Denburg, S.L. Furth // *Pediatric Nephrology*. — 2017. — Vol. 32(8). — P. 1457–1463.

34. Sherief L.M. Screening of renal dysfunction among Burkitt lymphoma survivors by novel markers / L.M. Sherief, D.M. Youssef, H.S. Sherbiny et al. // *Hematology*. — 2017. — Vol. 22(5). — P. 265–273.

35. Shlipak M.G. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice / M.G. Shlipak, M.D. Mattes, C.A. Peralta // *Am. J. Kidney Dis*. — 2013. — Vol. 62. — P. 595–603.

36. Treiber M. A new serum cystatin C formula for estimating glomerular filtration rate in newborns / M. Treiber, B. Pečovnik Balon, M. Gorenjak // *Pediatric Nephrology*. — 2015. — Vol. 30(8). — P. 1297–1305.

37. Westland R. Precision of estimating equations for GFR in children with a solitary functioning kidney: the KIMONO study / R. Westland, Y. Abraham, A. Bökenkamp et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. — 2013. — Vol. 8(5). — P. 764–772. — doi: 10.2215/CJN.07870812. — Epub 2013, Jan 31.

Надійшла 18.08.2017

Надійшла у виправленому вигляді 17.10.2017

Прийнята до друку 18.10.2017 ■

Кушниренко С.В.¹, Мордовец Е.М.², Тихоненко Н.А.², Маркотенко О.О.²

¹Національна медичинська академія последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Киевская городская детская клиническая больница № 1, г. Киев, Украина

Цистатин С и хроническая болезнь почек у детей

Резюме. Актуальность. Определение диагностически значимых величин сывороточной концентрации цистатина С с расчетом скорости клубочковой фильтрации дает клиницистам преимущество в четком разграничении стадий хронической болезни почек у детей и понимание необходимости более широкого использования одного из важнейших диагностических тестов в практике детского нефролога и педиатра. **Цель исследования:** определение диагностически значимых величин сывороточной концентрации цистатина С с расчетом скорости клубочковой фильтрации для разграничения I–III ст. хронической болезни почек. **Материалы и методы.** У 119 детей в возрасте от 2 до 17 лет ($7,3 \pm 0,3$ года) определяли диагностически значимые величины сывороточного уровня цистатина С для разграничения I–III ст. хронической болезни почек, осуществляли расчет скорости клубочковой фильтрации на основании сывороточной концентрации цистатина С, используя уравнения F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — NKF. **Результаты.** У детей с хронической болезнью почек I ст. сывороточная концентрация цистатина С составила $0,77 \pm 0,01$ мг/л, что достоверно ниже соответствующих показателей у пациентов с хронической болезнью почек II ст. ($1,00 \pm 0,01$ мг/л) и III ст. ($1,58 \pm 0,06$ мг/л) ($p < 0,05$). Среднее значение концентрации цистатина С в сыворотке крови $0,77 \pm 0,01$ мг/л у пациентов с хронической болезнью почек I ст. соответствовало расчетной скорости клубочковой фильтрации на основе цистатина С $100,2 \pm 1,6$ мл/мин/1,73 м², определенной по уравнению F.J. Hoek, $103,6 \pm 1,9$ мл/мин/1,73 м² — по

уравнению M. Zappitelli и $90,4 \pm 1,3$ мл/мин/1,73 м² — по Pediatric GFR Calculator — NKF. Среднее значение концентрации цистатина С в сыворотке крови $1,00 \pm 0,01$ мг/л у пациентов с хронической болезнью почек II ст. соответствовало расчетной скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С $77,50 \pm 0,87$ мл/мин/1,73 м² по уравнению F.J. Hoek, $77,60 \pm 0,97$ мл/мин/1,73 м² — по уравнению M. Zappitelli и $71,9 \pm 0,7$ мл/мин/1,73 м² — по Pediatric GFR Calculator — NKF. Средние значения расчетной скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С, рассчитанной по Pediatric GFR Calculator — NKF, достоверно отличались от результатов двух предыдущих уравнений ($p < 0,05$). Значения концентрации цистатина С в сыворотке крови $1,58 \pm 0,06$ мг/л, полученные у пациентов с хронической болезнью почек III ст., соответствовали практически одинаковой расчетной скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С, определенной по трем разным уравнениям. **Выводы.** Полученные данные и результаты ряда исследований подтверждают, что у детей цистатин С лучше коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации, чем сывороточный креатинин. Определены диагностически значимые величины для разграничения хронической болезни почек I–III ст. Оценена информативность использования уравнений для расчета скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С (F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — NKF).

Ключевые слова: цистатин С; хроническая болезнь почек; дети

S.V. Kushnirenko¹, Ye.M. Mordovets², N.A. Tihonenko², O.O. Markotenko²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Children's Clinical Hospital N 1, Kyiv, Ukraine

Cystatin C and chronic kidney disease in children

Abstract. Background. Determination of diagnostically significant values of serum concentration of cystatin C in combination with the estimated glomerular filtration rate (GFR) gives clinicians an advantage in clearly differentiation of chronic kidney disease stages in children and understanding the need for wider use of one of the most important diagnostic tests in the practice of a pediatric nephrologist and pediatrician. The aim of the study was to determine the diagnostic values of the serum concentration of cystatin C with the calculated glomerular filtration rate for the differentiation of the stage I–III chronic kidney disease. **Materials and methods.** In 119 children aged 2 to 17 years (7.3 ± 0.3 years), diagnostically significant values of serum cystatin C were determined to distinguish stage I–III chronic kidney disease, glomerular filtration rate was calculated based on the serum concentration of cystatin C using the equations of F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — The National Kidney Foundation (NKF). **Results.** In children with stage I chronic kidney disease, serum concentration of cystatin C was 0.77 ± 0.01 mg/l, which is significantly lower than the corresponding values in patients with chronic kidney disease stage II (1.00 ± 0.01 mg/l) and stage III (1.58 ± 0.06 mg/l) ($p < 0.05$). The mean value of the concentration of cystatin C in the blood serum (0.77 ± 0.01 mg/l) in patients with stage I chronic kidney disease corresponded to the calculated glomerular filtration rate on the basis of cystatin C: 100.2 ± 1.6 ml/min/1.73 m² determined according to the equation

of F.J. Hoek, 103.6 ± 1.9 ml/min/1.73 m² — according to the equation of M. Zappitelli and 90.4 ± 1.3 ml/min/1.73 m² by the Pediatric GFR Calculator — NKF. The average value of cystatin C in the blood serum (1.00 ± 0.01 mg/l) in patients with stage II chronic kidney disease corresponded to the calculated glomerular filtration rate on the basis of cystatin C: 77.50 ± 0.87 ml/min/1.73 m² according to the equation of F.J. Hoek, 77.60 ± 0.97 ml/min/1.73 m² according to the equation of M. Zappitelli and 71.9 ± 0.7 ml/min/1.73 m² by the Pediatric GFR Calculator–NKF. The average values of the estimated glomerular filtration rate based on cystatin C calculated by Pediatric GFR Calculator — NKF significantly differed from the results of the two previous equations ($p < 0.05$). Values of cystatin C in the blood serum (1.58 ± 0.06 mg/l) obtained in patients with stage III chronic kidney disease corresponded to almost identical estimated glomerular filtration rate on the basis of cystatin C determined from three different equations. **Conclusions.** The data obtained and the results of several studies confirm that in children, cystatin C better correlates with the glomerular filtration rate than serum creatinine. Diagnostically significant values for the differentiation of stage I–III chronic kidney disease are determined. The informative value of the equations for calculating the glomerular filtration rate on the basis of cystatin C was evaluated (F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — NKF).

Keywords: cystatin C; chronic kidney disease; children

Зограб'ян Р.О., Шелест В.В., Кубашко А.В.

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

Визначення рівня субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові для діагностики хронічної реакції відторгнення ниркових алотрансплантатів

Резюме. Актуальність. Однією з основних причин втрат ниркових алотрансплантатів (НАТ) у віддалені строки після трансплантації є прогресуюча хронічна дисфункція ниркового алотрансплантата (ХДНА), причиною розвитку якої в 20–60 % випадків є хронічне відторгнення (ХВ). Діагностика причин дисфункції трансплантата базується на морфологічному дослідженні, яке через інвазивність має ряд недоліків. Тому великий інтерес являє пошук неінвазивних методів діагностики стану НАТ, зокрема, дослідження клітинної ланки імунної відповіді. **Мета.** Дослідження відносної кількості субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові та їх співвідношення в реципієнтів у віддаленому періоді після трансплантації нирки, оцінювання інформативності цих показників для діагностики ХВ НАТ. **Матеріали та методи.** Досліджено рівні субпопуляцій лімфоцитів (Т-клітини, Т-хелпери, Т-цитотоксичні, Т-активовані, Т-NK-клітини, В-клітини, NK-клітини) у 43 реципієнтів НАТ залежно від перебігу віддаленого післяопераційного періоду та стану алотрансплантата через 1–9 років після алотрансплантації нирки, які були розподілені згідно з морфологічною верифікацією діагнозу на дві групи. Група 1 — 23 хворі із задовільною функцією НАТ без ознак відторгнення; група 2 — 20 хворих із ХДНА, обумовленою хронічною реакцією відторгнення (ХРВ) за даними пункційної біопсії. До контрольної групи увійшли 23 здорові донори, чий показник становили референтний коридор. **Результати.** Дані аналізу показали підвищення середніх рівнів Т-активованих лімфоцитів у групах 1 та 2 щодо контрольної ($8,9 \pm 2,0$; $8,4 \pm 2,4$; $6,8 \pm 2,1$ відповідно). Також виявлено зниження середніх показників рівнів Т-NK-клітин ($2,4 \pm 2,0$) та В-клітин ($9,6 \pm 2,0$) у групі 2 щодо показників групи 1 ($5,6 \pm 1,8$ та $12,4 \pm 2,4$ відповідно). Аналіз індексів співвідношення між окремими субпопуляційними одиницями лімфоцитів показав статистично вірогідну значущість різниці між індексом Т-клітини/Т-NK-клітини ($22,53$ vs $46,89$ в групах 1 та 2 відповідно; $p < 0,05$) та індексом Т-активовані/В-клітини ($1,14$ vs $4,17$ в групах 1 та 2 відповідно; $p < 0,05$). При цьому чутливість індексу Т-клітини/Т-NK-клітини становила 70 %, специфічність — 60 %. Чутливість індексу Т-активовані/В-клітини дорівнювала 55 %, специфічність — 50 %. **Висновки.** Зниження рівня Т-NK-клітин ближче до нижнього порогового значення референтного коридора і, відповідно, співвідношення Т-клітини/Т-NK-клітини в межах $44,49$ – $49,29$ ($46,89 \pm 2,40$) у віддаленому післятрансплантаційному періоді може бути додатковою ознакою ХРВ як причини прогресуючої дисфункції НАТ.

Ключові слова: нирковий алотрансплантат; субпопуляції лімфоцитів; хронічна реакція відторгнення

Вступ

У наш час операція алотрансплантації нирки (АТН) стала методом вибору в лікуванні хворих на термінальну ниркову недостатність. Сучасні схеми імуносупресивної терапії дозволяють досягти

високого рівня річного виживання ниркових алотрансплантатів (НАТ). Проте протягом років після операції відбувається кумулятивне ушкодження алотрансплантата внаслідок імунних і неімунних механізмів, що призводить до порушення його функції.

Основними причинами втрат НАТ у віддалені строки після трансплантації є смерть реципієнта з функціонуючим трансплантатом і прогресуюча хронічна дисфункція ниркового алотрансплантата (ХДНА) з виходом у термінальну хронічну ниркову недостатність. Остання є наслідком широкого спектра патологічних процесів, різних за своєю природою, що потребують різних, під час протилежних підходів до лікування [1–5]. Серед таких патологій найбільш поширеними є хронічне відторгнення, асоційована з нефротоксичністю інгібіторів кальциневрину нефропатія, рекурентний та *de novo* гломерулонефрит трансплантата, вірусні та бактеріальні запальні процеси, викликаний неспецифічними неімунними факторами нефросклероз [6, 8–11]. Варто зауважити, що серед усієї кількості причин розвитку ХДНА хронічне відторгнення становить 20–60 % [9–12].

Реакція відторгнення трансплантата відбувається за участі Т-лімфоцитів, специфічних до антигенів донора, — лімфоцитів CD8 та CD4, які беруть участь в алергічних реакціях уповільненого типу. Однак при дослідженні біоптатів НАТ в інфільтраті виявляють також велику кількість В-лімфоцитів, плазматичних клітин, НК-лімфоцитів та ін. [13–15].

Переважає механізм імунної відповіді (клітинний або гуморальний) і ступінь ушкодження трансплантата визначаються генетичними відмінностями донора та реципієнта, а також сенсibiliзацією.

Деякі автори оцінюють активність відторгнення трансплантата за динамікою вмісту Т-хелперів і Т-супресорів (або Т-цитотоксичних лімфоцитів) у крові. В реакції відторгнення відіграють роль і медіатори клітинного імунітету — цитокіни. Зокрема, інтерлейкін-2 (ІЛ-2) (головний фактор росту Т-лімфоцитів, що стимулює проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів) виробляється основним типом Т-хелперів — Th1, а тип Th2 виробляє фактор росту В-лімфоцитів (ІЛ-4) [14–16].

Точна діагностика причин дисфункції трансплантата дозволяє своєчасно вжити відповідних заходів і таким чином подовжити строк його функціонування.

Золотим стандартом діагностики стану НАТ як у ранньому, так і у віддаленому післятрансплантаційному періоді є морфологічне дослідження — прижиттєва пункційна біопсія трансплантата. Однак цей метод має й свої недоліки, а саме небезпеку кровотечі, формування внутрішньониркових артеріовенозних шунтів та інші. Тому неабиякий інтерес являє пошук інших, неінвазивних, методів діагностики стану НАТ [17–19].

З огляду на вищезазначене, цікавим уявляється дослідження клітинної ланки імунної відповіді в реципієнтів НАТ у віддаленому післяопераційному періоді, зокрема, показників рівнів субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові.

Мета дослідження — визначення рівнів субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові та їх спів-

відношення у реципієнтів НАТ при хронічному відторгненні трансплантата та можливість застосування цих показників для неінвазивної діагностики даної патології у віддаленому післяопераційному періоді.

Матеріали та методи

У 43 реципієнтів із НАТ, що функціонували понад рік, досліджували рівні субпопуляцій лімфоцитів (Т-клітини (CD3⁺, CD19⁻), Т-хелпери (CD3⁺, CD4⁺), Т-цитотоксичні (CD3⁺, CD8⁺), Т-активовані (CD3⁺, HLA-DR⁺), Т-НК клітини (CD3⁺, CD16⁺/56⁺), В-клітини (CD3⁻, CD19⁺, HLA-DR⁺), НК-клітини (CD3⁻, CD16⁺/56⁺). Діагностика стану НАТ проводилась на підставі даних клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, результатів пункційної біопсії.

Рівень субпопуляцій лімфоцитів визначався в сироватках крові на проточному цитофлуориметрі Beckman Coulter: Cytomics FC 500 (США).

Досліджено особливості клітинної ланки імунітету залежно від перебігу віддаленого післяопераційного періоду та стану алотрансплантата у 43 реципієнтів НАТ через 1–9 років після АТН, які були розподілені згідно з морфологічною верифікацією діагнозу на дві групи. У групу 1 увійшли 23 хворі із задовільною функцією НАТ без ознак відторгнення; у групу 2 — 20 хворих із ХДНА, обумовленою хронічною реакцією відторгнення (ХРВ) за даними пункційної біопсії. Контрольну групу становили 23 здорові донори, чий показники становили референтний коридор. У кожній з груп досліджено відносні рівні субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові, виведено їх середні показники, розраховано індекси співвідношення між окремими субпопуляційними одиницями. Проведено статистичну обробку отриманих даних за допомогою програмного продукту Statistica 10.

Результати та обговорення

Аналіз показників рівнів субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові у реципієнтів НАТ у групах 1 та 2 показав, що всі середні значення рівнів субпопуляційних одиниць не відрізнялися від контрольної, окрім рівнів Т-активованих (CD3⁺, HLA-DR⁺) лімфоцитів, які були вірогідно вище в обох групах. Також виявлено зниження середніх показників рівнів Т-НК-клітин (CD3⁺, CD16⁺/56⁺) та В-клітин (CD3⁻, CD19⁺, HLA-DR⁺) в групі 2 щодо показників групи 1. Дані наведені в табл. 1 і на рис. 1.

Природні кілерні Т-клітини становлять мінорну субпопуляцію лімфоцитів, що експресують одночасно і маркери Т-лімфоцитів, зокрема молекулу CD3, і антигени природних кілерів, такі як CD16 і CD56. У літературі їх позначають аббревіатурою НК-Т (natural killer T-cell). У людей НК-Т-клітини становлять 0–6 % популяції лімфоцитів крові. Незважаючи на малу кількість, ці клітини виконують

важливі імунорегуляторні функції, тому зниження їх рівня може мати суттєві клінічні наслідки, призводячи до розвитку інфекційних, аутоімунних, алергічних, імунозапальних і онкологічних уражень. Разом із природними кілерами і так званіми природженими лімфоїдними клітинами НК-Т-лімфоцити зараховують до лімфоцитарного компартменту природженого імунітету людини, хоча при детальнішому аналізі видається очевидним, що ці клітини займають проміжне положення між системами природженого й адаптивного захисту. НК-Т-клітини мають деяку подібність до природних кілерів, однак відрізняються від останніх за способом розпізнавання антигенів і виконанням переважно імунорегуляторних, а не цитотоксичних функцій [20–23].

НК-Т-клітини експресують інваріантний α/β Т-клітинний антигенрозпізнавальний рецептор ($\alpha\beta$ iTCR), що ідентифікує фрагменти патогенів у комплексі з неklasичними антигенами гістосумісності, зокрема молекулою CD1d [24].

Ці лімфоцити можуть синтезувати і секретувати цитокіни як Th₁-, так і Th₂-профілю [24], завдяки чому виконують важливі регуляторні функції, зазвичай обмежуючи інтенсивність запалення та імунної відповіді для уникнення гіперергічних реакцій. A. Goubier і співавт. [25] виявили, що природні кілерні Т-клітини здатні інгібувати розвиток контактного алергічного дерматиту навіть без участі регуляторних Т-лімфоцитів, що експресують молекулу Foxp3, а дефіцит цих клітин призводить до посилення алергічного запалення у шкірі. Як встановили J.Q. Yang і співавт. [26], НК-Т-клітини здатні супресувати продукцію антитіл автореактивними В-лімфоцитами через контактний і CD1d-залежний шляхи, водночас посилюючи загальну продукцію IgG та експресію активаційних маркерів на В-клітинах.

Клінічна картина зниження рівня НК-Т-клітин безпосередньо визначається функціями, що виконують ці лімфоцити в організмі людини. У цих пацієнтів розвиваються аутоімунні, алергічні, імунозапальні ускладнення та синдром пухлинного росту [27].

Аналіз індексів співвідношення між окремими субпопуляційними одиницями лімфоцитів пока-

зав статистично вірогідну значущість різниці між індексом Т-клітини/Т-НК-клітини (22,53 vs 46,89 в групах 1 та 2 відповідно; $p < 0,05$) та індексом Т-активовані/В-клітини (1,14 vs 4,17 групах в 1 та 2 відповідно; $p < 0,05$). При цьому чутливість індексу Т-клітини/Т-НК-клітини становила 70 %, специфічність — 60 %. Чутливість індексу Т-активовані/В-клітини дорівнювала 55 %, специфічність — 50 %. Дані наведені в табл. 2 та на рис. 2.

