

ISSN 2307-1257 (print)  
ISSN 2307-1255 (online)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ПОЧКИ

## НИРКИ KIDNEYS

ЗАРЯВСКИЙ  
Издательский дом

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

Том 7, № 1, 2018

Том 7, № 1, 2018

ПОЧКИ. НИРКИ. KIDNEYS



*Образовывайся!*

Вулкан Этна

# Симптоматична гіперурикемія<sup>1</sup>



**Мультисистемне захворювання**  
Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

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;65:1-14.



Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.<sup>1</sup>

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрите плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03. **Показання.** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюванні, що супроводжується 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 АДЕНУРІК® 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 АДЕНУРІК® 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 лікування препаратом вивчені недостатньо. Для перорального застосування. АДЕНУРІК® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими 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 побічними реакціями 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



---

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 7, № 1, 2018

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), NLM-catalog, OpenAIRE, JIC index

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 7, № 1, 2018

DOI: 10.22141/2307-1257.7.1.2018

ISSN 2307-1257 (print)  
ISSN 2307-1265 (online)

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.  
Курпрієнко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

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

З питань розміщення реклами та інформації  
про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com  
office@zaslavsky.kiev.ua  
selezneva@mif-ua.com  
v\_iliyna@ukr.net

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  
17.01.2018 р., протокол № 1

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 11,85.  
Зам. 2018-kidneys-23. 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  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»  
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор  
Іванов Д.Д.

## Редакційна колегія

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

## Редакційна рада

Антипкін Ю.Г. (Київ)  
Возіанов С.О. (Київ)  
Вороненко Ю.В. (Київ)  
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. Від-  
повідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої  
інформації, використаної в публікації, несе автор. Пере-  
друк та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або  
частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозво-  
лені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з  
обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© НМАПО імені П.Л. Шупика, 2018  
© Іванов Д.Д., 2018  
© Заславський О.Ю., 2018

**Počki**

**Kidneys**

**Specialized Reviewed  
Practical Scientific Journal**

**Volume 7, № 1, 2018**

**DOI: 10.22141/2307-1257.7.1.2018**

**ISSN 2307-1257 (print)**

**ISSN 2307-1265 (online)**

**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  
v\_iliyna@ukr.net

In Ukrainian, Russian and English

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

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

*Recommended for publication and circulation via the Internet  
on the resolution of Scientific Council of Shupyk National Medi-  
cal Academy of Postgraduate Education dated 17/01/2018,  
Protocol № 1*

Folio 60x84/8. Printer's sheet 11,85.

Order 2018-kidneys-23. 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

Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh str., 2, Kharkiv, 61002

**Editor-in-Chief**

**Dmytro D. Ivanov**

## **Editorial Board**

**Diadyk O.O.** (Kyiv)

**Diadyk O.I.** (Donetsk)

**Zharinov O.Y.** (Kyiv)

**Korzh O.M.** (Kharkiv)

**Mankovskyi B.M.** (Kyiv)

**Mintser O.P.** (Kyiv)

**Netyazhenko V.Z.** (Kyiv)

**Odynets Yu.V.** (Kharkiv)

**Pasechnikov S.P.** (Kyiv)

## **Editorial Council**

**Antypkin Yu.H.** (Kyiv)

**Vozianov S.O.** (Kyiv)

**Voronenko Yu.V.** (Kyiv)

**Kovalenko V.M.** (Kyiv)

**Nykonenko O.S.** (Zaporizhzhia)

**Tronko M.D.** (Kyiv)

**Pyrig L.A.** (Kyiv)

**Cannata-Andia Jorge B.** (Spain)

**Rostaing L.** (France)

**Tsakiris D.** (Greece)

**Unger C.** (Germany)

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

© Shupyk National Medical Academy  
of Postgraduate Education, 2018

© Ivanov D.D., 2018

© Zaslavsky O.Yu., 2018

## Зміст

### Сторінка редактора

Звернення головного редактора ..... 7

### Тема номеру

*Іванов Д.Д.*

Антибіотикорезистентність і вакцинація при інфекції сечового тракту ..... 9

### Запрошені статті

*Іванов Д.Д.*

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, скорость клубочковой фильтрации и артериальное давление ..... 13