Аналіз показав, що індекс співвідношення між рівнем Т-клітин (CD3⁺, CD19⁻) та Т-НК-клітин

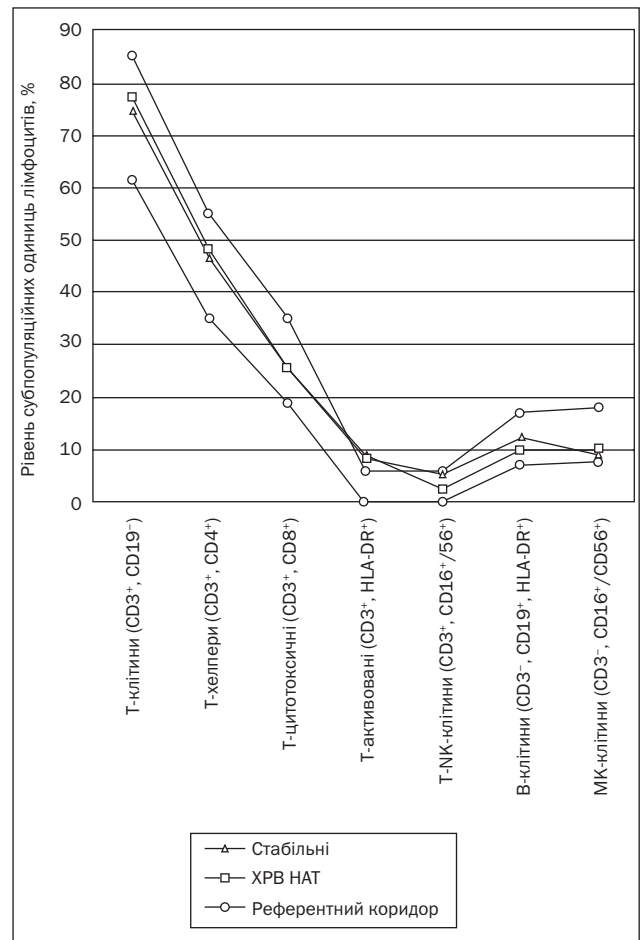


Рисунок 1. Середні значення рівнів субпопуляційних одиниць периферичної крові в обох групах реципієнтів НАТ та їх відношення до референтного коридору значень

Таблиця 1. Середні значення субпопуляційних одиниць лімфоцитів периферичної крові в обох групах реципієнтів НАТ

| Субпопуляційні одиниці | Група 1, n = 23 | Група 2, n = 20 | Група 3 (контрольна), n = 23 |
|---|-----------------|-----------------|------------------------------|
| Т-клітини (CD3 ⁺ , CD19 ⁻) | 74,8 ± 2,1 | 76,8 ± 2,0 | 76,4 ± 1,9 |
| Т-хелпери (CD3 ⁺ , CD4 ⁺) | 46,5 ± 1,8 | 48,3 ± 1,6 | 42,4 ± 1,6 |
| Т-цитотоксичні (CD3 ⁺ , CD8 ⁺) | 25,4 ± 1,5 | 25,5 ± 1,7 | 29,8 ± 1,6 |
| Т-активовані (CD3 ⁺ , HLA-DR ⁺) | 8,9 ± 2,0 | 8,4 ± 2,4 | 6,8 ± 2,1 |
| Т-НК-клітини (CD3 ⁺ , CD16 ⁺ /56 ⁺) | 5,6 ± 1,8 | 2,4 ± 2,0 | 9,3 ± 1,7 |
| В-клітини (CD3 ⁻ , CD19 ⁺ , HLA-DR ⁺) | 12,4 ± 2,4 | 9,6 ± 2,0 | 9,1 ± 2,0 |
| МК-клітини (CD3 ⁻ , CD16 ⁺ /CD56 ⁺) | 9,1 ± 2,2 | 10,4 ± 1,8 | 11,4 ± 1,8 |

Таблиця 2. Індеси співвідношення між окремими субпопуляційними одиницями лімфоцитів периферичної крові в обох групах реципієнтів НАТ і у здорових донорів

| Індекс співвідношення | Група 1, n = 23 | Група 2, n = 20 | Група 3 (контрольна), n = 23 | Стосовно груп 1, 2, p |
|--------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-----------------------|
| Т-клітини/Т-хелпери | 1,67 ± 0,80 | 1,65 ± 1,20 | 1,71 ± 0,90 | > 0,05 |
| Т-клітини/В-клітини | 8,3 ± 1,6 | 10,92 ± 1,80 | 7,26 ± 1,60 | > 0,05 |
| Т-хелпери/В-клітини | 5,12 ± 2,80 | 7,26 ± 2,50 | 4,12 ± 2,40 | > 0,05 |
| Т-хелпери/Т-супресори | 2,01 ± 2,50 | 2,07 ± 2,10 | 2,15 ± 2,00 | > 0,05 |
| Т-клітини/Т-активовані | 15,92 ± 3,10 | 13,95 ± 2,90 | 6,36 ± 2,70 | > 0,05 |
| Т-клітини/Т-цитотоксичні | 3,12 ± 2,10 | 3,19 ± 1,80 | 3,62 ± 1,80 | > 0,05 |
| Т-клітини/Т-NK-клітини | 22,53 ± 2,00 | 46,89 ± 2,40 | 10,16 ± 2,20 | < 0,05 |
| Т-клітини/NK-клітини | 14,54 ± 1,40 | 19,28 ± 1,50 | 7,23 ± 1,60 | > 0,05 |
| Т-NK-клітини/NK-клітини | 0,82 ± 2,50 | 1,13 ± 2,50 | 0,87 ± 2,10 | > 0,05 |
| Т-активовані/В-клітини | 1,14 ± 2,80 | 4,17 ± 2,30 | 1,77 ± 2,30 | < 0,05 |

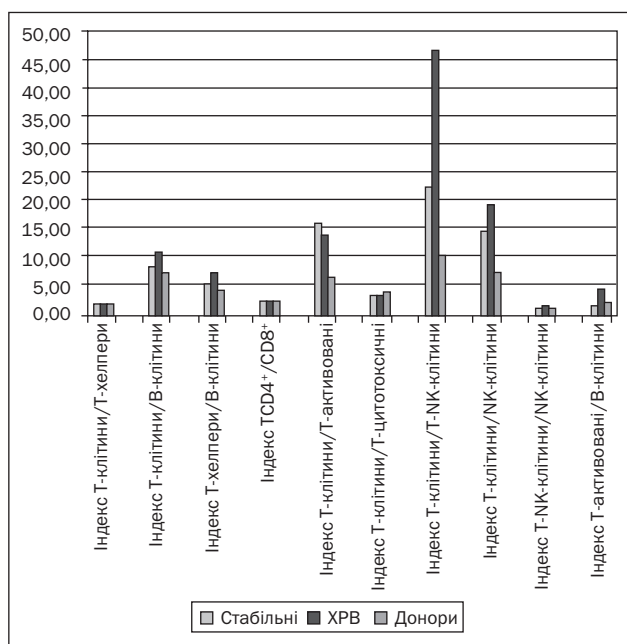


Рисунок 2. Індеси співвідношення між окремими субпопуляційними одиницями лімфоцитів периферичної крові в обох групах реципієнтів НАТ та у здорових донорів

(CD3⁺, CD16⁺/56⁺) є більш презентативним для уявлення про перебіг пізнього післятрансплантаційного періоду та може бути застосованим для неінвазивної діагностики хронічної реакції відторгнення НАТ.

Висновки

Отримані дані дозволяють вважати, що визначення рівня субпопуляційних одиниць лімфоцитів: Т-клітин (CD3⁺, CD19⁻) і Т-NK-клітин (CD3⁺, CD16⁺/56⁺) та їх співвідношення є інформативним для оцінки стану НАТ у віддаленому післятрансплантаційному періоді.

Зниження рівня Т-NK-клітин (CD3⁺, CD16⁺/56⁺) ближче до нижнього порогового значення референтного коридору і, відповідно, співвідношення Т-клітини/Т-NK-клітини в межах 44,49–49,29

(46,89 ± 2,40) у віддаленому післятрансплантаційному періоді може бути додатковою ознакою хронічної реакції відторгнення як причини прогресуючої дисфункції НАТ.

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

Рецензенти: академік НАМН України, членкор. НАН України проф. О.С. Никоненко, проф. В.Є. Дрянська.

Список літератури

- Horvath P., Capobianco I., Rolinger J., Königsrainer A., Nadalin S., Königsrainer I. *Kidney graft salvage strategies for vascular complications during kidney transplantation: a single-center experience* // *Transplant. Proc.* 2017; 49(6): 1331-1335. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.02.057.
- Delgado J.F., Serrano M., Morán L. et al. *Early mortality after heart transplantation related to IgA anti-β2-glycoprotein I antibodies* // *Heart. Lung. Transplant.* 2017; pii: S1053-2498(17) 31797-7. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.016.
- Mohan M., Buros A., Mathur P. et al. *Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease* // *Am. J. Hematol.* 2017; 92(8): 739-745. doi: 10.1002/ajh.24756.
- Kır O., Zeytinoglu A., Arda B. et al. *Impact of prophylaxis vs pre-emptive approach for cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients* // *Transplant. Proc.* 2017; 49(3): 537-540. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.027.
- Almardini R.I., Salita G.M., Farah M.Q., Katatbeh I.A., Al-Rabadi K. *Renal impairment and complication after kidney transplant at Queen Rania Abdulla children's hospital* // *Exp. Clin. Transplant.* 2017; 15(Suppl 1): 99-103.
- Chinnakotla S., Verghese P., Chavers B. et al. *Outcomes and risk factors for graft loss: lessons learned from 1,056 pediatric kidney transplants at the University of Minnesota* // *J. Am. Coll. Surg.* 2017; 224(4): 473-486. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.027.
- Ayar Y., Ersoy A., Ocakoglu G. et al. *risk factors affecting graft and patient survivals after transplantation from deceased*

donors in a developing country: a single-center experience // *Transplant. Proc.* 2017; 49(2): 270-277. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.12.009.

8. de Castro Rodrigues Ferreira F., Cristelli M.P., Paula M.I. et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center // *J. Nephrol.* 2017; 30(4): 601-606. doi: 10.1007/s40620-017-0379-9.

9. Patel M.H., Patel R.D., Vanikar A.V. et al. Invasive fungal infections in renal transplant patients: a single center study // *Ren. Fail.* 2017; 39(1): 294-298. doi: 10.1080/0886022X.2016.1268537.

10. Kamel M., Kadian M., Srinivas T., Taber D., Posadas Salas M.A. Tacrolimus confers lower acute rejection rates and better renal allograft survival compared to cyclosporine // *World. J. Transplant.* 2016; 6(4): 697-702. doi: 10.5500/wjt.v6.i4.697.

11. Brakemeier S., Dürr M., Bachmann F., Schmidt D., Gaedeke J., Budde K. Risk evaluation and outcome of pneumocystis jirovecii pneumonia in kidney transplant patients // *Transplant. Proc.* 2016; 48(9): 2924-2930. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.05.017.

12. Ban T.H., Yu J.H., Chung B.H. et al. Clinical outcome of rituximab and intravenous immunoglobulin combination therapy in kidney transplant recipients with chronic active antibody-mediated rejection // *Ann. Transplant.* 2017; 22: 468-474.

13. Abu Jawdeh B.G., Govil A. Acute kidney injury in transplant setting: differential diagnosis and impact on health and health care // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2017; 24(4): 228-232. doi: 10.1053/j.ackd.2017.05.005.

14. Yan Q., Luo H., Wang B. et al. Correlation between PKB/Akt, GSK-3 β expression and tubular epithelial-mesenchymal transition in renal allografts with chronic active antibody-mediated rejection // *Exp. Ther. Med.* 2017; 13(5): 2217-2224. doi: 10.3892/etm.2017.4261.

15. Garces J.C., Giusti S., Staffeld-Coit C. et al. Antibody-mediated rejection: a review. *Spring.* 2017; 17(1): 46-55.

16. Winterberg P.D., Ford M.L. The effect of chronic kidney disease on T cell alloimmunity // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2017; 22(1): 22-28. doi: 10.1097/MOT.0000000000000375.

17. Park E.S., Ahn S.S., Jung S.M., Song J.J., Park Y.B., Lee S.W. Renal outcome after kidney transplantation in Korean patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2017; 961203317725591. doi: 10.1177/0961203317725591.

18. Parajuli S., Reville P.K., Ellis T.M., Djamali A., Mandelbrot D.A. Utility of protocol kidney biopsies for de novo donor specific antibodies // *Am. J. Transplant.* 2017. doi: 10.1111/ajt.14466.

19. Angeletti A., Cravedi P. Looking into the graft without a biopsy: biomarkers of acute rejection in renal transplantation // *Contrib. Nephrol.* 2017; 190: 181-193. doi: 10.1159/000468967.

20. Ghinnagow R., Cruz L.J., Macho-Fernandez E., Favveuw C., Trottein F. Enhancement of adjuvant functions of natural killer T cells using nanovector delivery systems: application in anticancer immune therapy // *Front. Immunol.* 2017; 8: 879. doi: 10.3389/fimmu.2017.00879.

21. Duvall M.G., Barnig C., Cernadas M. et al. Natural killer cell-mediated inflammation resolution is disabled in severe asthma // *Sci Immunol.* 2017; 2(9). pii: eaam5446. doi: 10.1126/sciimmunol.aam5446.

22. Ribatti D. Historical overview on the morphological characterization of large granular lymphocytes/natural killer cells // *Immunol. Lett.* 2017; 190: 58-63. doi: 10.1016/j.imlet.2017.07.014.

23. Klatka J., Grywalska E., Hymos A. et al. Cyclooxygenase-2 inhibition enhances proliferation of NKT cells derived from patients with laryngeal cancer // *Anticancer. Res.* 2017; 37(8): 4059-4066.

24. Batista V.G., Moreira-Teixeira L., Leite-de-Moraes M.C., Benard G. Analysis of invariant natural killer T cells in human paracoccidiodomycosis // *Mycopathologia.* 2011; 172(5): 357-63. doi: 10.1007/s11046-011-9451-5.

25. Goubier A., Vocanson M., Macari C. et al. Invariant NKT cells suppress CD8(+) T-cell-mediated allergic contact dermatitis independently of regulatory CD4(+) T cells // *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133(4): 980-7. doi: 10.1038/jid.2012.404.

26. Zhang G., Nie H., Yang J. et al. Sulfatide-activated type II NKT cells prevent allergic airway inflammation by inhibiting type I NKT cell function in a mouse model of asthma // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2011; 301(6): L975-84. doi: 10.1152/ajplung.00114.2011.

27. Berzins S.P., Smyth M.J., Baxter A.G. Presumed guilty: natural killer T cell defects and human disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11(2): 131-42. doi: 10.1038/nri2904.

Отримано 20.09.2017

Прийнято до друку 26.09.2017 ■

Зограб'ян Р.О., Шелест В.В., Кубашко А.В.

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

Определение уровня субпопуляций лимфоцитов периферической крови для диагностики хронической реакции отторжения почечных аллотрансплантатов

Резюме. Актуальность. Одной из основных причин потерь почечных аллотрансплантатов (ПАТ) в отдаленные сроки после трансплантации является прогрессирующая хроническая дисфункция почечного аллотрансплантата (ХДПА), причиной развития которой в 20–60 % случаев является хроническое отторжение (ХО). Диагностика причин дисфункции трансплантата базируется на морфологическом исследовании, который вследствие инвазивности имеет ряд недостатков. Поэтому большой интерес представляет поиск неинвазивных методов диагностики со-

стояния ПАТ, в частности, исследование клеточного звена иммунного ответа. **Цель.** Исследование относительного количества субпопуляций лимфоцитов периферической крови и их соотношения у реципиентов в отдаленном периоде после трансплантации почки, оценивание информативности этих показателей для диагностики ХО ПАТ. **Материалы и методы.** Исследованы уровни субпопуляций лимфоцитов (Т-клетки, Т-хелперы, Т-цитотоксические Т-активированы, Т-НК-клетки, В-клетки, НК-клетки) у 43 реципиентов ПАТ в зависимости от течения отдаленно-

го послеоперационного периода и состояния аллотрансплантата через 1–9 лет после аллотрансплантации почки (АТП), которые были распределены согласно морфологической верификации диагноза на две группы. Группа 1 — 23 больных с удовлетворительной функцией ПАТ без признаков отторжения; группа 2 — 20 больных с ХДПА, обусловленной хронической реакцией отторжения (ХРО) по данным пункционной биопсии. Контрольную группу составили 23 здоровых донора, чьи показатели составили референтный коридор. **Результаты.** Данные анализа показали повышение средних уровней Т-активированных лимфоцитов в группах 1 и 2 относительно контрольной ($8,9 \pm 2,0$; $8,4 \pm 2,4$; $6,8 \pm 2,1$ соответственно). Также выявлено снижение средних показателей уровней Т-НК-клеток ($2,4 \pm 2,0$) и В-клеток ($9,6 \pm 2,0$) в группе 2 относительно показателей группы 1 ($5,6 \pm 1,8$ и $12,4 \pm 2,4$ соответственно). Анализ индексов соотношения между

отдельными субпопуляционными единицами лимфоцитов показал статистически достоверную значимость разницы между индексом Т-клетки/Т-НК-клетки ($22,53$ vs $46,89$ в группах 1 и 2 соответственно; $p < 0,05$) и индексом Т-активированные/В-клетки ($1,14$ vs $4,17$ в группах 1 и 2 соответственно; $p < 0,05$). Чувствительность индекса Т-клетки/Т-НК-клетки составила 70 %, специфичность — 60 %. Чувствительность индекса Т-активированные/В-клетки составила 55 %, специфичность — 50 %. **Выводы.** Снижение уровня Т-НК-клеток ближе к нижнему пороговому значению референтного коридора и, соответственно, соотношение Т-клетки/Т-НК-клетки в пределах $44,49$ – $49,29$ ($46,89 \pm 2,40$) в отдаленном послетрансплантационном периоде может быть дополнительным признаком ХРО как причины прогрессирующей дисфункции ПАТ.

Ключевые слова: почечный аллотрансплантат; субпопуляции лимфоцитов; хроническая реакция отторжения

R.O. Zohrabyan, V.V. Shelest, A.V. Kubashko

State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Determining the level of subpopulations of peripheral blood lymphocytes for the diagnosis of chronic renal allograft rejection

Abstract. Background. One of the main causes of renal allografts (RA) failure in the long-term period after transplantation is progressive chronic allograft dysfunction (CAD), the cause of which in 20 to 60 % of cases is chronic rejection (CR). Diagnosis of the causes of graft dysfunction is based on a morphological study, which has several disadvantages through invasiveness. Therefore, of great interest is the search for non-invasive methods for diagnosing the state of RA, in particular, the study of the cellular link of the immune response. To this end, we decided to investigate the relative number of subpopulations of peripheral blood lymphocytes and their ratio in recipients in the long-term period after kidney transplantation and to assess the informative value of these parameters for the diagnosis of CR RA. **Materials and methods.** The levels of lymphocyte subpopulations (T-cells, T-helpers, T-cytotoxic, T-activated, T-NK-cells, B-cells, NK-cells) were studied in 43 RA recipients depending on the course of the long-term postoperative period and allograft state 1–9 years after transplantation, who were divided into two groups depending on the morphological verification of the diagnosis. Group 1 — 23 patients with satisfactory RA function without signs of rejection; group 2 — 20 patients with CAD caused by a CR according to a puncture biopsy. The control group consisted of 23 healthy

donors, whose parameters made up the reference corridor. **Results.** The analysis showed an increase in the average levels of T-activated lymphocytes in the groups 1 and 2 relative to the control one (8.9 ± 2.0 , 8.4 ± 2.4 , 6.8 ± 2.1 , respectively). There was also a decrease in the mean levels of T-NK cells (2.4 ± 2.0) and B-cells (9.6 ± 2.0) in group 2 as compared to indicators of group 1 (5.6 ± 1.8 and 12.4 ± 2.4 , respectively). Analysis of the correlation between specific subpopulation units of lymphocytes showed a statistically significant difference between the T-cell/T-NK-cell index (22.53 vs. 46.89 in the groups 1 and 2, respectively, $p < 0.05$) and the index of T-activated/ β -cell (1.14 vs 4.17 in the groups 1 and 2, respectively, $p < 0.05$). The sensitivity of the T-cell/T-NK-cell index was 70 %, and the specificity — 60 %. The sensitivity of the T-activated/B-cell index was 55 %, the specificity — 50 %. **Conclusions.** The decrease in the level of T-NK-cells closer to the lower threshold value of the reference corridor and, accordingly, the ratio of T-cells/T-NK-cells within 44.49 – 49.29 (46.89 ± 2.40) in the long-term post-transplant period can be an additional sign of a chronic rejection reaction as a cause of progressive renal allograft dysfunction.

Keywords: renal allograft; lymphocyte subpopulations; chronic rejection

Barbara Pyszczuk¹, Anna Ziółkowska²¹Warsaw University of Life Sciences, Warsaw, Poland²Central Clinic Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw, Diabetes Centre in Internal Diseases, Endocrinology and Diabetology Clinic, Warsaw, Poland

Main Nutritional Lithogenic Factors in Diets of Polish Patients with Kidney Stones

Abstract. Background. Nutrition is one of the most important determinants of kidney stone formation. This study was designed to evaluate lithogenic factors in diet of patients with renal calculi. **Materials and methods.** 40 stone-formers without metabolic disorders stimulating stone formation (e.g. hyperparathyroidism, primary hyperoxaluria) were invited to the study. Anthropometric measurements of nutritional status (BMI, WHR), analysis of body composition (BIA), quality and quantitative analysis of patients' eating habits (3-day food records) were conducted. **Results.** Half of patients were overweight or obese. Their diets contained high amounts of protein, fat, phosphorus, vitamin C and low amounts of fluid, calcium, magnesium, potassium, vitamin B₆. Protein consumption was positively correlated with uric acid intake in diets ($r = 0.78$), and body weight with dietary fat intake ($r = 0.58$) and uric acid intake ($r = 0.55$). **Conclusions.** Complete treatment of nephrolithiasis should include nutritional therapy. No change in customary diets of patients with renal calculi can stimulate lithogenesis process.

Keywords: kidney stones; nutrition; overweight; prevention

Introduction

Kidney stone (renal calculus, lat. nephrolithiasis, urolithiasis) is the third most frequent urinary disease. It occurs on the entire world and affects up to 5 % of the population between 30 and 50 years old which indicates that the disease is a serious social issue in industrialized countries prevalence of nephrolithiasis ranges from 1 to 10 %. Most kidney stones are composed of calcium salts (oxalate, phosphate) [1, 2]. The main causes of stone formation are genetic and environmental factors. Family history of kidney calculi enhances its incidence [3]. Some scientists called nephrolithiasis a "nutritional disease". A significant role in ethiology of the disease is a diet. Diets rich in fat (indirectly) and animal protein (directly) stimulate lithogenesis [4]. In our study we tried to find basic nutritional factors among patients with kidney stones, which may be lithogenic factors.

Materials and methods

We invited patients with kidney stones from Kolejowy Central Hospital, Baby Jesus Hospital Nephrological-Transplant Clinic and Individual Specialistic Medical Practice in Urology Clinic in Gdansk treating patients

with urinary tract diseases, including kidney stone, to take part in the study.

The exclusion criteria were hyperparathyroidism, primary hyperoxaluria or other metabolic disorders stimulating stone formation. 42 patients gave their assent to participate in the study. None of them received any specific dietary consultation before the study. Glomerular filtration rate was estimated on the basis of Levey et al. formula [5]. Body Mass Index (BMI) and Waist-Hips Ratio (WHR) were calculated as weight (kg) divided by height squared (m²) and waistline (cm) divided by hips line (m), adequately. Bioimpedance was done according to standardised procedures [6]. In this analysis we used 3-day food records and also on their basis we specified energy and other nutrients intake by means of a computer software Dietetyk, based on Polish Food Nutrition Tables [7]. The results are presented as mean \pm SD. BMI, energy, n3, n3/n6 and fibre intakes, because the lack of normal distribution is presented as the median. Since the study was conducted before 2008 the results referred to dietary guidelines for Poland of that time [8]. To describe differences between men and women we used Student's test and nonparametric Mann-Whitney

test (STATGRAPHICS Plus 4.0). To evaluate correlation simple linear regression analysis was applied.

Results

The characteristics of 42 stone formers are presented in Table 1. There was not any difference in the age of patients, but men had higher BMI and WHR. Among 28 participants with long history of nephrolithiasis (more than 3 years) occurred episodes of recurrence of kidney stones. The most common components of calculi were oxalate salts. A family history of kidney stones occurred with 24 patients. The efficiency of kidney measured by glomerular filtration rate indicated mainly not significant kidney's impairment. Only in two women kidney stones essentially damaged renal function (Table 2). Men had higher and statistically significant BMI and WHR parameters (Table 1), compared with women. The waistlines of 50 % men were more than 102 cm. Bioelectrical Impedance Analysis test was performed on 42 patients with kidney stones. Only 7 participants had normal percentage of body fat but the total body water, as an estimate of hydration level, was insufficient in 35 persons. Results of quantitative analysis menu patients with nephrolithiasis are summarized in Table 3. Dietary energy intake in group of men was significantly higher than in the group of women which resulted from high intake of protein and fat in men's diets. Men also drank more fluids on a daily basis, compared with women, but in both groups this value was lower than recommended (more than 2.5 L per day) [9]. We did not find any correlation between total fluid intake and total body water intake. Meat products eaten every day were the main source of protein in diets. We observed positive correlation between dietary total protein intake and uric acid intake as well (Fig. 1) although body weight of patients was correlated with dietary fat intake (Fig. 2) and uric acid intake (Fig. 3). Furthermore, inconsiderable correlation was found between dietary fat intake and body fat mass ($p = 0.0506$, $r = 0.51$).

Discussion

The first episode of nephrolithiasis may appear even in childhood triggered by primary hiperoxaluria [10, 11] and in our study age range of patients with kidney stones was wide (23–76 years). Recurrent renal stone disease is very frequent and occurs in about 50 % stone formers

[13]. In most participants of the study stones recurred too and the most common type was oxalate salts just like in other studies [10, 14]. A family history of kidney stones enhanced the risk of development of the disease in individuals. Curhan et al. [13] in a cohort the Health Professionals Follow-up Study of 37 999 men showed that in male stone formers a family history of nephrolithiasis was more common than in those without kidney stones. Our study indicated the same relation. Long-term stone formation with recurrences may increase the risk of chronic kidney failure leading to glomerulosclerosis and decreased glomerular filtration rate by obstruct calyces and renal pelvis [15]. Two women in this study had very low GFR, which indicated almost end-stage renal disease. Overweight and obesity may stimulate renal stones formation. Positive correlations between body weight, BMI and nephrolithiasis can be found in many studies [16, 17]. Maalouf et al. [18] and Abate et al. [19] revealed that excess percentage body fat and insulin resistance lower pH in urine enhance the risk of uric acid kidney stones. In our study most patients had quite high value of BMI, WHR (particularly men) and body fat (particularly women). Diets of patients with kidney stones supplied low intakes of fluids, fibre and high intakes of protein, fat, especially in a group of men. Diets with insufficient participation of fluid stimulate salts crystallisation in urine and stone formation [20]. In this group additional lithogenic factor was type of beverages (first of all black tea and coffee), as we mentined in Roczn PZH [21]. Excess animal protein in our study and positive correlation with dietary uric acid intake may acidify urine and cause hypercalciuria [19–22]. Giannini et al. [23] showed that 0.8 g protein/kg/day significantly reduced serum and urinary urea values, similarly like urinary calcium and oxalate. Vegetarian diets, compared to the westerntype diets, decrease the risk of uric acid crystallisation by 93 % [24]. But Massey and Kynast-Gales [25] revealed a more important relationship between protein intake than the type of protein. Positive correlation between body weight of patients with kidney stones and fat intake implies that it could be the main cause of overweight and obesity and high percentage body fat among the participants. Additionally, higher uric acid consumption among patients with higher body weight can undoubtedly stimulate stone formation. On the other hand, fibre may protect from nephrolithiasis. Hess et al. [26] proved that fibre enhances urinary citrate

Table 1. Characteristics of patients with kidney stones

| | Men, n = 24 | Women, n = 18 | p |
|----------------------------|-------------|---------------|----------|
| Age (years) | 46.7 ± 16.5 | 51.1 ± 11.8 | NS |
| WHR* | 0.95 ± 0.05 | 0.82 ± 0.04 | p < 0.05 |
| Waist | > 102 cm | > 88 cm | |
| % | 50 | 20 | |
| | Mediana | Mediana | |
| BMI (kg/m ²)** | 27.9 | 25.6 | p < 0.05 |

* — Student's t test, ** — Mann-Whitney test.

excretion which dissolves calcium oxalate salts. However, in diets of our patients this nutrient was in insufficient intake as well, which indicates low consumption of fruit and vegetables. Low potassium and magnesium intake may stimulate stone formation by reduced reabsorption of calcium in tubule and decreased concentration of natural inhibitor of crystallisation of calcium oxalate, which is magnesium. Furthermore, among other nutritional litho-

genic factors, which have been described by us in Roczn PZH [21], we can rate low diet intake of calcium, vitamin B₆ and high intake of oxalic acid, vitamin C.

Conclusions

Nutrition can stimulate lithogenesis. Patients with kidney stones should have an opportunity to talk to dietitians about their nutritional habits and receive accurate dietetic recommendations.

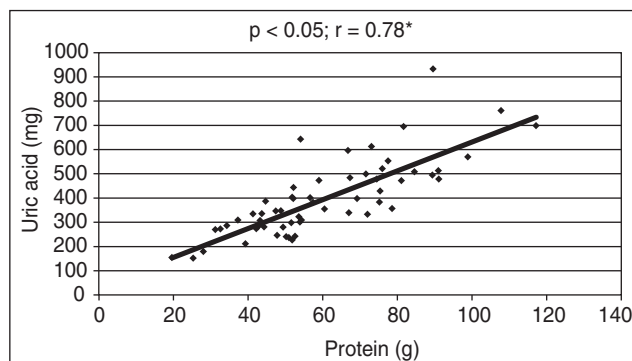


Figure 1. Correlation between total protein intake and uric acid intake in diets patients with kidney stones (* — simple linear regression analysis)

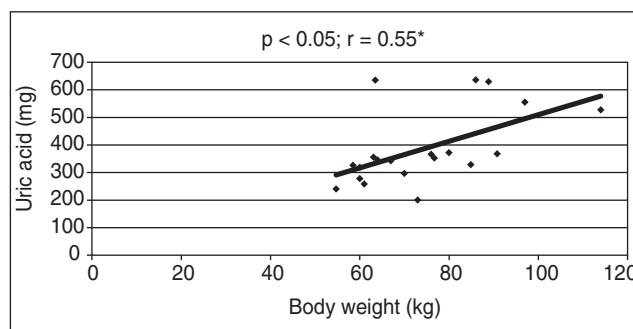


Figure 2. Correlation between body weight of patients with kidney stones and dietary uric acid intake (* — simple linear regression analysis)

Table 2. Glomerular filtration rate (GFR) of patients with kidney stones

| GFR (ml/min/1,73 m ²) | M (n = 24) | K (n = 18) |
|-----------------------------------|------------|------------|
| ≥ 90 | 9 | 5 |
| 60–89 | 9 | 8 |
| 30–59 | 4 | 3 |
| 15–29 | 2 | – |
| ≤ 15 | – | 2 |

Table 3. Energy value and nutritional components of menu patients with kidney stones

| | Men | | Women | | P |
|-----------------------------|-----------------|-------|----------------|-------|--------|
| | Mean ± SD | % RDA | Mean ± SD | % RDA | |
| Fluids* (l) | 2.4 ± 1.0 | 96 | 1.6 ± 0.7 | 64 | < 0.05 |
| Protein* (g) | 68.4 ± 21.7 | 117.8 | 51.5 ± 15.5 | 99 | < 0.05 |
| Fat* (g) | 80.5 ± 25.4 | 131 | 48.8 ± 14.2 | 105 | < 0.05 |
| SFA* (g) | 30.4 ± 11.3 | 147 | 16.9 ± 5.3 | 110 | < 0.05 |
| MUFA* (g) | 31.2 ± 10.4 | 139 | 18.5 ± 7.5 | 110 | < 0.05 |
| PUFA* (g) | 12.6 ± 8.0 | 69 | 8.6 ± 4.9 | 63 | < 0.05 |
| n6* (g) | 10.92 ± 7.50 | 89 | 7.2 ± 4.6 | 79 | < 0.05 |
| Carbohydrate (g) | 222.9 ± 95.9 | 52.2 | 200.2 ± 56.9 | 59.3 | NS |
| Potassium (mg) | 2667.1 ± 1338.4 | 76.2 | 2361.2 ± 664.9 | 67.5 | NS |
| Magnesium (mg) | 252.0 ± 135.9 | 72 | 208.4 ± 64.8 | 74 | NS |
| Uric acid (urine mg) *, *** | 452.6 ± 186.4 | – | 332.4 ± 84.9 | – | < 0.05 |
| | Mediana | | Mediana | | |
| Energy** (kcal) | 1832.5 | 62.2 | 1375 | 64 | < 0.05 |
| n3 (g) | 1.67 | 83 | 1.25 | 80 | NS |
| n6/n3 | 4.97 | – | 4.74 | – | NS |
| Fibre (g) | 15.2 | 60 | 16.9 | 67 | NS |

* — Student's t test; ** — Mann-Whitney test, *** — p < 0.05, r = 0.78, simple linear regression analysis.

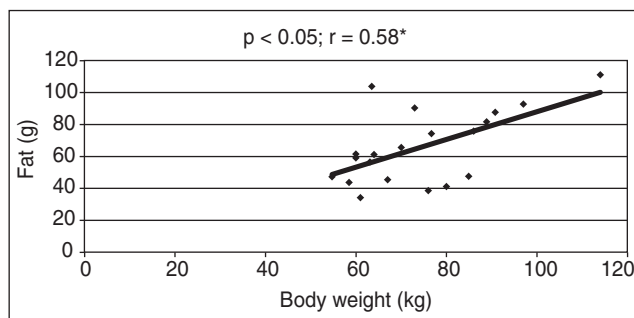


Figure 3. Correlation between body weight of patients with kidney stones and dietary fat intake (* — simple linear regression analysis)

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Reviewers: N. Zheltovska, PhD, Senior Research Fellow at the State institution “Institute of urology of the Ministry of Health of Ukraine” and Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

References

1. Pak C.Y.C. *Kidney stones* // *Lancet*. — 1998. — 351. — 1797-1801.
2. Bihl G., Meyers A. *Recurrent renal stones disease—advances in pathogenesis and clinical management* // *Lancet*. — 2001. — 358. — 651-656.
3. Roudakova K., Monga M. *The evolving epidemiology of stone disease* // *Indian J. Urol.* — 2014. — 30. — 44-8.
4. Haewook Han, Adam M. Segal, Julian L. Seifter, Johanna T. *Nutritional Management of Kidney Stones (Nephrolithiasis)* // *Clin. Nutr. Res.* — 2015. — 4. — 137-152.
5. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. *More acute method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: modification of diet in renal disease study group* // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — 130. — 461-470.
6. Oldham N. *How should BIA be performed, and how can measurement be standardized? Overview of bioelectrical impedance analyzers* // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1996. — 64. — 405-412.
7. Kunachowicz H., Nadolna I., Przygoda B. et al. *Food composition tables.* — Warsaw, 2005.
8. Ziemiański Ś. *Normy żywieniowe człowieka. Fizjologiczne podstawy.* — Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa; 2001.
9. Cheungpasitporn W., Rossetti S., Friend K., Erickson S.B., Lieske J.C. *Treatment Effect, Adherence, and Safety of High Fluid Intake for the Prevention of Incident and Recurrent Kidney Stones: a Systematic Review and Meta-Analysis* // *J. Nephrol.* — 2016. — 29. — 211-219.
10. Ramello A., Vitale C., Marangella M. *Epidemiology of nephrolithiasis* // *J. Nephrol.* — 2000. — 13(suppl. 3). — 65-70.
11. Alatab S., Pourmand G., El Howairis Mel F., Buchholz N., Najafi I., Pourmand M.R., Mashhadi R., Pourmand N. *National Profiles of Urinary Calculi: a Comparison Between Developing and Developed Worlds* // *Iran J. Kidney Dis.* — 2016. — 10. — 51-61.
12. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B. et al. *Body size and risk of kidney stones* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1998. — 9. — 1654 (abstr.).
13. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J. *Family history and risk of kidney stones* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1997. — 8. — 1568-1573.
14. Tuma J., Hess B. *Nephrolithiasis: Epidemiologie, Pathophysiologie, Vorgehen bei Nierenkolik, bildgebende Diagnostik* // *Schweiz. Med. Forum.* — 2001. — 10. — 1019-1024.
15. Vupputuri S., Soucie M., McClellan W. et al. *History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease* // *Ann. Epidemiol.* — 2003. — 14. — 222-228.
16. Siener R., Glatz S., Nicolay C. et al. *The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation* // *Obes. Res.* — 2004. — 12. — 106-113.
17. Lemann J. Jr, Pleuss J.A., Worcester E.M. et al. *Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults* // *Kidney Int.* — 1996. — 49. — 200-208.
18. Maalouf N.M., Sakhaee K., Parks J.H. et al. *Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis* // *Kidney Int.* — 2004. — 65. — 1422-1425.
19. Abate N., Chandalla M., Cabo-Chan A.V. Jr. et al. *The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance* // *Kidney Int.* — 2004. — 65. — 386-392.
20. Borghi L., Meschi T., Amato F. et al. *Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study* // *J. Urol.* — 1996. — 155(3). — 839 (abstr.).
21. Gasińska A., Gajewska D. *Tea and coffee as the main sources of oxalate in diets of patients with kidney oxalate stones* // *Roczni PZH.* — 2007. — 58(1). — 61-67.
22. Hess B., Casez J.-P., Takkinen R. et al. *Relative hypoparathyroidism and calcitriol up-regulation in hypercalciuric calcium renal stone formers—impact of nutrition* // *Am. J. Nephrol.* — 1993. — 13. — 18-26.
23. Giannini S., Nobile M., Sartori L. et al. *Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis* // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — 69. — 267-271.
24. Siener R., Hesse A. *The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation* // *Eur. J. Nutr.* — 2003. — 42(6). — 332 (abstr.).
25. Massey L.K., Kynast-Gales S.A. *Diets with either beef or plant proteins reduce risk of calcium oxalate precipitation in patients with a history of calcium kidney stones* // *J. Am. Diet Assoc.* — 2001. — 101. — 326-331.
26. Hess B., Michel R., Takkinen R. et al. *Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibre intake and low urine volume to be added to the list* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1994. — 9. — 642-649.

Received 09.10.2017

Received after review 20.10.2017

Accepted for publishing 21.10.2017 ■

Barbara Pyszczuk¹, Anna Ziółkowska²

¹Warsaw University of Life Sciences, Warsaw, Poland

²Central Clinic Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw, Diabetes Centre in Internal Diseases, Endocrinology and Diabetology Clinic, Warsaw, Poland

Основные литогенные факторы в рационе польских пациентов, страдающих от мочекаменной болезни

Резюме. Актуальность. Питание является одной из важнейших причин появления камней в почках. Это исследование было разработано для оценки литогенных факторов в рационе пациентов с нефролитиазом. **Материалы и методы.** В исследование вошли 40 пациентов с мочекаменной болезнью, не имеющих метаболических нарушений, которые приводили бы к образованию камней (таких как гиперпаратиреоз, первичная гипероксалурия). Проводились оценка антропометрических данных (индекс массы тела, соотношение окружностей талии и бедер), анализ композиционного состава тела (биоимпедансный анализ состава тела), качественный и количественный анализ пищевых привычек пациентов (3-дневная регистрация принимаемой пищи). **Результаты.**

У половины пациентов отмечались избыточный вес или ожирение. Их рацион содержал большое количество белка, жира, фосфора, витамина С и небольшое количество жидкости, кальция, магния, калия, витамина В₆. Потребление белка положительно коррелировало с потреблением мочевой кислоты ($r = 0,78$), а масса тела — с уровнем жира в рационе ($r = 0,58$) и потреблением мочевой кислоты ($r = 0,55$). **Выводы.** Полный курс лечения по поводу нефролитиаза должен включать в себя диетотерапию. Отсутствие изменений в обычном рационе пациентов с мочекаменной болезнью может стимулировать процесс литогенеза.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; питание; избыточный вес; профилактика

Barbara Pyszczuk¹, Anna Ziółkowska²

¹Warsaw University of Life Sciences, Warsaw, Poland

²Central Clinic Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw, Diabetes Centre in Internal Diseases, Endocrinology and Diabetology Clinic, Warsaw, Poland

Основні літогенні фактори в раціоні польських пацієнтів, які страждають від сечокам'яної хвороби

Резюме. Актуальність. Харчування є однією з найважливіших причин появи каменів у нирках. Це дослідження було розроблено для оцінки літогенних факторів у раціоні пацієнтів із нефролітіазом. **Матеріали і методи.** У дослідження ввійшли 40 пацієнтів із сечокам'яною хворобою, які не мали метаболічних порушень, що приводили б до утворення каменів (таких як гіперпаратиреоз, первинна гіпероксалурія). Проводились оцінка антропометричних даних (індекс маси тіла, співвідношення окружностей талії та стегон), аналіз композиційного складу тіла (біоімпедансний аналіз складу тіла), якісний і кількісний аналіз харчових звичок пацієнтів (3-денна реєстрація їжі, що приймається). **Результати.** У половини

пацієнтів відмічались надлишкова вага або ожиріння. Їх раціон містив велику кількість білка, жиру, фосфору, вітаміну С й невелику кількість рідини, кальцію, магнію, калію, вітаміну В₆. Споживання білка позитивно корелювало із споживанням сечової кислоти ($r = 0,78$), а маса тіла — із рівнем жиру в раціоні ($r = 0,58$) і споживанням сечової кислоти ($r = 0,55$). **Висновки.** Повний курс лікування із приводу нефролітіазу повинен включати діетотерапію. Відсутність змін у звичайному раціоні пацієнтів із сечокам'яною хворобою може стимулювати процес літогенезу.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба; харчування; надлишкова вага; профілактика

Керівництво клінічної практики KDIGO з оцінки та догляду за донорами живої нирки KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON THE EVALUATION AND CARE OF LIVING KIDNEY DONORS

Krista L. Lentine, MD, PhD, Bertram L. Kasiske, MD, Andrew S. Levey, MD, Patricia L. Adams, MD, Josefina Alberú, MD, Mohamed A. Bakr, MD, Lorenzo Gallon, MD, Catherine A. Garvey, RN, Sandeep Guleria, MBBS, MS, DNB, Philip Kam-Tao Li, MD, Dorry L. Segev, MD, PhD, Sandra J. Taler, MD, Kazunari Tanabe, MD, PhD, Linda Wright, MHSc, MSW, Martin G. Zeier, MD, Michael Cheung, MA, and Amit X. Garg, MD, PhD
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Living Kidney Donor Work Group.
KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors // Transplantation. — 2017. — 101(Suppl. 8S). — S1-S109

Резюме основних положень рекомендацій

Усі рекомендації не оцінюються, якщо не вказано інше.

Розділ 1. Цілі, структура Для прийняття рішень, роль та обов'язки

Цілі та принципи оцінки

1.1. Необхідно перевірити готовність кандидата добровільно стати донором нирки без стороннього тиску.

1.2. Переваги та ризики донорства нирки слід оцінювати для кожного кандидата в донори.

1.3. У разі рішення про прийняття або виключення кандидата в донори слід дотримуватися правил програми трансплантації.