### Оригінальні статті

*Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., Кузнецов С.Г., Быць Т.Н.*

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе диабетической болезни почек ..... 18

*Сорокина И.В., Мирошниченко М.С., Иванова М.Д.*

Морфологические особенности почек плодов и новорожденных от матерей с подострым инфекционно-воспалительным процессом в брюшной полости, вызванным *Escherichia coli* (экспериментальное исследование) ..... 27

*Водяник А.А., Гречуха Є.О., Понятовський В.А., Гнилоскуренко Г.В., Мітюряєва-Корнійко І.О.*

Резистентність до протимікробних препаратів серед клінічних ізолятів, виділених при інфекції сечових шляхів у дітей ..... 35

### На допомогу практикуючому лікарю

*Борисова Т.П.*

Эффективность применения препарата Канефрон® N в лечении детей с вторичной гипероксалурией ..... 45

## Contents

### Editor's Page

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

### Cover Story

*D.D. Ivanov*

Antibiotic resistance and vaccination in patients with urinary tract infection ..... 9

### Guest Articles

*D.D. Ivanov*

Renin-angiotensin system antagonists, glomerular filtration rate and blood pressure ..... 13

### Original Articles

*A.I. Gozhenko, H.S. Kuznetsova, K.S. Kuznetsova, S.H. Kuznyetsov, T.M. Byts*

Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic kidney disease ..... 18

*I.V. Sorokina, M.S. Myroshnychenko, M.D. Ivanova*

Morphological features of kidneys in fetuses and newborns from mothers with subacute infectious-inflammatory process in the abdominal cavity caused by *Escherichia coli* (experimental study) ..... 27

*A.A. Vodianyuk, Y.O. Grechukha, V.A. Ponyatovskiy, A.V. Gniloskurenko, I.O. Mitiuriaeva-Kornijko*

Resistance of bacteria isolated in urinary tract infections to antimicrobial drugs in children ..... 35

### To Help the Practitioner

*T.P. Borysova*

Efficiency of using Canephron® N in the treatment of children with secondary hyperoxaluria ..... 45

**Погляд на проблему**

- Мельник А.А.  
Фокально-сегментарний  
гломерулосклероз: генетический анализ  
и целевая терапия ..... 51

**Настанови**

- Американская диабетическая ассоциация.  
Стандарты медицинской помощи  
при сахарном диабете — 2018..... 66
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al.  
Рекомендації щодо профілактики,  
виявлення, оцінки високого  
кров'яного тиску в дорослих  
та управління ним: доповідь  
Американського коледжу кардіологів/  
Американської асоціації серця..... 84

**Післядипломна освіта**

- Симпозіум № 238  
«Фокально-сегментарний  
гломерулосклероз: генетичний аналіз  
і цільова терапія»..... 91
- Симпозіум № 239  
«Стандарти медичної допомоги при  
цукровому діабеті. Діабетична хвороба  
нирок — 2018» ..... 93
- Симпозіум № 240  
«Рекомендації щодо профілактики,  
виявлення, оцінки та управління високим  
кров'яним тиском у дорослих  
(згідно з ACC/AHA, 2017)»..... 95

**Для наших пацієнтів**

- Пам'ятка пацієнту. Коли починати лікувати  
артеріальну гіпертензію та до яких значень  
знижувати артеріальний тиск? ..... 97

**Офіційна інформація**

- Науково-практична конференція  
з міжнародною участю «Актуальні питання  
нефрології, діалізу та трансплантації —  
Всесвітній день нирки 2018» (до 100-річчя  
заснування Національної медичної академії  
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ  
України)..... 99
- IX Міжнародний медичний форум  
«Інновації в медицині — здоров'я нації» ..... 102

**Looking at the Problem**

- O.O. Melnyk  
Focal segmental  
glomerulosclerosis:  
genetic analysis and target therapy ..... 51