1.4. Сприяння прийняттю рішення щодо кандидата бути донором має спиратись на освітні знання та консультування щодо індивідуальних ризиків та переваг, методів мінімізації ризиків та необхідності проведення подальших заходів після донорства органа.

1.5. Для прийнятого кандидата в донори повинні бути сформульовані план донорської допомоги та наступні заходи для мінімізації ризиків, пов'язаних із донорством.

1.6. Для виключеного кандидата в донори слід сформулювати план будь-якої необхідної допомоги та підтримки.

Рамки для прийняття рішень

1.7. Кандидат в донори, призначений реципієнт та програма трансплантації — всі повинні узгоджуватися з рішенням провести донорство відповідно до політики програми трансплантації та інформованої згоди.

Summary of recommendation statements

All recommendation statements are not graded unless specified otherwise.

Chapter 1. Goals of evaluation, framework

For decision-making, and roles and responsibilities

Goals and Principles of Evaluation

1.1. The donor candidate's willingness to donate a kidney voluntarily without undue pressure should be verified.

1.2. The benefits and risks of kidney donation should be assessed for each donor candidate.

1.3. The decision to accept or exclude a donor candidate should follow transplant program policies.

1.4. Donor candidate decision-making should be facilitated through education and counseling on individualized risks and benefits, methods to minimize risks, and the need for postdonation follow-up.

1.5. For an accepted donor candidate, a plan for donation care and follow-up should be formulated to minimize risks of donation.

1.6. For an excluded donor candidate, a plan for any needed care and support should be formulated.

Framework for Decision-Making

1.7. The donor candidate, the intended recipient, and the transplant program must all agree with the decision to proceed with donation in concordance with transplant program policies and informed consent.

1.8. Політика програми трансплантації повинна бути застережливою, виходячи з сучасного розуміння ризиків та переваг донорства нирки, і повинна застосовуватися до всіх кандидатів у донори наявного центру.

1.9. Кожна програма трансплантації повинна встановити політику, що описує психосоціальні критерії, прийнятні для донорства, включаючи будь-які обмеження щодо прийнятних зв'язків між кандидатом у донори та передбачуваним реципієнтом.

1.10. Усі кандидати в донори повинні оцінюватися за єдиними критеріями, незалежно від того, що донорство спрямоване на призначеного реципієнта.

1.11. Кожна програма трансплантації повинна встановити політику, що визначає медичні критерії, які є прийнятними для донорства і спрямовані, коли можливо, на чисельні порогові значення для короткотермінових та довготермінових ризиків після акту донорства, при перевищенні яких програма трансплантації не буде продовжуватися. Ризики слід виражати як абсолютні, а не відносні.

1.12. Якщо це можливо, програми трансплантації повинні надавати кожному кандидату в донори індивідуалізовану кількісну оцінку короткотермінових та довготермінових ризиків донорства, включаючи визнання пов'язаної невизначеності, у вигляді, легко зрозумілому кандидатам в донори.

1.13. Програми трансплантації повинні оцінювати ризики кандидатів у донори порівняно з визначеними порогоми для прийняття. Якщо ризик кандидата в донори після донорства перевищує прийнятний рівень ризику трансплантації, цей ризик не є прийнятним для донорства. Якщо ризик кандидата після донорства нижчий за прийнятний поріг у трансплантаційній програмі, кандидат приймає рішення про продовження або відмову від донорства.

1.14. Якщо кандидат у донори не приймається, програма трансплантації повинна пояснити причину неприйняття його кандидатури.

1.15. Програми трансплантації повинні охороняти конфіденційність кандидатів у донори щодо оцінки, включаючи всі міркування щодо рішення про донорство чи відмову від нього.

Ролі та обов'язки

1.16. Мультидисциплінарна команда, що спеціалізується на програмі трансплантації, яка має відповідні знання щодо донорства та трансплантації нирок, повинна оцінювати, доглядати та сформулювати план догляду за донорами, включаючи довгострокове спостереження.

1.17. Програми трансплантації повинні звести до мінімуму конфлікт інтересів шляхом надання принаймні одному ключовому члену команди, який не бере участь у догляді або веденні передбачуваного реципієнта, повноважень щодо оцінки кандидата в донори та сумісності органів.

1.18. Програми трансплантації повинні проводити максимально ефективну оцінку донора, задовольняючи потреби кандидатів у донори, призначених реципієнтів та програм трансплантації.

1.8. Transplant program policies must be defensible based on current understanding of the risks and benefits of kidney donation, and should apply to all donor candidates evaluated at the center.

1.9. Each transplant program should establish policies describing psychosocial criteria that are acceptable for donation, including any program constraints on acceptable relationships between the donor candidate and the intended recipient.

1.10. All donor candidates should be evaluated using the same criteria, regardless of whether donation is directed towards a designated recipient.

1.11. Each transplant program should establish policies describing medical criteria that are acceptable for donation, addressing when possible, numeric thresholds for short-term and long-term postdonation risks above which the transplant program will not proceed with donation. Risks should be expressed as absolute rather than relative risks.

1.12. When possible, transplant programs should provide each donor candidate with individualized quantitative estimates of short-term and long-term risks from donation, including recognition of associated uncertainty, in a manner that is easily understood by donor candidates.

1.13. Transplant programs should evaluate donor candidate risks in comparison to predetermined thresholds for acceptance. If a donor candidate's postdonation risk is above the transplant program's acceptable risk threshold, the risk is not acceptable for donation. If a donor candidate's postdonation risk is below the transplant program's acceptance threshold, the candidate makes the decision whether or not to proceed with donation.

1.14. If a donor candidate is not acceptable, the transplant program should explain the reason for non acceptance to the donor candidate.

1.15. Transplant programs should protect donor candidate's privacy regarding the evaluation, including all considerations in the decision to donate or not.

Roles and Responsibilities

1.16. A multidisciplinary transplant program team knowledgeable in kidney donation and transplantation should evaluate, care for, and formulate a plan for donor care including long-term follow-up.

1.17. Transplant programs should minimize conflict of interest by providing at least one key team member not involved in the care or evaluation of the intended recipient who evaluates the donor candidate and participates in the determination of donor acceptance.

1.18. Transplant programs should conduct as efficient a donor evaluation as possible, meeting the needs of donor candidates, intended recipients and transplant programs.

Розділ 2. Інформована згода

Процес отримання інформованої згоди

2.1. Інформована згода на донорство повинна бути отримана від кандидата в донори за відсутності передбачуваного реципієнта, членів сім'ї та інших осіб, які можуть вплинути на рішення про донорство.

Здатність для прийняття рішень

2.2. Потрібно підтвердити здатність кандидата в донори надати інформоване повідомлення (тобто здатність розуміти ризики, переваги та наслідки донорства), перш ніж проводити оцінку та донорство.

2.3. Не слід практикувати прийняття рішення від імені кандидата в донори, який не має здатності самостійно надати інформовану згоду (наприклад, діти або психічно неповноцінні), іншими особами, за винятком надзвичайних обставин і лише після етичного та юридичного аналізу.

Розголошувана інформація

2.4. Слід дотримуватися протоколів, щоб надати кожному кандидату в донори інформацію про:

- процеси оцінки, прийняття донорів та подальшого спостереження;
- зміст інформації, яка може бути отримана під час оцінки, і те, як ця програма трансплантації буде використовувати цю інформацію;
- індивідуалізовані ризики, переваги та очікувані результати оцінки донорів, пожертвування та здоров'я після донорства, включаючи обговорення невизначеності щодо альтернативних варіантів лікування, які застосовуються для кандидатів на трансплантацію, та середніх очікуваних результатів;
- як буде оброблятися особиста інформація про здоров'я;
- наявність персоналу програми трансплантації для підтримки.

Розуміння розголошеної інформації

2.5. Потрібно підтвердити розуміння кандидатом у донори відповідної інформації про ризики та переваги донорства перед тим, як приступити до процедури донорства.

Принцип добровільності

2.6. Кандидати в донори повинні мати достатньо часу для розгляду інформації щодо прийняття рішення про те, чи хочуть вони зробити це чи ні.

2.7. Рішення кандидата про відмову від донорства на будь-якому етапі процесу оцінювання слід поважати та підтримувати таким чином, щоб захистити конфіденційність.

2.8. Кандидата, який вирішує відмовитися від донорства і має труднощі з повідомленням цього рішення передбачуваному реципієнту, слід підтримувати в цьому рішенні за допомогою програми трансплантації.

Розділ 3. Тестування сумісності, несумісна трансплантація та передача нирки (парний своп¹)

Оцінка

3.1. Визначення групи крові донора за АВО повинно проводитися двічі до процедури донорства з метою зменшення ризику несумісної АВО-трансплантації.

¹Передача нирки іншому реципієнту як парний обмін (прим. перекладача).

Chapter 2. Informed consent

Process of Informed Consent

2.1. Informed consent for donation should be obtained from the donor candidate in the absence of the intended recipient, family members and other persons who could influence the donation decision.

Capacity for Decision Making

2.2. The donor candidate's capacity to provide informed consent (ie, ability to understand the risks, benefits and consequences of donation) should be confirmed before proceeding with evaluation and donation.

2.3. Substitute decision makers should not be used on behalf of a donor candidate who lacks the capacity to provide informed consent (eg, children or those who are mentally challenged), except under extraordinary circumstances and only after ethical and legal review.

Content of Disclosure

2.4. Protocols should be followed to provide each donor candidate with information on:

- The processes of evaluation, donor acceptance, and follow-up.
- The types of information that may be discovered during the evaluation, and what the transplant program will do with such information.
- Individualized risks, benefits and expected outcomes of the donor evaluation, donation, and postdonation health, including a discussion of the uncertainty in some outcomes treatment alternatives available to transplant candidates, and average expected outcomes.
- How personal health information will be handled.
- Availability of transplant program personnel for support.

Comprehension of Disclosed Information

2.5. The donor candidate's understanding of the relevant information on the risks and benefits of donation should be confirmed before proceeding with donation.

Voluntarism

2.6. Donor candidates should have adequate time to consider information relevant to deciding whether they wish to donate or not.

2.7. A donor candidate's decision to withdraw at any stage of the evaluation process should be respected and supported in a manner that protects confidentiality.

2.8. A donor candidate who decides not to donate and has difficulty communicating that decision to the intended recipient should be assisted with this communication by the transplant program.

Chapter 3. Compatibility testing, incompatible transplantation, and paired donation

Evaluation

3.1. Donor ABO blood typing should be performed twice before donation to reduce the risk of

3.2. Визначення підтипу крові групи А донора повинно проводитися в тих випадках, коли донорство планується реципієнту з анти-А-антитілами.

3.3. HLA-типування для визначення головного комплексу гістосумісності (МНС) класу I (A, B, C) та класу II (DP, DQ, DR) повинно проводитися у кандидатів у донори та їх призначених реципієнтів, а донор-специфічні анти-HLA-антитіла слід тестувати у призначених реципієнтів.

Консультування

3.4. Кандидати в донори, які є несумісними з реципієнтами за групою крові АВО або HLA, повинні бути поінформовані про наявність ризиків та переваг варіантів лікування, включаючи обмін (парний своп) нирками та стратегії управління несумісністю.

3.5. Якщо в кандидата в донори та його призначеного реципієнта тип крові або перехресне тестування сумісності не збігаються, трансплантація повинна здійснюватися лише за допомогою ефективної стратегії управління несумісності.

3.6. Непрямі кандидати в донори повинні бути поінформовані про наявність, ризики та переваги участі в донорстві парних нирок.

Розділ 4. Передопераційна оцінка і ведення

4.1. Кандидати в донори повинні отримувати оцінку та ведення на основі рекомендацій, що використовуються для інших некардіологічних операцій, з метою мінімізації ризику періопераційних ускладнень, включаючи детальну історію та експертизу для оцінки серцевих та легеневих ризиків, ризиків крововтрати та тих, що пов'язані з анестезією, та інших періопераційних ускладнень.

4.2. Кандидатів у донори, які курять, слід попросити припинити паління принаймні за 4 тижні до пожертвування для зменшення ризику розвитку періопераційних ускладнень, а також наполягати на дотриманні цієї рекомендації упродовж усього життя, щоб запобігти пізнім ускладненням.

Розділ 5. Функція нирок до донорства

Оцінка

5.1. Функція нирок донорів повинна бути оцінена за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), а не за концентрацією креатиніну в сироватці крові.

5.2. ШКФ донора повинна бути виражена в мл/хв/1,73 м², а не в мл/хв.

5.3. Показник швидкості клубочкової фільтрації донора повинен бути оцінений за креатиніном сироватки крові (рШКФкр) для початкової оцінки відповідно до рекомендацій KDIGO (2012) згідно з настановами із ХХН.

5.4. ШКФ донора повинна бути підтверджена за допомогою одного або декількох наступних вимірювань залежно від доступної можливості:

— визначення ШКФ з використанням екзогенного маркера фільтрації (мШКФ), бажано кліренсу інуліну з сечі або плазми, кліренсу іоталамату з сечі або плазми,

unintended blood type incompatible transplantation.

3.2. Donor blood group A subtype testing should be performed when donation is planned to recipients with anti-A antibodies.

3.3. Human leukocyte antigen (HLA) typing for major histocompatibility complex (MHC) Class I (A, B, C) and Class II (DP, DQ, DR) should be performed in donor candidates and their intended recipients, and donor-specific anti-HLA antibodies should be assessed in intended recipients.

Counseling

3.4. Donor candidates who are ABO blood group or HLA incompatible with their intended recipient should be informed of availability, risks, and benefits of treatment options, including kidney paired donation and incompatibility management strategies.

3.5. If a donor candidate and their intended recipient are blood type or cross match incompatible, transplantation should be performed only with an effective incompatibility management strategy.

3.6. Non directed donor candidates should be informed of availability, risks and benefits of participating in kidney paired donation.

Chapter 4. Preoperative evaluation and management

4.1. Donor candidates should receive guideline-based evaluation and management used for other noncardiac surgeries to minimize risks of perioperative complications, including a detailed history and examination to assess risks for cardiac, pulmonary, bleeding, anesthesia-related and other perioperative complications.

4.2. Donor candidates who smoke should be advised to quit at least 4 weeks before donation to reduce their risk of perioperative complications, and commit to lifelong abstinence to prevent long-term complications.

Chapter 5. Predonation kidney function

Evaluation

5.1. Donor kidney function should be expressed as glomerular filtration rate (GFR) and not as serum creatinine concentration.

5.2. Donor GFR should be expressed in mL/min per 1.73 m² rather than mL/min.

5.3. Donor glomerular filtration rate (GFR) should be estimated from serum creatinine (eGFRcr) for initial assessment, following recommendations from the KDIGO 2012 CKD guideline.

5.4. Donor GFR should be confirmed using one or more of the following measurements, depending on availability:

— Measured GFR (mGFR) using an exogenous filtration marker, preferably urinary or plasma clearance of inulin, urinary or plasma clearan-

кліренсу з сечі або плазми ^{51}Cr -EDTA, кліренсу з сечі або плазми іогексолу або кліренсу з сечі $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA;

- кліренс креатиніну (мКрК);
- оціночна (розрахункова) ШКФ за комбінацією сироваткового креатиніну та цистатину С (рШКФкр-цис) згідно з рекомендаціями KDIGO-2012 із ХХН;
- повторна оцінка ШКФ за креатиніном сироватки крові (рШКФкр).

5.5. За наявності паренхіматозних, судинних або урологічних аномалій або асиметрії розмірів нирок при візуалізаційному дослідженні нирок слід визначати ШКФ кожної нирки окремо за допомогою радіонуклідних або контрастних засобів, які виділяються шляхом клубочкової фільтрації (наприклад, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA).

Відбір

5.6. ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м² або більше слід вважати прийнятним рівнем функції нирок для донорства.

5.7. Рішення про затвердження кандидатів у донори із ШКФ від 60 до 89 мл/хв/1,73 м² слід індивідуалізувати, спираючись на демографічний та медичний стан здоров'я щодо прийнятного рівня ризику даної програми трансплантації.

5.8. Кандидати на донорство із ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м² не повинні виступати донорами нирки.

5.9. За наявності асиметрії ШКФ, паренхіматозних аномалій, судинних аномалій або урологічних аномалій перед донорством для донорства повинна використовуватися глибше уражена нирка.

Консультування

5.10. Ми пропонуємо, щоб кандидати були поінформовані про майбутній дещо вищий через донорство ризик розвитку ниркової недостатності, що потребує лікування діалізом або трансплантації; проте середній абсолютний ризик протягом 15 років після донорства залишається низьким (2С).

Розділ 6. Альбумінурія, що передує донорству

Оцінка

6.1. Протеїнурія в донора повинна оцінюватися за альбумінурією, а не за загальним білком сечі.

6.2. Первинну оцінку альбумінурії в донора (скринінг) слід проводити, використовуючи співвідношення альбуміну-креатиніну в сечі (САК) у випадковому (будь-якому) зразку сечі.

6.3. Наявність альбумінурії в донора повинна бути підтверджена за допомогою:

- рівня екскреції альбуміну (РЕА, мг/добу [мг/д]) у добовій сечі;
- повторного визначення САК, якщо неможливо встановити РЕА.

Відбір

6.4. РЕА сечі менше 30 мг/добу слід вважати прийнятним для донорства.

6.5. Рішення про затвердження кандидатів у донори з РЕА від 30 до 100 мг/добу повинно бути індивідуалізоване на підставі демографічного та медичного профілю щодо прийнятного рівня ризику програми трансплантації.

ce of iothalamate, urinary or plasma clearance of ^{51}Cr -EDTA, urinary or plasma clearance of iothexol, or urinary clearance of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA.

- Measured creatinine clearance (mCrCl).
- Estimated GFR from the combination of serum creatinine and cystatin C (eGFRcr-cys) following recommendations from the KDIGO 2012 CKD guideline.
- Repeat estimated GFR from serum creatinine (eGFRcr).

5.5. If there are parenchymal, vascular or urological abnormalities or asymmetry of kidney size on renal imaging, single kidney GFR should be assessed using radionuclides or contrast agents that are excreted by glomerular filtration (eg, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA).

Selection

5.6. GFR of 90 mL/min per 1.73 m² or greater should be considered an acceptable level of kidney function for donation.

5.7. The decision to approve donor candidates with GFR 60 to 89 mL/min per 1.73 m² should be individualized based on demographic and health profile in relation to the transplant program's acceptable risk threshold.

5.8. Donor candidates with GFR less than 60 mL/min per 1.73 m² should not donate.

5.9. When asymmetry in GFR, parenchymal abnormalities, vascular abnormalities, or urological abnormalities are present but do not preclude donation, the more severely affected kidney should be used for donation.

Counseling

5.10. We suggest that donor candidates be informed that the future risk of developing kidney failure necessitating treatment with dialysis or transplantation is slightly higher because of donation; however, average absolute risk in the 15 years following donation remains low (2C).

Chapter 6. Predonation albuminuria

Evaluation

6.1. Donor proteinuria should be measured as albuminuria, not total urine protein.

6.2. Initial evaluation of donor albuminuria (screening) should be performed using urine albumin-to-creatinine ratio (ACR) in a random (untimed) urine specimen.

6.3. Donor albuminuria should be confirmed using:

- Albumin excretion rate (AER, mg/day [mg/d]) in a timed urine specimen.
- Repeat ACR if AER cannot be obtained.

Selection

6.4. Urine AER less than 30 mg/d should be considered an acceptable level for donation.

6.5. The decision to approve donor candidates with AER 30 to 100 mg/d should be individualized based on demographic and health profile in relation to the transplant program's acceptable risk threshold.

6.6. Кандидати в донори з РЕА сечі понад 100 мг/добу не повинні жертвувати.

Розділ 7. Гематурія, що передує пожертуванню

Оцінка

7.1. Кандидатів у донори слід оцінювати за мікроскопічною гематурією.

7.2. Кандидати в донори з персистою мікроскопічною гематурією повинні пройти тестування, щоб визначити можливі причини, включаючи:

- аналіз сечі та посів сечі для оцінки інфекції;
- цистоскопію та візуалізацію для діагностики злоякісного новоутворення сечових шляхів;
- аналіз 24-годинної сечі на вміст солей для оцінки нефролітіазу та/або мікролітіазу;
- біопсію нирки для оцінки гломерулярних захворювань (наприклад, нефропатія тонкої базальної мембрани, ІgА-нефропатія, синдром Альпорта).

Відбір

7.3. Кандидатів у донори із гематурією, зумовленою причиною, яку можна усунути (наприклад, лікування інфекції), можна вважати підходящими для донорства.

7.4. Кандидати з ІgА-нефропатією не повинні виступати донорами нирки.

Розділ 8. Камені у нирках

Оцінка

8.1. Кандидатів у донори слід запитувати про попередню наявність каменів у нирках та слід переглянути відповідні медичні записи, якщо такі є.

8.2. Візуалізація анатомічної будови сечової системи, яку проводять перед донорською нефректомією (наприклад, комп'ютерна томографія), повинна бути перевірена на наявність каменів у нирках.

8.3. Кандидати у донори з попередньо наявними або нині присутніми каменями в нирках повинні оцінюватися на предмет причини каменеутворення.

Відбір

8.4. Прийняття кандидата в донори з попередніми або наявними каменями в нирках має базуватися на оцінці ризику рецидиву каменеутворення та знань про можливі наслідки каменів у нирках після донорства.

Консультавання

8.5. Кандидати в донори та донори з наявними або раніше наявними каменями в нирках повинні дотримуватися загальнопопуляційних доказових рекомендацій щодо профілактики рецидивуючих каменів.

Розділ 9. Гіперурикемія, подагра, мінерально-кісткова хвороба

Оцінка

9.1. Кандидатів у донори слід запитати про попередні епізоди подагри.

Консультавання

9.2. Кандидати в донори мають бути поінформовані про те, що донорство пов'язане зі зростанням концентрації сечової кислоти в сироватці крові, що може збільшити ризик подагри.

6.6. Donor candidates with urine AER greater than 100 mg/d should not donate.

Chapter 7. Predonation hematuria

Evaluation

7.1. Donor candidates should be assessed for microscopic hematuria.

7.2. Donor candidates with persistent microscopic hematuria should undergo testing to identify possible causes, which may include:

- Urinalysis and urine culture to assess for infection.
- Cystoscopy and imaging to assess for urinary tract malignancy.
- 24-hour urine stone panel to assess for nephrolithiasis and/or microlithiasis.
- Kidney biopsy to assess for glomerular disease (eg, thin basement membrane nephropathy, IgA nephropathy, Alport syndrome).

Selection

7.3. Donor candidates with hematuria from a reversible cause that resolves (eg, a treated infection) may be acceptable for donation.

7.4. Donor candidates with IgA nephropathy should not donate.

Chapter 8. Kidney stones

Evaluation

8.1. Donor candidates should be asked about prior kidney stones, and related medical records should be reviewed if available.

8.2. The imaging performed to assess anatomy before donor nephrectomy (eg, computed tomography angiogram) should be reviewed for the presence of kidney stones.

8.3. Donor candidates with prior or current kidney stones should be assessed for an underlying cause.

Selection

8.4. The acceptance of a donor candidate with prior or current kidney stones should be based on an assessment of stone recurrence risk and knowledge of the possible consequences of kidney stones after donation.

Counseling

8.5. Donor candidates and donors with current or prior kidney stones should follow general population, evidence-based guidelines for the prevention of recurrent stones.

Chapter 9. Hyperuricemia, gout, and mineral and bone disease

Evaluation

9.1. Donor candidates should be asked about prior episodes of gout.

Counseling

9.2. Donor candidates may be informed that donation is associated with an increase in serum uric

9.3. Кандидати в донори та донори з попередніми епізодами подагри повинні бути проінформовані про рекомендовані методи зниження ризику майбутніх епізодів подагри.

Розділ 10. Артеріальний тиск до процедури донорства

Оцінка

10.1. Артеріальний тиск слід виміряти до донорства щонайменше 2 рази клінічним персоналом, який пройшов навчання точної методики вимірювання, використовуючи обладнання, що було відкаліброване для точності.

10.2. Якщо наявність або відсутність гіпертензії в кандидата в донори є невизначеною на підставі анамнезу та клінічних вимірювань (наприклад, артеріальний тиск є високим, нормальним чи варіабельним), артеріальний тиск слід додатково оцінювати за допомогою амбулаторного моніторингу артеріального тиску (АМАТ) або повторного використання стандартизованого вимірювання артеріального тиску.

Відбір

10.3. Нормальний артеріальний тиск, як визначено в керівних принципах для загального населення країни або регіону, де планується донорство, є прийнятним для цієї процедури.

10.4. Кандидати в донори з гіпертонією, що може контролюватися (систолический артеріальний тиск менше від 140 мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск менше від 90 мм рт.ст.) за допомогою 1 або 2 антигіпертензивних препаратів, які не мають доказів ураження органа-мішені, підходять для донорства. Рішення про схвалення кандидатів у донори з гіпертензією має бути індивідуалізоване на підставі демографічного та медичного профілю стосовно допустимого рівня ризику програми трансплантації.

Консультавання

10.5. Кандидати в донори повинні отримувати поради щодо змін способу життя, спрямовані на усунення факторів ризику гіпертонії та серцево-судинних захворювань (здорова дієта, утримання від куріння, досягнення здорової маси тіла та регулярні фізичні вправи відповідно до інструкцій для загального населення). Цих порад слід дотримуватися до початку донорства та протягом усього життя.

10.6. Ми пропонуємо, щоб кандидати в донори були поінформовані про те, що кров'яний тиск може підвищуватися з віком, що донорство може прискорити підвищення артеріального тиску та потребу в антигіпертензивному лікуванні порівняно з прогнозом при нормальному старінні (2D).

Розділ 11. Метаболічні фактори ризику та фактори ризику, пов'язані зі способом життя, що передують донорству

Визначення факторів ризику метаболізму та способу життя

11.1. Ризик-фактори ниркових та серцево-судинних захворювань повинні бути виявлені перед донорством,

acid concentration, which may increase the risk for gout.

9.3. Donor candidates and donors with prior episodes of gout should be informed of recommended methods to reduce their risk of future episodes of gout.

Chapter 10. Predonation blood pressure

Evaluation

10.1. Blood pressure should be measured before donation on at least 2 occasions by clinical staff trained in accurate measurement technique, using equipment calibrated for accuracy.

10.2. When the presence or absence of hypertension in a donor candidate is indeterminate based on history and clinic measurements (eg, blood pressure is high normal or variable), blood pressure should be further evaluated using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) or repeated using standardized blood pressure measurements.

Selection

10.3. Normal blood pressure, as defined by guidelines for the general population in the country or region where donation is planned, is acceptable for donation.

10.4. Donor candidates with hypertension that can be controlled to systolic blood pressure less than 140 mm Hg and diastolic blood pressure less than 90 mm Hg using 1 or 2 antihypertensive agents, who do not have evidence of target organ damage, may be acceptable for donation. The decision to approve donor candidates with hypertension should be individualized based on demographic and health profile in relation to the transplant program's acceptable risk threshold.

Counseling

10.5. Donor candidates should be counseled on lifestyle interventions to address modifiable risk factors for hypertension and cardiovascular disease, including healthy diet, smoking abstinence, achievement of healthy body weight, and regular exercise according to guidelines for the general population. These measures should be initiated before donation and maintained lifelong.

10.6. We suggest that donor candidates should be informed that blood pressure may rise with aging, and that donation may accelerate a rise in blood pressure and need for antihypertensive treatment over expectations with normal aging (2D).

Chapter 11. Predonation metabolic and lifestyle risk factors

Identification of Metabolic and Lifestyle Risk Factors

11.1. Risk factors for kidney and cardiovascular disease should be identified before donation and addressed by counseling to promote long-term health.

щодо них слід провести консультування для сприяння довгостроковому здоров'ю.

Ожиріння

11.2. Індекс маси тіла (ІМТ) повинен бути обчислений на підставі ваги та росту, виміряний до донорства і класифікований на основі критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для загальної чи расо-специфічної категорії населення.

11.3. Рішення про схвалення кандидатів в донори з ожирінням та ІМТ > 30 кг/м² слід індивідуалізувати, спираючись на демографічний та медичний стан здоров'я, відповідно до припустимого рівня ризику трансплантаційної програми.

11.4. У кандидатів в донори, які пройшли бариатричну хірургію, слід оцінювати ризик розвитку нефролітіазу.

Нетолерантність до глюкози

11.5. Кандидатів у донори слід запитати про попередній діагноз цукрового діабету, гестаційного діабету та анамнез сімейного діабету.

11.6. Глікемію слід оцінювати за рівнем глюкози натще та/або рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) до донорства.

11.7. Тест на толерантність до глюкози або визначення рівня HbA1c слід проводити у кандидатів у донори із підвищеним рівнем глюкози в крові натще, анамнезом гестаційного діабету або анамнезом сімейного діабету в родичів першого ступеня спорідненості; результати повинні бути використані для діагностики діабету або предіабету на підставі встановлених критеріїв для загального населення.

11.8. Кандидати з цукровим діабетом 1-го типу не повинні ставати донорами.

11.9. Рішення про схвалення кандидатів у донори з предіабетом або діабетом 2-го типу повинно бути індивідуалізоване на підставі демографічного та медичного профілю щодо прийнятного рівня ризику програми трансплантації.

11.10. Кандидати у донори з діагнозом предіабету або діабету 2-го типу повинні бути проінформовані, що їх захворювання з часом може прогресувати і призвести до ускладнень з боку органів-мішеней.

Дисліпідемія

11.11. Визначення ліпідного профілю натще (включаючи загальний холестерин, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та тригліцериди) слід розглядати як частину загальної оцінки серцево-судинного ризику перед донорством.

11.12. Рішення про затвердження кандидатів у донори із дисліпідемією повинно бути індивідуалізоване на основі демографічного та медичного профілю щодо прийнятного рівня ризику програми трансплантації.

Використання тютюну

11.13. Використання тютюнових виробів повинно оцінюватися до пожертвування.

11.14. Кандидатів у донори, які користуються тютюновими виробами, слід інформувати про ризики, пов'язані з періопераційними ускладненнями, раком, захворюваннями серцево-легеневої системи та нирковою недостатністю, їм слід рекомендувати утримуватися від використання тютюнових виробів та спрямовувати,

Obesity

11.2. Body mass index (BMI) should be computed based on weight and height measured before donation, and classified based on World Health Organization (WHO) criteria for the general population or race-specific categories.

11.3. The decision to approve donor candidates with obesity and BMI > 30 kg/m² should be individualized based on demographic and health profile in relation to the transplant program's acceptable risk threshold.

11.4. Donor candidates who have had bariatric surgery should be assessed for risk of nephrolithiasis.

Glucose Intolerance

11.5. Donor candidates should be asked about prior diagnosis of diabetes mellitus, gestational diabetes, and family history of diabetes.

11.6. Glycemia should be assessed by fasting blood glucose and/or glycated hemoglobin (HbA1c) before donation.

11.7. 2-hour glucose tolerance or HbA1c testing should be performed in donor candidates with elevated fasting blood glucose, history of gestational diabetes, or family history of diabetes in a first-degree relative, and results should be used to classify diabetes or prediabetes status using established criteria for the general population.

11.8. Donor candidates with type 1 diabetes mellitus should not donate.

11.9. The decision to approve donor candidates with prediabetes or type 2 diabetes should be individualized based on demographic and health profile in relation to the transplant program's acceptable risk threshold.

11.10. Donor candidates with prediabetes or type 2 diabetes should be counseled that their condition may progress over time and may lead to end-organ complications.

Dyslipidemias

11.11. Fasting lipid profile (including total cholesterol, LDL-C, HDL-C and triglycerides) should be measured as part of an overall cardiovascular risk assessment before donation.

11.12. The decision to approve donor candidates with dyslipidemia should be individualized based on demographic and health profile in relation to the transplant program's acceptable risk threshold.

Tobacco Use

11.13. The use of tobacco products should be assessed before donation.

11.14. Donor candidates who use tobacco products should be counseled on the risks of perioperative complications, cancer, cardiopulmonary disease and kidney failure, should be advised to abstain from use of tobacco products, and should be referred to a tobacco cessation support program if possible.

11.15. The decision to approve donor candidates who are active tobacco users should be individuali-

якщо це можливо, до програм підтримки припинення вживання тютюну.

11.15. Рішення про схвалення кандидатів у донори, які є активними споживачами тютюну, слід індивідуалізувати, спираючись на демографічний та медичний стан здоров'я відповідно до прийнятного рівня ризику.

Розділ 12. Запобігання передачі інфекції

Оцінка

12.1. Ризик вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), вірусу гепатиту В (ВГВ) та вірусу гепатиту С (ВГС) слід оцінювати перед донорством.

12.2. Кандидатів у донори слід оцінювати за факторами, пов'язаними з підвищеною ймовірністю ендемічних або несподіваних інфекцій, включаючи географічні, сезонні, професійні, тваринні та екологічні впливи.

12.3. Кандидатам у донори необхідно зробити аналіз сечі та тестування на ВІЛ, ВГВ, ВГС, цитомегаловірус (CMV), вірус Епштейна — Барр (EBV) та *Treponema pallidum* (сифіліс).

12.4. Якщо цього вимагає регіональна епідеміологія чи індивідуальний анамнез, кандидатам у донори повинні зробити тести на мікобактерію туберкульозу, стронгілоїди, трипаносому крузі, вірус Західного Нілу, гістоплазмоз та/або кокцидіомікоз.

12.5. Програми трансплантації повинні розробляти протоколи відбору кандидатів у донори на випадок раптово виникаючих інфекцій за погодженням із місцевими спеціалістами в галузі охорони здоров'я.

12.6. Загалом фактор ризику інфікування донорами та мікробіологічні оцінки повинні проводитися або оновлюватися якнайближче до процедури донорства, наскільки це можливо. Для ВІЛ, ВГВ та ВГС скринінг має бути поточним протягом 28 днів до донорства.

Відбір

12.7. Якщо виявиться, що кандидат у донори має потенційно контагіозну інфекцію, кандидат у донори, призначений реципієнт та лікарі трансплантаційної програми повинні зважити доцільність подовження донорського процесу.

Розділ 13. Скринінг на рак

Оцінка

13.1. Кандидати в донори повинні пройти скринінг на рак відповідно до рекомендацій клінічної практики для країни або регіону, де проживає кандидат у донори. Програми трансплантації повинні забезпечувати поточну перевірку відповідно до критеріїв чинних настанов під час донорства.

Відбір

13.2. Загалом кандидати в донори з активним злоякісним процесом повинні бути виключені з процесу. У деяких випадках активна злоякісна хвороба з низьким рівнем передачі ризику, чіткий план управління та мінімальний ризик для донора можуть служити підставою для донорства.

13.3. У донора може залишатися нирка з невеликою простою кістою (Bosniak I), особливо якщо існують вагомі причини донорства контралатеральної нирки.

zed based on demographic and health profile in relation to the transplant program's acceptable risk threshold.

Chapter 12. Preventing infection transmission

Evaluation

12.1. Risk for human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), and hepatitis C virus (HCV) infections should be assessed before donation.

12.2. Donor candidates should be assessed for factors associated with an increased likelihood of endemic or unexpected infections, including geographic, seasonal, occupational, animal and environmental exposures.

12.3. Donor candidates should complete a urinalysis and testing for HIV, HBV, HCV, cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), and *Treponema pallidum* (syphilis).

12.4. If indicated by regional epidemiology or individual history, donor candidates should complete testing for *Mycobacterium tuberculosis*, *Strongyloides*, *Trypanosoma cruzi*, West Nile virus, *Histoplasmosis*, and/or *Coccidiomycosis*.

12.5. Transplant programs should develop protocols to screen donor candidates for emerging infections in consultation with local public health specialists.

12.6. In general, donor infection risk factor and microbiological assessments should be performed or updated as close in time to donation as possible. For HIV, HBV and HCV, screening should be current within 28 days of donation.

Selection

12.7. If a donor candidate is found to have a potentially transmissible infection, then the donor candidate, intended recipient and transplant program team should weigh the risks and benefits of proceeding with donation.

Chapter 13. Cancer screening

Evaluation

13.1. Donor candidates should undergo cancer screening consistent with clinical practice guidelines for the country or region where the donor candidate resides. Transplant programs should ensure that screening is current according to guideline criteria at the time of donation.

Selection

13.2. In general, donor candidates with active malignancy should be excluded from donation. In some cases of active malignancy with low transmission risk, a clear management plan and minimal risk to the donor, donation may be considered.

13.3. A kidney with a small simple (Bosniak I) cyst can be left in the donor, particularly if there are compelling reasons for donating the contralateral kidney.

13.4. Донорство нирки з кістою за Bosniak II може відбуватися тільки після виключення наявності щільних компонентів, перегородок та кальцифікацій за даними передопераційної комп'ютерної томографії (або магнітно-резонансної томографії), щоб уникнути випадкової трансплантації нирки з кістозним нирково-клітинним раком.

13.5. Кандидати в донори з кістами за Bosniak III або вище або невеликими (T1a) нирково-клітинними карциномами, що виліковуються за допомогою нефректомії, можуть бути прийнятними для донорства в кожному окремому випадку.

13.6. Кандидати з лікуванням раку в анамнезі з низьким ризиком передачі або рецидиву можуть бути підходящими для донорства в кожному конкретному випадку.

Розділ 14. Оцінка генетичних хвороб нирок

Оцінка

14.1. Кандидатів у донори слід запитати про сімейну історію захворювання нирок, а за наявності — про тип захворювання, час початку і позаниркові прояви, пов'язані з цим захворюванням.

14.2. Коли передбачуваний реципієнт генетично пов'язаний із кандидатом у донори, слід визначити, коли це можливо, причину ниркової недостатності в призначеного реципієнта. Призначений реципієнт повинен погодитися надавати цю медичну інформацію групі з оцінки донорів та кандидату в донори, якщо ця інформація може вплинути на його рішення про донорство.

Відбір

14.3. Кандидати, у яких виявили генетичне захворювання нирок, що може спричинити ниркову недостатність, не повинні ставати донорами.

Консультавання

14.4. Кандидати в донори повинні надати інформовану згоду на генетичне тестування, якщо воно вказане як частина їх оцінки. Кандидати в донори повинні бути поінформовані про можливі наслідки встановлення діагнозу генетичної хвороби нирок, тому що це може мати будь-який вплив на їх здатність отримувати медичне страхування або страхування життя.

14.5. У тих випадках, коли невизначено, чи має кандидат у донори генетичне захворювання нирок і чи може ця хвороба спричинити ниркову недостатність, процедуру донорства слід продовжувати лише після інформування кандидата в донори про ризик, якщо ця хвороба може проявитися пізніше в житті.

Автосомно-домінантний полікістоз нирок (АДПКН)

14.6. Кандидати з АДПКН не повинні виступати донорами.

14.7. Кандидати з сімейною історією АДПКН у родичів першого ступеня спорідненості можуть бути прийнятними для донорства, якщо вони відповідають віковим критеріям або критеріям генетичного тестування, які надійно виключають АДПКН.

Аполіпопротеїн L1 (APOL1) ризикові алелі

14.8. Генотипування аполіпопротеїну L1 (APOL1) може бути запропоновано кандидатам у донори з пред-

13.4. Donation of a kidney with a Bosniak II renal cyst should proceed only after assessment for the presence of solid components, septations, and calcifications on the preoperative computed tomography scan (or magnetic resonance imaging) to avoid accidental transplantation of a kidney with cystic renal cell carcinoma.

13.5. Donor candidates with high grade Bosniak renal cysts (III or higher) or small (T1a) renal cell carcinoma curable by nephrectomy may be acceptable for donation on a case-by-case basis.

13.6. Donor candidates with a history of treated cancer that has a low risk of transmission or recurrence may be acceptable for donation on a case-by-case basis.

Chapter 14. Evaluation of genetic kidney disease

Evaluation

14.1. Donor candidates should be asked about their family history of kidney disease, and when present, the type of disease, time of onset, and extrarenal manifestations associated with the disease.

14.2. When the intended recipient is genetically related to the donor candidate, the cause of the intended recipient's kidney failure should be determined whenever possible. The intended recipient should consent to share this medical information with the donor evaluation team, and with the donor candidate if it could affect the decision to donate.

Selection

14.3. Donor candidates found to have a genetic kidney disease that can cause kidney failure should not donate.

Counseling

14.4. Donor candidates must provide informed consent for genetic testing if indicated as part of their evaluation. Donor candidates should be informed of the possible effects of receiving a diagnosis of a genetic kidney disease, such as any impact on their ability to obtain health or life insurance.

14.5. In cases where it remains uncertain whether the donor candidate has a genetic kidney disease and whether the disease can cause kidney failure, donation should proceed only after informing the donor candidate of the risks of donation if the disease manifests later in life.

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

14.6. Donor candidates with ADPKD should not donate.

14.7. Donor candidates with a family history of ADPKD in a first-degree relative may be acceptable for donation if they meet age-specific imaging or genetic testing criteria that reliably exclude ADPKD.

Apolipoprotein L1 (APOL1) Risk Alleles

14.8. Apolipoprotein L1 (APOL1) genotyping may be offered to donor candidates with sub-Saha-

ками з африканських країн, розташованих на південь від Сахари. Кандидати в донори повинні бути проінформовані про те, що наявність двох ризикових алелей APOL1 збільшує ризик ниркової недостатності протягом усього життя, однак точний ризик виникнення ниркової недостатності після пожертвування зараз не може бути визначений кількісно.

Розділ 15. Вагітність

Оцінка

15.1. Кандидатів у донори жіночої статі слід запитувати про майбутні плани щодо народження дітей.

15.2. Кандидатів у донори жіночої статі слід запитувати про попередні гіпертонічні прояви при вагітності (наприклад, гестаційна гіпертензія, прееклампсія або еклампсія).

15.3. Перед виконанням рентгенологічних тестів, включаючи абдомінальну комп'ютерну томографію (з йодованим контрастом) або радіонуклідним визначенням ШКФ, слід дотримуватися місцевих керівництв для підтвердження відсутності вагітності.

Відбір

15.4. Жінки не повинні ставати донорами під час вагітності.

15.5. Жінок не слід виключати з числа донорів тільки тому, що вони хочуть зачати дітей після донорства.

15.6. Жінки з попереднім гіпертонічним розладом під час вагітності можуть підходити для донорства, якщо їх довготривалі ризики після донорства є прийнятними.