**Guidelines**

- American Diabetes Association.  
Standards of Medical Care  
in Diabetes — 2018 ..... 66
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al.  
ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/  
ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the  
Prevention, Detection, Evaluation, and  
Management of High Blood Pressure in  
Adults: A Report of the American College of  
Cardiology/American Heart Association ..... 84

**Postgraduate Education**

- Symposium № 238  
“Focal segmental glomerulosclerosis:  
genetic analysis  
and targeted therapy” ..... 91
- Symposium № 239  
“Standards of medical care  
in diabetes mellitus.  
Diabetic kidney disease 2018” ..... 93
- Symposium № 240  
“Recommendations for the prevention,  
detection, evaluation and management  
of high blood pressure in adults  
(according to ACC/AHA 2017)” ..... 95

**For Our Patients**

- Instructions for a patient. When to start the  
treatment of arterial hypertension and to  
which values to lower the blood pressure? ..... 97

**Official Information**

- Research-to-practice conference with  
international participation “Topical issues of  
nephrology, dialysis and transplantation —  
World Kidney Day 2018” (to the 100th  
anniversary of the foundation of Shupyk  
National Medical Academy of Postgraduate  
Education of the Ministry of Health of Ukraine) .... 99
- IX International Medical Forum “Innovation  
in medicine — the health of the nation” ..... 102





## Дорогие коллеги!

Слоган это номера: «Образовывайся с нами!»  
Вот к нему притча.

В институте на лекции преподаватель предложил студентам разобраться с жалобой одной старушки на своего соседа по садовому участку. Суть жалобы заключалась в том, что рядом с забором, разделяющим садовые участки, у соседа растет яблоня. Некоторые ее ветки свисают через забор на территорию старушки, которая жалуется на то, что когда созревшие яблоки пада-

ют, то прибивают тюльпаны, которые она выращивает как раз возле этого забора.

Среди студентов началась жаркая дискуссия. Спор длился долго, но к единому мнению студенты так и не пришли. Тогда они обратились к преподавателю с вопросом: «Как же правильно?»

Преподаватель посмотрел внимательно на аудиторию и сказал:

— Ваша общая ошибка в том, что вы приняли первоначальную жалобу старушки как нечто незыблемое, как факт. А в вашей работе нужно все подвергать сомнению и оценивать факты. Неужели вы не знаете, что яблоки созревают осенью, а тюльпаны выращивают весной?! (<http://www.liveinternet.ru/users/2180548/post388497371/>)

В образованности важно не столько знание самого факта, сколько умение, проанализировав его, сделать верный вывод.

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



# Verification of Antigenic Causes

## VAC®- ЗАСОБИ ВЕРИФІКАЦІЯ ЗБУДНИКА



VAC®-засоби: **Акневак /Acnevac/**, **Кандівак /Candivac/**, **Уривак /Urivac/**, детальна інструкція на [compendium.com.ua](http://compendium.com.ua) Містять лактозу! **Властивості.** VAC®-засоби виробляються з використанням сучасних біотехнологій та методів очищення. Містять комбінацію очищених лізатів (високоочищені інактивовані мікроорганізми) з оригінальними запатентованими виробником бактеріальних штамів типових збудників, що викликають акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидоз шкіри та слизових, урологічні запалення, відповідно до продуктів. Тим самим VAC®-засоби активують специфічну й неспецифічну, клітинну та гуморальну імунну відповідь до захворювань, збудниками яких є вищевказані мікроорганізми. Після рекомендованої дози імунна відповідь організму до відповідних збудників зберігається тривалий час. У доклінічних і клінічних дослідженнях VAC®-засоби продемонстрували наступну дію: стимулюють захисну активність макрофагів; збільшують кількість популяції Т-лімфоцитів [CD4]; підвищують концентрацію секреторного IgA на поверхні слизових та шкіри; стимулюють утворення захисних адгезивних молекул. **Рекомендації до споживання.** Вживати як додаткове джерело інактивованих мікроорганізмів, які викликають гострі та хронічні запалення захворювання, такі як акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидоз шкіри та слизових, урологічні запалення, відповідно до продуктів, що сприяє підвищенню резистентності (опірності) організму до цих збудників. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим та дітям з 7 років по 1 капсулі на день, натщесерце. Повний курс складає 3 курси по 10 днів, з перервами між ними по 20 днів. **Термін вживання:** подальше споживання та можливість повторного курсу узгоджується з лікарем. Продукт не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування! **Застереження при використанні:** гіперчутливість до активної речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. У разі розвитку алергічних реакцій або ознак непереносимості продукту вживання слід негайно припинити. Щодо можливого використання вагітним та жінкам в період лактації необхідно попередньо проконсультуватися з лікарем. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Не перевищувати рекомендовану дозу. **Форма випуску:** капсули масою 250 [255] мг, по 10 капсул в блистері, 3 блистери в картонній коробці. **Номер партії (серії) виробництва, дата виготовлення:** зазначені на упаковці. **Строк придатності:** 60 місяців. **Умови зберігання:** зберігати в сухому, темному та недоступному для дітей місці при температурі до 25 °С. **Виробник:** Біовета/Biovetta, a. s., Medical Department, Komenského 212, 683 23, Ivanovice na Hané, Czech Republic. **Імпортер:** ТОВ «ЗДРАВО», 04071, Київ, вул. Хорива, 39-41, Україна. Тел.+38(0)4415037868. **Претензії від споживачів приймаються за адресою імпортера:** 04071, Київ, вул. Хорива, 39-41, Україна. Тел.+38(0)4415037868. Без ГМО. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Звіт МОЗ № 3/8 - А - 4790 - 63183Е від 09.11.2016 р.

Іванов Д.Д.

НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

## Антибіотикорезистентність і вакцинація при інфекції сечового тракту

### Antibiotic resistance and vaccination in patients with urinary tract infection

**Резюме.** Однією з причин формування антибіотикорезистентності в лікуванні інфекцій сечового тракту є відсутність у рекомендаціях застосування уроантисептиків європейського виробництва, зокрема макмірору та фурамагу. Проблему терапії резистентних, рецидивуючих інфекцій сечового тракту і безсимптомної бактеріурії можна вирішити за допомогою полівакцин, насамперед Уриваку, як самостійної опції, так і у поєднанні з профілактичним лікуванням уроантисептиком і/або фітопрепаратом.

**Ключові слова:** інфекції сечового тракту; уроантисептики; антибіотикорезистентність; вакцинотерапія; Уривак

Щорічно Європейська асоціація урологів (EAU) пропонує клінічні рекомендації з діагностики та лікування урологічних інфекцій [1], які нами приймаються за основу в лікуванні безсимптомної бактеріурії, циститів і пієлонефритів [2]. Маючи безперечні переваги в діагностиці та узагальненні досвіду, Європейські рекомендації з лікування інфекції сечового тракту:

— обмежені досвідом застосування уроантисептиків, навіть тих, що виробляються в країнах Європи, наприклад фурамагу і макмірору, що може призвести до надмірного використання антибіотиків, що сприяє формуванню резистентності в країнах ЄС;

— не містять доказових даних щодо лікування людей східноєвропейської популяції;

— базуються на особистих традиціях лікарів та ментальності європейського населення [3].

Можливо, тому останніми роками в Західній Європі все більше уваги приділяється фітопрепаратам [4–6] або альтернативним підходам, наприклад вживанню більшої кількості рідини [7].

Annually, the European Association of Urology (EAU) presents clinical guidelines on urological infections [1], which are taken as a basis for the treatment of asymptomatic bacteriuria, cystitis and pyelonephritis [2]. While having unquestionable advantages in the diagnosis and the best medical practice, yet the European Guidelines for Treatment of Urinary Tract Infections are:

— Limited in experience of using uroantiseptics, even those manufactured in European countries, such as Furamag and Macmiror, and may therefore result in excessive use of antibiotics, which causes antibiotic resistance in the EU countries;

— They do not contain treatment evidence in Eastern European population;

— They are based on personal traditions of the physicians and mentality of the European population [3].

Perhaps therefore, in recent years in Western Europe, an increasing attention is paid to phytomedicine.