15.7. Рішення про продовження донорства через рік після пологів має враховувати психологічні потреби матері та дитини, а також включати планування анестезії та аналгезії для матерів-годувальниць.

Консультавання

15.8. Жінки з дітородним потенціалом повинні бути поінформовані про необхідність уникнути вагітності з моменту затвердження на донорство до моменту відновлення після нефректомії; кількісний тест на вагітність за хоріонічним гонадотропіном (β -hCG) повинен бути виконаний і підтверджений як негативний безпосередньо перед донорством.

15.9. Ми пропонуємо жінкам із дітородним потенціалом проконсультуватися про можливі наслідки донорства щодо подальшої вагітності, включаючи можливість більшої ймовірності діагностики гестаційної гіпертензії або прееклампсії (2C).

15.10. Жінок із гіпертензивним розладом при вагітності в анамнезі слід поінформувати про їх довгострокові ризики.

15.11. Жінок із дітородним потенціалом, які бажають стати донорами, слід інформувати про те, як зменшити ризик ускладнень під час майбутніх вагітностей.

Розділ 16. Психосоціальна оцінка

Оцінка

16.1. Кандидати в донори повинні отримувати особисту психосоціальну оцінку, навчання та планування від медичних працівників, які мають досвід керування

ran African ancestors. Donor candidates should be informed that having 2 APOL1 risk alleles increases the lifetime risk of kidney failure but that the precise kidney failure risk for an affected individual after donation cannot currently be quantified.

Chapter 15. Pregnancy

Evaluation

15.1. Female donor candidates should be asked about future childbearing plans.

15.2. Female donor candidates should be asked about prior hypertensive disorders of pregnancy (eg, gestational hypertension, preeclampsia, or eclampsia).

15.3. Local guidelines should be followed to confirm the absence of pregnancy before performing radiologic tests, including abdominal computed tomography (with iodinated contrast) or nuclear medicine GFR testing.

Selection

15.4. Women should not donate while pregnant.

15.5. Women should not be excluded from donation solely because they desire to conceive children after donation.

15.6. Women with a prior hypertensive disorder of pregnancy may be acceptable for donation if their long-term postdonation risks are acceptable.

15.7. A decision to proceed with donation in the year after childbirth should consider the psychological needs of mother and child, and should include anesthesia and analgesia planning for nursing mothers.

Counseling

15.8. Women with childbearing potential should be informed of the need to avoid becoming pregnant from the time of approval for donation to the time of recovery after nephrectomy; a quantitative human chorionic gonadotropin (β -hCG) pregnancy test should be performed and confirmed as negative immediately before donation.

15.9. We suggest that women with childbearing potential be counseled about the effects donation may have on future pregnancies, including the possibility of a greater likelihood of being diagnosed with gestational hypertension or preeclampsia (2C).

15.10. Women with a prior hypertensive disorder of pregnancy should be informed about their long-term risks.

15.11. Women with childbearing potential who proceed with donation should be counseled on how to reduce the risk of complications in future pregnancies.

Chapter 16. Psychosocial evaluation

Evaluation

16.1. Donor candidates should receive inperson psychosocial evaluation, education and planning from health professionals experienced in the psychosocial concerns of donor candidates and donors.

психосоціальними проблемами кандидатів в донори та донорів.

16.2. Щоб забезпечити добровільність, принаймні частина психосоціальної оцінки кандидата в донори повинна бути проведена за відсутності передбачуваного реципієнта, членів сім'ї та інших осіб, які можуть впливати на рішення про донорство.

16.3. Коли це можливо, психосоціальна оцінка кандидата в донори повинна проводитись працівниками охорони здоров'я, які не залучені до призначення реципієнта.

16.4. Програми трансплантації повинні відповідати протоколам оцінки психосоціальної придатності кандидата в донори, доступної підтримки, підготовки та пообов'язань щодо донорства.

Відбір

16.5. Програми трансплантації повинні відповідати протоколам, що визначають психосоціальні фактори, які або виключають донорство, або запобігають подальшій оцінці до прийняття рішення.

Розкриття та підтримка

16.6. Ми пропонуємо, щоб кандидати в донори були проінформовані про те, що донори, як правило, мають хорошу якість життя після процедури донорства (2D).

16.7. Програми трансплантації повинні допомогти кандидатам у донори та донорам у разі необхідності отримувати психосоціальну або психіатричну підтримку.

Розділ 17. Хірургічні підходи до нефректомії у донора

17.1. Візуалізацію нирок (наприклад, комп'ютерна томографічна ангіографія) слід проводити всім кандидатам у донори для оцінки анатомії нирок перед нефректомією.

17.2. Хірург повинен мати відповідну підготовку та досвід для хірургічного підходу, який використовується для донорської нефректомії.

17.3. Ми пропонуємо відкритий міні-підхід, лапароскопію або «hand-assisted» лапароскопію підготовленими хірургами як оптимальні підходи до донорської нефректомії. Проте в деяких випадках, наприклад для донорів із великими попередніми хірургічними втручаннями та/або спайками, а також у центрах, де лапароскопія рутинно не проводиться, відкрита нефректомія (фланкова або лапаротомія) може бути прийнятною (2D).

17.4. Роботизована, однопортова та класична трансліумінальна нефректомія не використовується для донорської нефректомії.

17.5. Нетрансфіксуючі кліпси (наприклад, Weck Hem-o-lok) не повинні використовуватися для лігування ниркової артерії при донорській нефректомії; замість цього слід обробляти куксу ниркової артерії лігатурним швом або якірним степлером в середині стінки судин.

17.6. За відсутності причин для отримання саме правої нирки (судинні, урологічні або інші порушення) ліву нирку слід вилучати у донора лапароскопічно через відносну технічну легкість такого підходу, пов'язану з більш довгою венозною ніжкою.

16.2. To ensure voluntariness, at least a portion of the psychosocial evaluation of the donor candidate should be performed in the absence of the intended recipient, family members and other persons who could influence the donation decision.

16.3. Whenever possible, the psychosocial evaluation of the donor candidate should be performed by health professionals not involved in the care of the intended recipient.

16.4. Transplant programs should follow protocols for assessing the donor candidate's psychosocial suitability, available support, preparation and concerns for donation.

Selection

16.5. Transplant programs should follow protocols defining psychosocial factors that either exclude donation, or prevent further evaluation until resolution.

Disclosures and Support

16.6. We suggest that donor candidates be informed that donors usually have good quality of life after donation (2D).

16.7. Transplant programs should assist donor candidates and donors in receiving psychosocial or psychiatric support as needed.

Chapter 17. Acceptable surgical approaches for donor nephrectomy

17.1. Renal imaging (eg, computed tomographic angiography) should be performed in all donor candidates to assess renal anatomy before nephrectomy.

17.2. The surgeon should have adequate training and experience for the surgical approach used for the donor nephrectomy.

17.3. We suggest that “mini-open” laparoscopy or hand-assisted laparoscopy by trained surgeons should be offered as optimal approaches to donor nephrectomy. However, in some circumstances, such as for donors with extensive previous surgery and/or adhesions, and at centers where laparoscopy is not routinely performed, open nephrectomy (flank or laparotomy) may be acceptable (2D).

17.4. Robotic, single-port, and natural orifice transluminal nephrectomy should generally not be used for donor nephrectomy.

17.5. Nontransfixing clips (eg, Weck Hem-o-lok) should not be used to ligate the renal artery in donor nephrectomy; instead, renal artery transfixation by suture ligature or anchor staple within the vessel wall should be used.

17.6. In the absence of reasons to procure the right kidney (vascular, urological or other abnormalities), the left kidney should be procured in laparoscopic donor nephrectomy because of the relative technical ease associated with a longer venous pedicle.

17.7. We suggest laparoscopic procurement of the right rather than the left living donor kidney may

17.7. Ми вважаємо, що лапароскопічне видалення більшою мірою правої, ніж лівої живої донорської нирки можна виконувати, якщо хірург має відповідну підготовку та досвід (2D).

17.8. Забір живої донорської нирки з трьома або більше артеріями повинен проводитися лише хірургами, які мають відповідний досвід.

17.9. Кандидат з атеросклеротичною нирковою артерією або фіброзно-мускулярною дисплазією, що уражує устя обох ниркових артерій, не повинен виступати донором.

Розділ 18. Етичні, юридичні та політичні аспекти

Етично-правова основа

18.1. Слід додержуватися місцевих законів та правил щодо прижиттєвого донорства та пояснювати це, якщо це необхідно, кандидатам в донори.

18.2. Якщо місцеві закони чи політика перешкоджають етичній практиці прижиттєвого донорства, слід вивчити шляхи пропаганди змін.

18.3. Автономія (самовизначення) у бажанні або небажанні вважатися живим донором повинна поважатися на всіх етапах процесу оцінювання та донорства. Програми трансплантації повинні підтримувати автономію за допомогою процесу повністю обґрунтованої згоди.

Політика ідентифікації кандидата в донори

18.4. Поінформованість громадськості щодо можливостей для прижиттєвого пожертвування повинна бути збільшена завдяки освіті, пропаганді донорства, ефективності оцінки та усуненню стримуючих факторів.

18.5. Кандидатам на трансплантацію слід допомагати у визначенні живих кандидатів на донорство, якщо ці зусилля враховують автономію донорів та не спричиняють надмірного тиску на них.

18.6. Кандидати в донори повинні бути поінформовані про небезпеку трансплантаційного туризму.

18.7. Програми трансплантації повинні визначати та розкривати свою політику щодо прийняття кандидатів в донори, визначених через громадський заклик.

Фінансова підтримка

18.8. Кандидати в донори повинні бути поінформовані про наявність законної фінансової допомоги для покриття витрат, пов'язаних з оцінкою та донорством.

Зв'язок з політикою

18.9. Незареєстровані донори та донори, які беруть участь у парному пожертвуванні, повинні бути поінформовані про політику програми трансплантації щодо контакту з реципієнтом та іншими парними учасниками на всіх стадіях процесу донорства.

18.10. Програми трансплантації повинні розкривати до процедури донорства ступінь очікуваної після цього допомоги, в тому числі щодо того, чи може донор звернутися за медичною допомогою до центру трансплантації після процедури.

18.11. Регіональна політика повинна забезпечувати доступ до нирково-замісної терапії (діаліз та/або трансплантація) для донорів, у яких розвивається ниркова недостатність.

be performed if the surgeon has adequate training and experience (2D).

17.8. Procurement of a living donor kidney with 3 or more arteries should only be undertaken by surgeons with adequate experience.

17.9. A donor candidate with atherosclerotic renal artery disease or fibromuscular dysplasia involving the orifices of both renal arteries should not donate.

Chapter 18. Ethical, legal and policy considerations

Ethical and Legal Framework

18.1. Local laws and regulations on living donation should be followed and explained as needed to donor candidates.

18.2. Where local laws or policies impede the ethical practice of living donation, avenues to advocate for change should be explored.

18.3. Autonomy (self-determination) in the willingness or not to be considered as a living donor should be respected during all phases of the evaluation and donation processes. Transplant programs should support autonomy through a fully informed consent process.

Policies for Donor Candidate Identification

18.4. Public awareness of opportunities for living donation should be increased through education, donor advocacy, evaluation efficiencies, and removal of disincentives.

18.5. Transplant candidates should be assisted in identifying living donor candidates, as long as these efforts respect donor autonomy and do not exert undue pressure to donate.

18.6. Donor candidates should be informed of the dangers of transplant tourism.

18.7. Transplant programs should define and disclose their policies for the acceptance of donor candidates identified through public solicitation.

Financial Support

18.8. Donor candidates should be informed of the availability of legitimate financial assistance for expenses from evaluation and donation.

Communication of Policies

18.9. Non directed donors and donors participating in paired donation should be informed of the transplant program's policy on contact with the recipient and other paired donation participants at all stages in the donation process.

18.10. Transplant programs should disclose the extent of the expected postdonation program-patient relationship before donation, including whether the donor can seek medical care at the transplant center after donation.

18.11. Regional policies should ensure access to kidney replacement therapy (dialysis and/or transplantation) for donors who develop kidney failure.

Розділ 19. Спостереження після донорства

19.1. Персональний план допомоги після процедури донорства повинен бути представлений перед нею для того, щоб чітко описати рекомендації щодо подальшої допомоги, хто забезпечить догляд та як часто він буде проводитись.

19.2. Наступні дії повинні виконуватися принаймні щороку після процедури донорства:

- вимірювання кров'яного тиску;
- визначення ІМТ;
- визначення концентрації креатиніну сироватки крові із визначенням ШКФ;
- визначення рівня альбумінурії;
- опитування та пропаганда здорового способу життя, включаючи регулярні вправи, здорову дієту та запобігання курінню тютюну;
- огляд та підтримка психосоціального здоров'я та благополуччя.

19.3. Донорів слід контролювати на предмет розвитку ХХН, а тих, у яких наявні критерії ХНН, слід вести згідно з настановами KDIGO 2012 року.

19.4. Донори повинні отримувати підтримку відповідно до свого віку та підтримку клінічних станів та факторів ризику для здоров'я відповідно до керівних принципів клінічної практики для населення регіону.

Chapter 19. Postdonation follow-up care

19.1. A personalized postdonation care plan should be provided before donation to clearly describe follow-up care recommendations, who will provide the care, and how often.

19.2. The following should be performed at least annually postdonation:

- Blood pressure measurement.
- BMI measurement.
- Serum creatinine measurement with GFR estimation.
- Albuminuria measurement.
- Review and promotion of a healthy lifestyle including regular exercise, healthy diet and abstinence from tobacco.
- Review and support of psychosocial health and well-being.

19.3. Donors should be monitored for CKD, and those meeting criteria for CKD should be managed according to the 2012 KDIGO CKD Guideline.

19.4. Donors should receive age-appropriate healthcare maintenance, and management of clinical conditions and health risk factors according to clinical practice guidelines for the regional population.

Переклад: к.м.н. Іванова М.Д., проф. Іванов Д.Д., за редакцією академіка НАМН України, чл.-кор. НАН України, проф. Пирога Л.А., д.м.н., проф. Зогроб'яна Р.О. ■

**Резюме рекомендаций NGC (2017)
«Критерии реноваскулярной гипертензии»
Американского колледжа радиологии
Клиническое состояние: реноваскулярная гипертензия**

**GUIDELINE SUMMARY NGC: 011207 2017
American College of Radiology (ACR) Appropriateness
Criteria® renovascular hypertension
Clinical Condition: Renovascular Hypertension**

Вариант 1. Высокий индекс вероятности наличия реноваскулярной гипертензии. Нормальная функция почек

| Радиологическая процедура | Рейтинг | ОУР* |
|---|---------|---------------------------------|
| Магнитно-резонансная ангиография брюшной полости без внутривенного введения контраста или с таковым | 8 | ○ |
| Компьютерная томографическая ангиография брюшной полости с внутривенным введением контраста | 8 | ⚡⚡⚡ |
| Ретроперитонеальное УЗИ почек с доплерографией | 7 | ○ |
| Магнитно-резонансная ангиография брюшной полости без внутривенного введения контраста | 5 | ○ |
| Tc-99m-ренография с ИАПФ | 5 | ⚡⚡⚡ |
| Артериография почки | 3 | ⚡⚡⚡ |
| Венография с отбором почечных проб | 3 | Различная |
| Шкала рейтинга: 1, 2, 3 — обычно нет; 4, 5, 6 — может иметь место; 7, 8, 9 — обычно да | | *Относительный уровень радиации |

Variant 1. High index of suspicion of renovascular hypertension. Normal renal function

| Radiologic Procedure | Rating | RRL* |
|--|--------|---------------------------|
| MRA abdomen without and with IV contrast | 8 | ○ |
| CTA abdomen with IV contrast | 8 | ⚡⚡⚡ |
| US kidney retroperitoneal with duplex Doppler | 7 | ○ |
| MRA abdomen without IV contrast | 5 | ○ |
| Tc-99m ACE-inhibitor renography | 5 | ⚡⚡⚡ |
| Arteriography kidney | 3 | ⚡⚡⚡ |
| Venography with renal vein sampling | 3 | Varies |
| Rating Scale: 1, 2, 3 Usually not appropriate; 4, 5, 6 May be appropriate; 7, 8, 9 Usually appropriate | | *Relative Radiation Level |

Вариант 2. Высокий индекс вероятности наличия реноваскулярной гипертензии. Сниженная функция почек, рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²

| Радиологическая процедура | Рейтинг | ОУР* |
|--|---------|---------------------------------|
| Ретроперитонеальное УЗИ почек с доплерографией | 9 | ○ |
| Магнитно-резонансная ангиография брюшной полости без внутривенного введения контраста | 7 | ○ |
| Компьютерная томографическая ангиография брюшной полости с внутривенным введением контраста | 5 | ▼▼▼▼ |
| Магнитно-резонансная ангиография брюшной полости с внутривенным введением контраста или без него | 3 | ○ |
| Тс-99m-ренография с ИАПФ | 3 | ▼▼▼▼ |
| Артериография почки | 3 | ▼▼▼▼ |
| Венография с отбором почечных проб | 3 | Различная |
| Шкала рейтинга: 1, 2, 3 — обычно нет; 4, 5, 6 — может иметь место; 7, 8, 9 — обычно да | | *Относительный уровень радиации |

Variant 2. High index of suspicion of renovascular hypertension. Decreased renal function, eGFR < 30 mL/min/1.73 m²

| Radiologic Procedure | Rating | RRL* |
|--|--------|---------------------------|
| US kidney retroperitoneal with duplex Doppler | 9 | ○ |
| MRA abdomen without IV contrast | 7 | ○ |
| CTA abdomen with IV contrast | 5 | ▼▼▼▼ |
| MRA abdomen without and with IV contrast | 3 | ○ |
| Tc-99m ACE-inhibitor renography | 3 | ▼▼▼▼ |
| Arteriography kidney | 3 | ▼▼▼▼ |
| Venography with renal vein sampling | 3 | Varies |
| Rating Scale: 1, 2, 3 Usually not appropriate; 4, 5, 6 May be appropriate; 7, 8, 9 Usually appropriate | | *Relative Radiation Level |

Перевод к.м.н. М.Д. Ивановой ■



Ера персоналізованої нефрології: від керівництва до індивідуалізованої практики (від дитинства до дорослої людини) (за матеріалами 10-го Міжнародного курсу післядипломної освіти REENA™)

15 вересня 2017 року в Grand Admiral Resort & SPA (м. Ірпень) пройшов **10-й Міжнародний курс післядипломної освіти REENA™** «Ера персоналізованої нефрології: від керівництва до індивідуалізованої практики (від дитинства до дорослої людини)». Цей захід проведено кафедрою нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика згідно з реєстром МОЗ України під патронатом Міжнародної асоціації дитячих нефрологів IPNA/ESPN (https://www.youtube.com/playlist?list=PLwTK6FU6ahXFVgE9bs3YKvp_xYsH5i6jM).

Філософія курсу побудована на науковому і клінічному аналізі світових рекомендацій та стандартів якості. Церемонія відкриття була представлена від імені акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України проф. Пирого Любомира Антоновича, який пройшов тривалий шлях від створення нефрології до її становлення як окремої дисципліни.

Академічний курс становили 3 блоки. Перший — «Хронічне захворювання нирок у дітей» вела декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика, доцент Кушніренко Стелла Вікторівна, яка представила члена IPNA **Олексія Миколайовича Ци-**

гіна, д.м.н., професора, керівника дитячого нефрологічного відділення «Науковий центр здоров'я дітей» Російської академії медичних наук (м. Москва, РФ), який виступив із доповіддю «ХХН у дітей. Чи існують загальні підходи до лікування?» (https://www.youtube.com/watch?v=dCGv_1TLE98). Доповідач подав епідеміологію хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей, вікові особливості, загальні принципи лікування, власний досвід при найпоширеніших причинних захворюваннях, що передують розвитку ХХН. Презентація викликала жвавий інтерес і багато питань у слухачів.

Друга доповідь у форматі майстер-класу «Чи можна гальмувати розвиток ХХН у дітей і прогресування у дорослих: індивідуальний підхід» була представлена завкафедрою нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика проф. **Дмитром Дмитровичем Івановим** у співавторстві з к.б.н. **Олександром Олександровичем Мельником**. Доцільність такого тандему визначається перспективністю імунобіологічної терапії при деяких набутих захворюваннях нирок (https://www.youtube.com/watch?v=-KhW238SLYU&list=PLwTK6FU6ahXFVgE9bs3YKvp_xYsH5i6jM&index=2).

Слід відзначити **три практичні аспекти цього майстер-класу**. Перший — гальмування прогресування, а в певній частині дітей — можливість оборотного перебігу хронічного захворювання нирок (ХЗН), тому в Україні і використовується термін «захворювання» на відміну від «хвороба» у дорослих пацієнтів. Основу ренопротекції в дітей сьогодні становлять блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) (насамперед олмесартан та ірбесартан) при розрахованій швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) 15–60 мл/хв, а при рШКФ понад 60 мл/хв — комбінація БРА і інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) (наприклад, олмесартан + еналаприл, ірбесартан + раміприл).

Другий практичний аспект — можливість гальмування прогресування розвитку кіст при полікістозі нирок, що можливо приблизно з однаковою ефективністю за допомогою БРА + іАПФ (+ статин), блокаторів рецепторів циклічного аденозинмонофосфату (толваптан) та mTOR-інгібіторів (сіролімус, еверолімус).