В Україні на цей час немає доказових даних щодо антибіотикорезистентності при інфекціях сечового тракту. Традиційно нами при циститах використовуються уроантисептики, а не антибіотики. Тому можна очікувати меншу кількість антибіотикорезистентної безсимптомної бактеріурії як негативного результату лікування інфекцій сечового тракту.

Дослідження біоплівки і зростаюча резистентність до антибіотиків [8–10] змінили європейську думку щодо безсимптомної бактеріурії, яка зараз вважається в цілому доброякісним, а іноді і захисним станом [11]. Еволюційно мікроорганізми та людина розвинули здатність співіснувати, умовно-патогенна мікрофлора виробила властивості персистенції [12]. Тому ЕАУ (2017) пропонує не лікувати безсимптомну бактеріурію невагітним жінкам, людям, які страждають від діабету, пацієнтам будинків престарілих, тим, хто має ураження спинного мозку, та при наявних катетерах сечового міхура [13–17].

У цілому можна погодитись із недоцільністю багаторазового застосування антибіотиків (уроантисептиків) при збереженні бактеріурії після попереднього лікування [18]. Проте стерильна сеча все ж таки здається більш привабливим результатом лікування інфекцій сечового тракту.

Яка тактика може розглядатись при збереженні бактеріурії після проведеного лікування? Можливі такі варіанти:

- динамічне спостереження;
- застосування фітопрепаратів, що мають уроантисептичну дію;
- застосування вакцинації аутовакцинами або індустріально виготовленими препаратами [19].

Фітопрепарати з певними припущеннями можна зарахувати до природних уроантисептиків. Така терапія є досить ефективною та, на наш погляд, більш привабливою, ніж динамічне спостереження.

Вакцинація є альтернативним підходом, який на основі формування імунної відповіді дозволяє організму самостійно визначитись із доцільністю наявності бактеріурії як захисної реакції або нестерильного імунітету.

На початку ХХ століття А. Райт (1903–1904) обгрунтував, що принципи активної імунізації важливі не тільки в профілактиці, а й у терапії, і почав використовувати термін «вакциноterapia».

Вакциноterapia заснована на багаторазовому системному впливі на організм специфічним антигенним подразником, що супроводжується виробленням специфічних антитіл і підвищенням загальної опірності організму. Вакциноterapia застосовується головним чином при хронічних рецидивуючих інфекціях.

Особливості формування імунологічної відповіді обмежують ефективне застосування вакцин у дітей віком до 5–6 років та, можливо, мають певні особливості у людей похилого віку. Аутовакцини, що виробляються з власного збудника, є золотим стандартом, проте за зручністю поступаються індустріально виготовленим препаратам. Серед останніх в лікуванні інфекцій сечової системи найбільш відомі два: Уро-Ваксом і Уривак.

cine [4–6], or alternative approaches, for example, drinking more water [7].

Currently in Ukraine, there is no evidence of antibiotic resistance in urinary tract infections. Traditionally, we use urinary antiseptics, but not antibiotics to manage cystitis. Thus, less cases of antibiotic-resistant asymptomatic bacteriuria can be expected as a negative outcome of UTIs treatment.

The study of biofilms and the growing antibiotic resistance [8–10] have changed the European view on asymptomatic bacteriuria, which is now considered generally a benign, and sometimes a protective condition [11]. Evolutionary, microorganisms and humans have developed the ability to co-exist; the conditionally pathogenic microflora has developed the persistence features [12]. Therefore, the EAU 2017 proposes not to treat asymptomatic bacteriuria in non-pregnant women, people with diabetes, nursing home patients, those who have lumbar spinal cord injury and bladder catheters [13–17].

In general, it is possible to agree with the inappropriateness of repeated use of antibiotics (urinary antiseptics) in case of bacteriuria unresolved after previous treatment [18]. However, sterile urine still seems a more attractive outcome of UTIs treatment.

Which tactics can be considered in treatment of bacteriuria unresolved after treatment? The following options are available:

- Case follow-up;
- The use of phytopreparations of uroantiseptic action;
- Vaccination with autovaccines or industrially manufactured medicines [19].