Третій практичний аспект стосувався найпоширенішої групи захворювань, а саме інфекцій сечової системи (ІСС), що на тлі анатомічних аномалій розвитку призводять до розвитку ХЗН у дітей. Проте навіть за відсутності порушень уродинаміки лікування цих інфекцій потребує певної уваги з боку лікарів загальної практики і нефрологів зокрема. Слід відзначити, що діагностика і лікування ІСС у дітей в Україні дещо відрізняються від рекомендацій

Європейської асоціації урологів — EAU (базовий документ, що береться за основу в Україні). На сьогодні важливі рекомендації з лікування ІСС у дітей в Україні такі.

1. Діти з антенатальним гідронефрозом становлять групу підвищеного ризику за ІСС і потребують тривалої антибактеріальної профілактики (EAU, 2A). Після наявного епізоду інфекції сечової системи в дівчаток проводиться лікування уроантисептиком (Макмірор, фурамаг 25 мг або триметоприм/сульфаметоксазол) і канефроном Н, а у хлопчиків — фітоніринговим препаратом (канефрон Н).

2. Перший епізод циститу в дітей лікується уроантисептиком протягом 5 діб. Другий епізод — іншим уроантисептиком протягом 7 діб. Препарати вибору: фурамаг, Макмірор, рідше — триметроприм/сульфаметоксазол. Інші уроантисептики сьогодні з різних причин не використовуються. Антибіотик (цефалоспорин 3-ї генерації) застосовують при діагнозах «ІСС без визначення топіки» або «пієлонефрит».

Терапію інфекцій нижніх сечових шляхів не починають з антибіотика за відсутності ризик-факторів, а за потреби в дітей застосовують переважно цефіксим (цефікс), після чого признають профілактичне лікування фурамагом або Макмірором, а також канефроном Н або уропаком 36, що містить саме 36 мг проантиціанідину А (очікується його дитяча форма у вигляді суспензії). Певні непорозуміння можуть виникати з дитячими дозами уроантисептиків. Наприклад, Макмірор дозволений для застосування вагітними у країні-виробнику Італії, а також дітям із періоду новонародженості, в Росії — з 2 років, в Україні — з 6 років. Проте Макмірор за рахунок високої ефективності і відсутності резистентності *Escherichia coli* швидко і надовго позбавляє від дизуричних симптомів й усуває бактеріурію і лейкоцитурію. Швидке усунення уропатогенів і запалення захищає уроепітелій від пошкодження, що

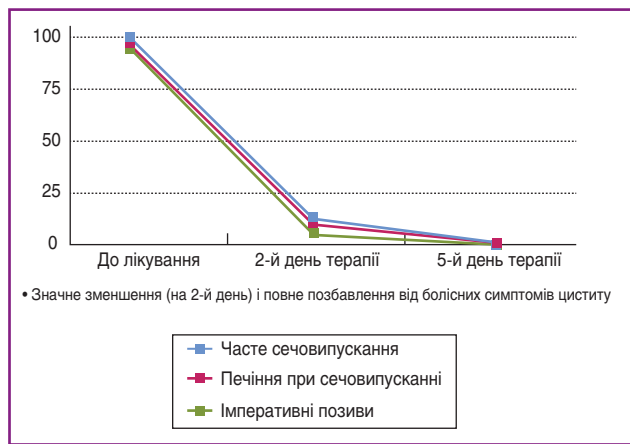


Рисунок 1

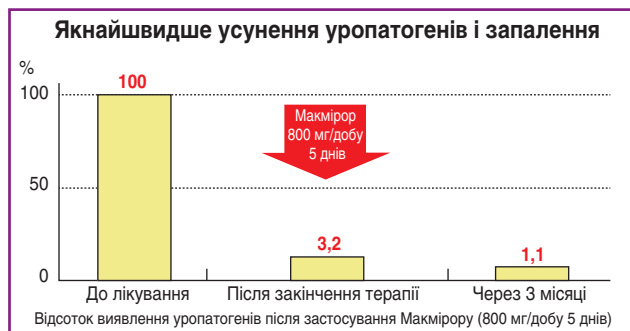


Рисунок 2

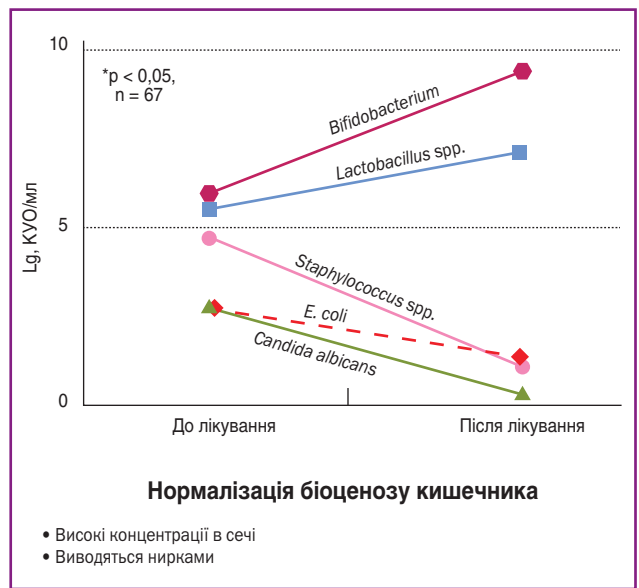


Рисунок 3

означає запобігання хронізації циститу. Застосування Макмірору призводить до нормалізації біоценозу кишечника, знижуючи в ньому титр патогенної *Escherichia coli*.

3. Препаратами вибору в лікуванні циститу в дітей є: фурамаг, Макмірор (має переваги в дівчаток із вульвітами та вульвовагінітами) і триметоприм/сульфаметоксазол. Інші препарати протимікробної дії при першому-другому епізодах не використовуються, за винятком антибіотиків для лікування доведених за підвищеним титром IgG урогенітальних інфекцій. Для полегшення симптомів циститу використовують ріабал та канефрон Н. Останній потенціє дію уроантисептиків.

4. Антибіотики (переважно цефалоспорины 3-ї генерації) застосовуються для лікування пієлонефриту. Найчастіше використовується ступінчаста терапія: парентерально цефалоспорины 3-ї генерації внутрішньовенно 3 доби, потім цефіксим (цефікс) — 7 діб. Загальна тривалість лікування становить 10 діб при неускладненому перебігу пієлонефриту (нормалізація температури тіла на 3-тю добу, аналізу сечі на 5-ту добу, відсутність порушень уродинаміки). Амоксицилін із сульбактамом або клавуланатом використовують переважно за наявної грампозитивної флори. Препаратом другої лінії є фторхінолони (ципрофлоксацин) у дозі 20 мг/кг маси тіла.

Основа лікування пієлонефриту в стаціонарі за схемою «3+» (приклад):

— антибактеріальна терапія ступінчаста (наприклад, цефалоспорины 2–3-го покоління (цефтріаксон/сульбактам 100 мг/кг/добу у 2 введення в/в 3 дні, потім цефікс 8 мг/кг/добу перорально 7 діб);

— регідратація пероральна та дезінтоксикація внутрішньовенно (реосорбілакт 5 мл/кг/добу у два введення або ксилат при ацетонемічному синдромі);

— жарознижуючі та протизапальні (за потребою): парацетамол 3–4 дні і німесулід до 10 діб (дітям старше 12 років);

— «+» — запобігання рецидиву: профілактичне лікування фурамагом 25 мг на ніч 3–6 місяців або Макмірором 200 мг у поєднанні або альтернативно канефрон Н чи уропак 36.

Амбулаторно (нетяжкий перебіг, не має дегідратації і гіпертермії): за схемою «2+»:

— наприклад, цефікс один раз на добу 10 діб або цефуроксим (цефутил) 30 мг/добу у два прийоми 10 діб через рот;

— жарознижуючі та протизапальні (за потребою): парацетамол 3–4 дні і німесулід до 7 діб (дітям старше 12 років);

— «+» — запобігання рецидиву: профілактичне лікування фурамагом 25 мг на ніч 3–6 місяців або Макмірором 200 мг у поєднанні або альтернативно канефрон Н чи уропак 36.

5. Після лікування рецидиву ІСС використовують профілактичне лікування 1/3–1/4 від добової дози фурамагу, Макмірору, триметоприму/суль-

фаметоксазолу або віковою дозою канефрону Н чи уропаку 36 (36 мг проантоціанідину А) для дівчаток та у виняткових випадках у хлопчиків. Проте існують дані про ефективність застосування у хлопчиків канефрону Н. Тривалість профілактичного лікування становить 1–3 місяці при попередньому діагнозі «цистит» та 3–12 місяців — при попередньому діагнозі «пієлонефрит».

6. Змінилась європейська думка щодо безсимптомної бактеріурії, що зараз вважається загалом доброякісним, а іноді і захисним станом (з формуванням біоплівки). Клінічний досвід в Україні свідчить про вкрай низьку ефективність лікування ІСС після 3–4-го курсу антибактеріальних препаратів, тому безсимптомна бактеріурія, як і симптомна (з лейкоцитурією), найчастіше лікується/контролюється за допомогою фітопрепаратів (канефрон Н, уропак 36) без застосування антибіотиків.

7. Доцільним є щеплення дітей після 4–6 років (автовакцина протягом місяця або урваксом протягом 6 місяців) для дітей із рецидивуючими ІСС та при безсимптомній/симптомній бактеріурії.

8. Фторхінолони, зокрема цiproфлоксацин (флапрокс) і левофлоксацин, застосовуються як препарати другого ряду при ускладненому пієлонефриті, виділенні *P. aeruginosa*, полірезистентних грамотригативних збудників, а також за життєвими показаннями.

Другий блок лекцій «Рідкісна ХХН у дітей і підлітків» вела д.м.н., професор, завідувача кафедрою патологічної та топографічної анатомії Олена Олександрівна Дядик. Свою другу доповідь «**Рідкісні ХХН у дітей: індивідуальний підхід**» подав проф. **О.М. Цигін** (https://www.youtube.com/watch?v=UnDmcWyYlsw&list=PLwTK6FU6ahXFVgE9bs3YKvp_xYsH5i6jM&index=3).

У продовженні цієї теми доцент кафедри нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика Стелла Вікторівна Кушніренко презентувала майстер-клас «ORPHAN захворювання у дітей. Чи існують рекомендації або аналізуємо окремі випадки?» (<https://www.youtube.com/watch?v=xzMH87mQN4I>). С.В. Кушніренко розпочала з визначення поняття «рідкісне (орфанне) захворювання» — це захворювання, що загрожує життю людини або що хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіше ніж 1 : 2000 (згідно із законом України № 1213-VII від 15.04.2014 р.). Згідно з наказом МОЗ України № 778 від 27.10.2014 р. «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань із змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 30 грудня 2015 року № 919, від 29 червня 2017 року № 731», до переліку рідкісних захворювань, які відмічаються в практиці нефролога, відносять: порушення транспорту амінокислот — синдром Фанконі (-де Тоні-Дебре), цистиноз, порушення обміну міді (хвороба Вільсона), туберозний склероз, синдром

Леша — Найхана, діабет нецукровий, нічну пароксизмальну гемоглобінурію та інші.

На прикладі рідкісної автосомно-рецесивної лізосомальної хвороби накопичення — цистинозу, керуючись Nephropathic cystinosis: an international consensus document (Emma F., Nesterova G., Langman C. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2014), Cystinosis: a review (Elmonem M.A., Veys K.R., Soliman N.A. et al. // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2016) і аналізуючи окремі клінічні випадки генералізованої проксимальної каналцевої дисфункції, С.В. Кушніренко ознайомила аудиторію з можливостями пренатальної діагностики, клініко-лабораторними критеріями захворювання, молекулярно-генетичним дослідженням, принципами лікування — від симптоматичної терапії до специфічного лікування цистеаміном і результатами ниркової трансплантації, а також із проблемами дорослих пацієнтів і менеджментом екстраренальних проявів цистинозу.

Третій блок «Системні захворювання» об'єднав усі вікові групи, адже нерідко розвиток цих захворювань починається в підлітковому віці та завдяки сучасній терапії триває достатньо довго, протягом життя людини. Професор О.М. Цигін представив проф. Олену Олександрівну Дядик, яка виступила з трьома доповідями, а саме: «Ураження нирок при АНЦА-асоційованих системних васкулітах» (https://www.youtube.com/watch?v=ICA0yx5g0xI&index=5&list=PLwTK6FU6ahXFVgE9bs3YKvp_xYsH5i6jM), «Особливості морфологічної картини у хворих на системну склеродермію» (<https://www.youtube.com/watch?v=3VhIbvLgp74>) та «Синдром Гудпасчера». Кропітка морфологічна діагностика дозволяє індивідуалізувати та персоніфікувати лікувальний підхід, зменшити відсоток побічних дій лікування та отримати економічний ефект.

Органічним продовженням морфологічної основи діагнозу цих захворювань став майстер-клас д.м.н. Тетяни Борисівни Бевзенко «Сучасні уявлення про ураження нирок при системній склеродермії» (<https://www.youtube.com/watch?v=oPM30zG6k5s>).

Після закінчення конференції було подано коротку доповідь «CD 20 і терапія люпус-нефриту» від проф. Д.Д. Іванова (https://www.youtube.com/watch?v=cTENhFj4_yo).

Конференція продовжилася 16 вересня на клінічній базі за окремою програмою для відпрацювання практичних навичок набутих знань.

У роботі конференції брали участь 116 лікарів із 12 регіонів України. Аудиторія була представлена, окрім дитячих нефрологів та нефрологів, цілою низкою лікарів загальної практики, педіатрів, терапевтів, кардіологів, що обумовило жваву дискусію в кожному блоці лекцій.

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

15 вересня були проведені установчі збори засновників громадської організації «Українська асоціація дитячих нефрологів». Президентом асоціації обраний проф. Д.Д. Іванов, віце-президентом — доц. С.В. Кушніренко, членами президії проф. Олена Олександрівна Дядик (д.м.н., проф., зав. кафедри патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П.Л. Шупика), Нінель Борисівна Бойко (Рівненська обласна дитяча лікарня), Ольга Михайлівна Черкашина (Херсонська дитяча обласна клінічна лікарня, завідувача дитячим нефрологічним відділенням, головний позаштатний дитячий нефролог), Марта Олександрівна Секунда (міська дитяча клінічна лікарня; зав. дитячим нефрологічним відділенням, м. Львів), Олена Володимирівна Медведська, (нефролог, лікар-ординатор дитячого нефрологічного відділення, м. Дніпро), Світлана Петрівна Фоміна (гол.н.с. відділу дитячої нефрології, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ), Єлизавета Михайлівна Мордовец (МДКЛ № 1, м. Київ, зав. дитячим нефрологічним відділенням).

Від організатора місця проведення заходу: у 2017 році **Grand Admiral Resort & SPA (м. Ірпінь)** отримав нагороду як кращий спа-курорт Східної Європи за швейцарською версією World Luxury Spa & Restaurant Awards 2017, ресторан «Моцарт» — як кращий ресторан рекреаційної зони України 2017 р.

Інформаційний спонсор: Видавничий дім «Заславський» — <http://www.zaslavsky.com.ua/>.

Інтернет-ресурс: www.nephrology.kiev.ua.

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

Спонсори академічного курсу REENA™
Генеральний спонсор



Підготував проф. Д. Іванов ■

Симпозіум № 235 «Прижиттєві донори нирки (частина 1)»

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

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з матеріалом «**Керівництво клінічної практики KDIGO з оцінки та догляду за донорами живої нирки**», що надрукований на с. 51 цього номеру журналу.

Питання до симпозіуму № 235 «Прижиттєві донори нирки (частина 1)»

1. При організації прижиттєвого донорства нирки необхідно:

А. Перевірити готовність кандидата-донора добровільно пожертвувати нирку без стороннього тиску.

Б. Дотримуватися правил програми трансплантації.

В. Освітні знання та консультування щодо індивідуальних ризиків та переваг, методів мінімізації ризиків та необхідності проведення подальших заходів після донорства органу.

Г. Мати план донорської допомоги та наступних заходів для мінімізації ризиків, пов'язаних із донорством.

Д. Мати письмову згоду реципієнта.

Е. Усі відповіді правильні.

Є. Правильні відповіді — А-Г.

Ж. Немає жодної правильної відповіді.

2. Кожна програма трансплантації повинна:

А. Надавати кожному кандидату-донору індивідуалізовану кількісну оцінку ризиків.

Б. Встановити політику, що визначає медичні критерії, які є прийнятними для донорства.

В. Критерії мають бути спрямовані на чисельні порогові значення для короткотермінових та довготермінових ризиків після акту донорства.

Г. Подавати ризики як абсолютні.

Д. Подавати ризики як відносні.

Е. Усі відповіді правильні.

Є. Правильні відповіді — А-Г.

Ж. Немає жодної правильної відповіді.

3. Якщо ризик кандидата-донора після донорства:

А. Перевищує прийнятний рівень ризику трансплантації, цей ризик не є прийнятним для донорства.

Б. Нижчий за прийнятний поріг у трансплантаційній програмі, кандидат приймає рішення про продовження донорства чи відмову від нього.

В. Рішення приймає комісія.

Г. Рішення приймає реципієнт.

Д. Правильні відповіді — А, Б.

Е. Правильні відповіді — Б, В.

Ж. Правильні відповіді — А-Г.

4. Якщо кандидат-донор не приймається до донорства:

А. Програма трансплантації повинна пояснити причину неприйняття його кандидатури.

Б. Програма трансплантації не повинна пояснювати причину неприйняття його кандидатури.

В. Він більше ніколи не може розглядатись програмою.

Г. Він може подати апеляцію.

Д. Усі відповіді правильні.

Е. Усі відповіді неправильні.

5. Команда, що спеціалізується на міждисциплінарній програмі трансплантації, повинна:

- А. Оцінювати.
- Б. Доглядати.
- В. Сформулювати план догляду за донором.
- Г. Довгостроково спостерігати донора після по-
жертвування нирки.
- Д. Усі відповіді правильні.
- Е. Усі відповіді неправильні.

6. Поінформована згода на донорства повинна бути отримана:

- А. Від кандидата-донора.
- Б. За відсутності передбачуваного одержувача.
- В. За відсутності членів сім'ї.
- Г. За відсутності інших осіб, які можуть вплинути
на рішення про донорство.
- Д. Усі відповіді правильні.
- Е. Усі відповіді неправильні.

7. Слід дотримуватися протоколу, щоб надати кожному кандидату-донору інформацію:

- А. Про процеси обстеження та подальшого спо-
стереження.
- Б. Результати обстеження.
- В. Індивідуалізовані ризики.
- Г. Як буде оброблятися особиста інформація про
здоров'я.
- Д. Наявність персоналу програми трансплантації
для підтримки.
- Е. Усі відповіді правильні.
- Є. Усі відповіді неправильні.

8. Потрібно підтвердити розуміння кандидатом-донором перед тим, як приступити до процедури донорства:

- А. Інформації про ризики.
- Б. Інформації про переваги.
- В. Інформації стосовно його обстеження.
- Г. Можливості зупинити процедуру донорства на
будь-якому етапі.
- Д. Усі відповіді правильні.
- Е. Усі відповіді неправильні.

9. Кандидати-донори повинні:

- А. Мати достатньо часу для розгляду інформації,
що стосується прийняття рішення про те, чи хочуть
вони пожертвувати нирку, чи ні.
- Б. Мати можливість відкликання на будь-якому
етапі процесу обстеження.
- В. Мати можливість отримати підтримку в разі
відмови від донорства.
- Г. Бути впевненими в захисті своєї конфіденцій-
ності.
- Д. Усі відповіді правильні.
- Е. Усі відповіді неправильні.

10. Визначення крові донора з метою зменшення ризику несумісної АВО-трансплантації за АВО повинно проводитися:

- А. Двічі до донорства.
- Б. Тричі до донорства.
- В. Один раз до донорства.
- Г. Тільки в разі парної трансплантації.
- Д. Усі відповіді правильні.
- Е. Усі відповіді неправильні.

11. Тестування підтипу А групи крові донора повинно проводитися:

- А. У тих випадках, коли донорство планується
реципієнту з анти-А-антитілами.
- Б. Коли наявні різні групи крові за АВО.
- В. Коли проводиться повторна трансплантація
нирки.
- Г. Реципієнтам у віці понад 65 років.
- Д. Усі відповіді правильні.
- Е. Усі відповіді неправильні.

12. HLA-типсування для визначення головного комплексу гістосумісності (МНС) класу I (A, B, C) та класу II (DP, DQ, DR) повинно проводитися:

- А. У кандидатів-донорів та їх призначених реци-
пієнтів.
- Б. Тільки в призначених реципієнтів.
- В. Тільки в донорів.
- Г. Тільки при незбігу за АВО.
- Д. Усі відповіді правильні.
- Е. Усі відповіді неправильні.

13. Донорспецифічні анти-HLA-антитіла слід тестувати:

- А. У призначених реципієнтів.
- Б. Донорів.
- В. Донорів і призначених реципієнтів.
- Г. Не слід тестувати взагалі.
- Д. Донорів, призначених реципієнтів та їх дітей.

14. Кандидати-донори, які є несумісними з реципієнтами за групою крові АВО або HLA, повинні бути поінформовані:

- А. Про наявність ризиків.
- Б. Переваги варіантів лікування.
- В. Нирковий обмін (парний своп).
- Г. Стратегії управління несумісністю.
- Д. Усі відповіді правильні.
- Е. Усі відповіді неправильні.

15. Що таке парний обмін нирками (парний своп)?

- А. Передача нирки іншому реципієнту як парний
обмін.
- Б. Передача нирки дитині реципієнта.
- В. Передача нирки батькові/матері реципієнта.
- Г. Передача нирки родичам реципієнта.
- Д. Передача нирки в іншу країну.

Підготував: д.м.н., проф. Д.Д. Іванов ■

Симпозіум № 236 «Прижиттєві донори нирки (частина 2)»

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

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з матеріалом «**Керівництво клінічної практики KDIGO з оцінки та догляду за донорами живої нирки**», що надрукований на с. 51 цього номеру журналу.

Питання до симпозіуму № 236 «Прижиттєві донори нирки (частина 2)»

1. Функція нирок донорів повинна бути виражена як:

- А. Швидкість клубочкової фільтрації.
- Б. Концентрація креатиніну в сироватці крові.
- В. Кількість сечі на добу.
- Г. Розмір нирок за даними УЗД.
- Д. Співвідношення альбуміну/креатиніну сечі.

2. ШКФ донора повинна бути виражена:

- А. В мл/хв/1,73 м².
- Б. Мл/хв.
- В. Дл/год.
- Г. Мл/24 год.
- Д. Дл/24 год.

3. ШКФ донора повинна бути підтверджена за допомогою одного або декількох таких вимірювань залежно від доступної можливості:

А. Вимірювання ШКФ з використанням екзогенного маркера фільтрації (мШКФ), бажано кліренсу інуліну в сечі або плазмі, кліренсу іоталамату в сечі або плазмі, кліренсу сечі або плазми ⁵¹Cr-ЕДТА, кліренсу сечі або плазми іогексолу або кліренсу сечі ^{99m}Tc-ДТРА.

Б. Кліренс креатиніну (мКрК).

В. Оціночна (розрахункова) ШКФ за комбінацією сироваткового креатиніну та цистати-

ну С (рШКФкр-цис) згідно з рекомендаціями KDIGO-2012 із ХХН.

Г. Повторна оцінка ШКФ за креатиніном сироватки крові (рШКФкр).

Д. Усі відповіді правильні.

4. Визначати ШКФ кожної нирки донора окремо за допомогою радіонуклідних або контрастних засобів слід за наявності:

А. Паренхіматозних аномалій.

Б. Судинних аномалій.

В. Урологічних аномалій.

Г. Мультикістозу нирки.

Д. Кіст у нирках.

Е. Правильні відповіді — А-Г.

Є. Правильні відповіді — А, Б, Г, Д.

Ж. Правильні відповіді — А-В, Д.

5. ШКФ понад 90 мл/хв/1,73 м² або більше слід вважати:

А. Неприйнятним для донорства рівнем функції нирок.

Б. Прийнятним для донорства рівнем функції нирок.

В. Приводом для визначення гіперфільтрації та відкладання донорства.

Г. Приводом для визначення функції окремо кожної нирки.

Д. Приводом для визначення співвідношення альбуміну/креатиніну сечі.

6. Рішення про затвердження кандидатів-донорів зі ШКФ від 60 до 89 мл/хв/1,73 м²:

А. Слід індивідуалізувати, спираючись на демографічний та медичний стан здоров'я пацієнта.

Б. Можна приймати без будь-яких зауважень.

В. Слід відкласти до повторного визначення ШКФ через 3 місяці.

Г. Можна приймати без будь-яких зауважень, якщо донору понад 65 років.

Д. Можна приймати без будь-яких зауважень, якщо реципієнту понад 65 років.

7. Кандидати-донори зі ШКФ менше від 60 мл/хв/1,73 м²:

А. Можуть бути донором нирки без будь-яких зауважень.

Б. Донорство слід відкласти до повторного визначення ШКФ через 3 місяці.

В. Можуть бути донором без будь-яких зауважень, якщо донору понад 65 років.

Г. Можуть бути донором без будь-яких зауважень, якщо реципієнту понад 65 років.

Д. Не повинні бути донором нирки.

8. При наявності асиметрії в ШКФ, паренхіматозних, судинних або урологічних аномаліях:

А. Не виключається донорство.

Б. Для донорства повинна використовуватись нирка, що постраждала більш сильно.

В. Виключається донорство.

Г. Слід визначити загальну ШКФ.

Д. Слід повторити дослідження на визначення асиметрії ШКФ через 3 місяці.

Е. Правильні відповіді — А, Б.

Є. Правильні відповіді — А, В.

Ж. Правильні відповіді — Б, Д.

9. Прижиттєвий донор нирки:

А. Має вищий ризик народження дитини з нирковою недостатністю.

Б. Має розвиток термінальної ниркової недостатності через 5 років після донорства.

В. Має розвиток термінальної ниркової недостатності через 10 років після донорства.

Г. Має дещо вищий ризик розвитку ниркової недостатності, ніж людина з двома нирками.

Д. Не має вищого ризику розвитку ниркової недостатності, ніж людина з двома нирками.

10. Протеїнурія донору повинна вимірюватися як:

А. Альбумінурія.

Б. Добова протеїнурія.

В. Ортостатична протеїнурія.

Г. Протеїнурія фізичного навантаження.

Д. Загальний білок сечі.

11. Первинну оцінку альбумінурії в донора (скринінг) слід проводити, використовуючи:

А. Співвідношення альбуміну/креатиніну в сечі у 24-годинній порції сечі.

Б. Співвідношення альбуміну/креатиніну в сечі у випадковому (будь-якому) зразку сечі.

В. Ортостатичну пробу.

Г. Пробу фізичного навантаження.

Д. Пробу функціонального резерву нирки.

12. Наявність альбумінурії в донора повинна бути підтверджена за допомогою:

А. Рівня екскреції альбуміну (РЕА, мг/добу) у добовій сечі.

Б. Повторного визначення співвідношення альбуміну/креатиніну, якщо неможливо отримати РЕА.

В. Проби фізичного навантаження.

Г. Ортостатичної проби.

Д. Проби на функціональний резерв нирки.

Е. Правильні відповіді — А, Б.

Є. Правильні відповіді — А, В.

Ж. Правильні відповіді — А, Г.

13. Альбумінурію сечі менше від 30 мг/добу слід вважати:

А. Неприйнятним для донорства рівнем.

Б. Прийнятним для донорства рівнем.

В. Необхідною для повтору аналізу через 3 місяці.

Г. Необхідною для повтору аналізу через 1 місяць.

Д. Необхідною для повтору аналізу через 2 тижні.

14. Рішення про затвердження кандидатів-донорів з рівнем екскреції альбуміну від 30 до 100 мг/добу повинно бути:

А. Перевірене через 2 тижні.

Б. Перевірене через 1 місяць.

В. Перевірене через 3 місяці.

Г. Індивідуалізоване на підставі демографічного та медичного профілю щодо прийнятного рівня ризику програми трансплантації.

Д. Підставою для відмови від донорства.

15. Кандидати-донори з рівнем екскреції альбуміну сечі понад 100 мг/добу:

А. Повинні повторити аналіз через 2 тижні.

Б. Повинні повторити аналіз через 1 місяць.

В. Повинні повторити аналіз через 3 місяці.

Г. Можуть бути донорами нирки без обмежень.

Д. Не повинні бути донорами нирки.

Підготував: д.м.н., проф. Д.Д. Іванов ■

Симпозіум № 237 «Патогенез і потенційна терапія автосомно-домінантного полікістозу нирок»

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

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся зі статтею О.О. Мельника «Патогенез і потенційна терапія автосомно-домінантного полікістозу нирок», що надрукована на с. 13 цього номеру журналу.

Питання до симпозіуму № 237 «Патогенез і потенційна терапія автосомно-домінантного полікістозу нирок»

1. Частота зустрічальності автосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок (АДПХН) становить:

- А. 1 : 100.
- Б. 1 : 2000.
- В. 1 : 400 — 1 : 1000.
- Г. 1 : 5000.
- Д. 1 : 10 000.

2. Який головний маркер при АДПХН характеризує тяжкість захворювання?

- А. Загальний об'єм нирок.
- Б. Швидкість клубочкової фільтрації.
- В. Альбумін у сечі.
- Г. Креатинін у сироватці крові.
- Д. Загальний білок у сечі.

3. Який з інструментальних методів діагностики наявності кісти в нирці вважається найбільш інформативним?

- А. Ультразвукове дослідження.
- Б. Магнітно-резонансна томографія.
- В. Комп'ютерна томографія.
- Г. Рентгенологічний метод.
- Д. Усі відповіді правильні.

4. При підозрі на АДПХН необхідно виключити:

- А. Гідронефроз.
- Б. Пухлину Вільмса.
- В. Тромбоз ниркових вен.
- Г. Пієлонефрит.
- Д. Усі відповіді правильні.

5. Які скарги характерні при АДПХН?

- А. Підвищення тиску, головні болі.
- Б. Підвищена стомлюваність.
- В. Загальна слабкість.
- Г. Тупий біль в епігастральній ділянці.
- Д. Усі відповіді правильні.

6. Клінічними проявами АДПХН є:

- А. Гіпертонія.
- Б. Гематурія.
- В. Хронічна ниркова недостатність.
- Г. Синдром полікістозних яєчників.
- Д. Усі відповіді правильні.

7. Причинами АДПХН є:

- А. Мутація в генах PKD1 і PKD2.
- Б. Експресія мутантних форм білків поліцистину-1 і поліцистину-2.

В. Порушення функціонування або повна втрата первинної цилії.

Г. Гідронефроз.

Д. Гломерулонефрит.

Е. Правильні відповіді: А, Б, Г.

Є. Правильні відповіді: А-В.

Ж. Правильні відповіді: В-Д.

8. Збільшення обсягу кісти відбувається шляхом:

А. Секреції в кісту рідини.

Б. Проліферації клітин, що вистилають кісту.

В. Порушення функціонування Na^+/K^+ -АТФази.

Г. Надходження іонів Cl^- у кісту.

Д. Усі відповіді правильні.

9. Білок поліцистин-2 функціонує як:

А. Пасивний Na^+ -канал.

Б. Потенціалзалежний K^+ -канал.

В. Неселективний Ca^{2+} -канал.

Г. Cl^- -канал.

Д. Усі відповіді правильні.

10. Який середній вік початку термінальної ниркової недостатності при мутації гена PKD1?

А. 25 років.

Б. 36 років.

В. 53 роки.

Г. 62 роки.

Д. 69 років.

11. Білок поліцистин-1 локалізований:

А. В епітеліальних клітинах ниркових каналців.

Б. Серці.

В. Печінці.

Г. Ендокринних залозах.

Д. Усі відповіді правильні.

12. Яка ефективність толваптану для лікування АДПХН була продемонстрована в дослідженні TEMPO 3 : 4?

А. Уповільнення швидкості росту загального об'єму нирок.

Б. Зміна швидкості клубочкової фільтрації.

В. Уповільнення погіршення функції нирок.

Г. Покращання клінічних симптомів.

Д. Усі відповіді правильні.

13. Октреотид, застосовуваний для лікування АДПХН, служить для зниження:

А. Ц-АМФ.

Б. Ц-ГМФ.

В. Інозитолтрифосфату.

Г. Діацилгліцерину.

Д. Оксиду азоту.

14. Препарати, які слід застосовувати першими для лікування гіпертензії при АДПХН:

А. Бета-блокатори.

Б. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

В. Блокатори кальцієвих каналів.

Г. Діуретики.

Д. Адреноблокатори.

15. Росковітин при АДПХН є інгібітором цикліназалежної кінази (CDK):

А. CDK 1.

Б. CDK 2.

В. CDK 3.

Г. CDK 4.

Д. CDK 5.

Підготував О.О. Мельник ■

Пам'ятка пацієнту з гематурією

Гематурія як ознака нефрологічних захворювань найчастіше зустрічається при ІgА-нефропатії й спадковому нефриті, а також гематуричній формі гломерулонефриту. При застудних захворюваннях, надмірних навантаженнях та нерідко з невідомих причин спостерігається погіршення аналізів сечі, що супроводжується збільшенням кількості еритроцитів у сечі, а інколи зміною кольору сечі. Це викликає занепокоєння пацієнтів та бажання проводити певне лікування.

Якщо спостерігається зміна кольору сечі на буряковий або зелений, слід збільшити вживання рідини (чай, лужні мінеральні води, узвар) до досягнення добової кількості сечі 1,8–2 л. У разі зростання числа еритроцитів у сечі лише за аналізами водне навантаження невиправдане.

Існують 4 параметри для забезпечення постійного контролю прогресування ниркового процесу та гальмування прогресування хвороби:

1. *Креатинін і сечовина крові.* Цей показник слід контролювати кожні півроку. За рівнем креатиніну

бажано розраховувати швидкість клубочкової фільтрації (формула EPI). Швидкість клубочкової фільтрації, що зменшується порівняно з попередніми показниками або менша за 90 мл/хв, потребує консультації нефролога.

2. *Аналіз сечі за Зимницьким.* Його слід проводити один раз на рік. Хоча б одна порція сечі повинна мати відносну густину понад 1018.

3. *Аналіз сечі на альбумінурію або співвідношення альбумін/креатинін ранкової сечі (САК).* Частота виконання аналізу — один раз на півроку. САК повинен бути меншим за 3.

4. *Вимірювання артеріального тиску.* При його нормальних значеннях — один раз на місяць, при підвищених — щонайменше один раз на тиждень, при прийомі антигіпертензивних препаратів — щоденно.

Ці показники доцільно заносити в таблицю у хронологічній послідовності для динамічного аналізу. Будь ласка, регулярно надавайте ці нотатки нефрологу. ■

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

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


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

Подробнее о книгах на сайте WWW.BOOKVAMED.COM.UA


| НЕФРОЛОГИЯ | | |
|------------|--|--------|
| Н04047 | Анемия при хронической болезни почек: руководство / Давыдкин И.Л., Шутов А.М., Ромашева Е.П. и др. — 64 с. | 107,00 |
| Н04039 | Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с. | 317,00 |
| Н04035 | Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с. | 335,00 |
| Н04024 | Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В.Шатохина. — 288 с. | 168,00 |
| Н04056 | Діагностика та лікування хвороб нирок / Свінціцький А.С., Мойсеєнко М.Д. — 404 с. | 120,00 |
| Н04045 | Клинический диализ / Ахмад Сугейл. — 304 с. | 706,00 |
| Н04027 | Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с. | 110,00 |
| Н04042 | Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с. | 261,00 |
| Н04053 | Мочекаменная болезнь. Руководство для врачей / И.С.Колпаков. — 368 с. | 387,00 |
| Н04026 | Нефрология и урология: Учеб.пособие / А.С. Чиж, В.С. Пилотович, В.Г. Колб. — 464 с. | 49,00 |
| Н04037 | Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с. | 446,00 |
| Н04018 | Нефрология: главные аспекты. — 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с. | 35,00 |
| Н04030 | Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с. | 142,00 |
| Н04043 | Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с. | 252,00 |
| Н04051 | Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-тє вид., переробл.), м'який переплет / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 460 с. | 200,00 |
| Н04052 | Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-тє вид., переробл.), твердий переплет / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 464 с. | 280,00 |
| Н04054 | Нефрологія. Національний підручник / Іванов Д.Д., Пиріг Л.А. — 315 с. | 320,00 |
| Н04012 | Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с. | 189,00 |
| Н04008 | Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский. | 193,00 |
| Н04005 | Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык. — 176 с. | 111,00 |
| Н04006 | Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с. | 125,00 |
| Н04049 | Почечная недостаточность и заместительная терапия / Блэйкли С. | 705,00 |
| Н04040 | Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. — 600 с. | 200,00 |
| Н04055 | Судинна патологія нирок / Багрій М.М. — 456 с. | 500,00 |


Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД
на сайте: www.bookvamed.com.ua


ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ


 **За підтримки:**
Президента України



 Кабінету Міністрів
України

 **Офіційна підтримка:**
Міністерства охорони
здоров'я України


 Київської міської
державної адміністрації

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

 Національна академія
медичних наук України

Організатори:
 НМАПО імені П. Л. Шупика  Компанія LMT

**+IMF IX МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**

 **VII МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**


 **МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я**


**25–27 квітня
2018 року**

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



| | | | |
|--------------|-------|-----|------------------------------|
| КРАЇН | 35 | 90 | НАУКОВИХ ЗАХОДІВ |
| ЕКСПОНЕНТІВ | 400 | 950 | ДОПОВІДАЧІВ |
| ВІДВІДУВАЧІВ | 15000 | 100 | ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ |

 **MEDICAEXPO** Міжнародна виставка охорони здоров'я

 **PHARMAEXPO** Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:
☎ +380 (44) 206-10-16
@ med@lmt.kiev.ua

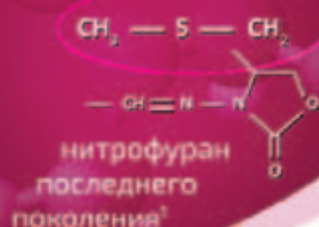


З питань участі у Конгресі:
☎ +380 (44) 206-10-99
@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

МАКМИРОР

нифуратель, табл. 200 мг



АБСОЛЮТНАЯ УВЕРЕННОСТЬ В ПОБЕДЕ НАД ЦИСТИТОМ!²

- Быстрейшее купирование клинических симптомов цистита³
- Профилактика рецидивов⁴
- Восстановление биоценоза кишечника⁵

6-9
лет

9-12
лет

12 лет и
взрослые



Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР таблетки, покрытые оболочкой. Р/С № 04/5045/01/01, приказ МЗ Украины № 128 от 23.02.2012 г. **Состав:** 1 таблетка содержит нифурател 200 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания:** вульвовагинальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, трихомонадами, трибами, дрожжами, кламидиями, трихомонадами рода *Trichomonas*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пилосомит, пиелит). **Противопоказания:** острая индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** **Вульвовагинальные инфекции.** Взрослые: 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения женщины и ее партнера при возможности. Для местного лечения использовать Макмирор комплекс, капсулы вагинальные вагинальные или Макмирор комплекс, крем вагинальный. **Важно:** пациентам, которые используют для лечения только таблетки, необходимо увеличить дозу до 4 таблеток в сутки. Необходимо воздерживаться от сексуальных контактов во время лечения, в другом случае необходимо использовать Макмирор комплекс, крем вагинальный перед каждым половым актом. **Дети от 10 лет и старше:** рекомендованная доза составляет 10 мг/кг в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать препарат после еды. **Длительность лечения** составляет в среднем 10 дней. **Инфекция мочевыводящих путей.** Взрослые: рекомендованная доза препарата зависит от тяжести заболевания и составляет 3-6 таблеток в сутки (то есть по 200-400 мг) на прием 3 раза в день после еды. Курс лечения составляет в среднем 1-2 недели. **Дети от 6 лет и старше:** рекомендованная доза составляет 10-20 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать после еды. **Таблетки Макмирор** при необходимости можно применять для профилактики рецидивов в течение цикла лечебной инфекции мочевыводящих путей. **Важные сведения.** Нарушения со стороны парентерального тракта: редко (< 1/10 000) - < 1/1 000: тошнота, боль в рту, диарея, острая редко (< 1/10 000) - рвота, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. Возможные аллергические реакции: очень редко (< 1/10 000): высыпания на коже, крапивница, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: периферические нейропатии. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Действующим веществом Макмирора является производное нитрофурана - нифурател. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также оказана антипротозойная и оралогрибковая активность. Нифурател является противобактериальным средством для применения в урогенитальных и гинекологических заболеваниях и антагонистом бактерий. Нифурател не действует на *Legionella* spp. Нифурател не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. **Фармакокинетика.** Нифурател быстро метаболизируется практически во все ткани организма. Период полураспада составляет 2,75 ± 0,30 часа. Приблизительно 0,5% нифурател выводится с мочой в неизмененном виде. Остальная часть выводится в виде метаболитов. Нифурател не выводится во внутримочечной циркуляции. Для получения дополнительной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. Информацию для специалистов здравоохранения и распространителей см. в краткой характеристике, конференции, самозащиты и другие научные мероприятия по медицинской тематике.

1. Dubin E, Ferreri P. Antimicrobial activity of Nitrofurantoin. *Gazzetta Italiana di Dermatologia*, 32: 545, 1965. 2. Chert J. The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin. *J Fam Pract*, 23: 47, 1977. 3. Nitrofurantoin in urinary tract infections. *J Fam Pract*, 1972. 4. Dupont A, Oomsen H. Nitrofurantoin in chronic urinary infections. *Acta Med Scand*, 1972. 5. Kozlovskiy S.B., Stepanov G.A. Эффективность применения нифуратела при лечении рецидивов у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2006. Том 1, № 4. 6. Инструкция для медицинского назначения препарата Макмирор, утвержденная Национальным Министерством здравоохранения Украины № 128 от 23.02.2012, Р/С № 04/5045/01/01.



Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

Производитель лекарственного средства: ДилеО Фарма. Фармацевтический С.р.л. Вилл Вольфрум, ИИ - Паллето Де Станья - 20088 Реджана (МФ) - Италия.

Dileo
FARMA

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