With certain assumptions, phytomedicines may be attributed to naturally occurring urinary antiseptics. Such therapy is very effective and, in our opinion, more attractive than case follow-up.

Vaccination is an alternative approach, which, based on the formation of immune response, allows the body to independently determine the feasibility of bacteriuria as a protective reaction or non-sterile immunity.

In the early 20<sup>th</sup> century, A. Wright (1903–1904) substantiated that the principles of active immunization were important not only as preventive care, but also as treatment, and began to use the term “vaccine therapy”.

Vaccine therapy is based on multiple systemic exposure of a specific antigenic agent on the body that is accompanied by the production of specific antibodies and an increase of total body resistance. Vaccination is used mainly in chronic recurrent infections.

The peculiarities of the formation of an immune response limit the effective use of vaccines in children aged 5 to 6 years old, and may have certain features in the elderly. Autovaccine produced from its own pathogen is a golden standard, but in comfort terms is inferior to industrially prepared medicine. Among the latter, the most famous in UTIs are the following two: Uro-Vaxom and Urivac.

Представлений на ринку України Уривак являє собою полівакцину, що містить антигени 5 збудників, на відміну від інших препаратів, що містять у своєму складі лише *E.coli*.

Перевагами застосування полівакцин є те, що кишкова паличка може маскувати причинний мікробний агент, пригнічуючи його ріст при проведенні посіву сечі. Тому тактика виготовлення полівакцини є більш обґрунтованою (згадайте вакцинацію проти грипу або Бронхо-Ваксомом).

Які групи є цільовими для вакцинації?

— Рецидивуючі інфекції сечового тракту (понад 2 рази протягом півроку або 3 рази на рік), незважаючи на повторні курси антибактеріальної чи уроантисептичної терапії.

— Безрезультативність принаймні двох курсів антимікробної терапії і збереження бактеріурії.

— Профілактика повторних епізодів інфекції сечового тракту в групах ризику (наявність вульвіту або вульвовагініту у дівчаток і жінок; люди, які страждають від діабету; пацієнти з будинків престарілих; ті, хто має ураження спинного мозку; при катетерах сечового міхура; жінки, які планують вагітність; попередні інфекції сечового тракту).

— Уретральні синдроми та цистити, що провокують статевими зносинами.

Доцільною є вакцинація дітей віком після 4–6 років із безсимптомною та симптомною бактеріурією.

Жителі Східної Європи відрізняються від тих, які мешкають у Західній Європі, як за генотипом, так і за ментальністю. Використовуючи переваги розвинутих країн, доцільно впроваджувати накопичений досвід. Серед його надбань є стартове використання уроантисептиків (фурамаг, макмірор) замість антибіотиків для лікування уретрального синдрому та циститу без супутніх інфекцій, що передаються статевим шляхом, уважне ставлення до вагітних із бактеріурією, їх лікування як групи ризику, невикористання понад 3 курсів антибактеріальної терапії при інфекціях сечової системи, що не супроводжується підвищенням температури, більш широке застосування вакцинації, зокрема полівакциною Уривак, для досягнення стерильної сечі або профілактики рецидивів інфекції сечового тракту. ■

Comparison of Uro-Vaxom and Urivac tends toward Urivac [20]. Its advantages are as follows: more convenient mode of administration (30 capsules for 3 months), antigens of 5 pathogens against one and cost-effectiveness.

Another important reason for using Urivac polyvalent vaccine is that the *E.coli* can mask the causative microbial agent by suppressing its growth during urinalysis. Therefore, the polyvalent vaccine production tactics is more reasonable (let's remember flu vaccination or with Broncho-Vaxom).

What are the target groups for vaccination?

— Recurrent urinary tract infections (more than twice in six months or three times a year) in spite of repeated courses of antibiotic or uroantiseptic therapy.

— Failure of at least two courses of antimicrobial therapy and unresolved bacteriuria.

— Preventive treatment of recurrent episodes of urinary tract infections in risk groups (vulvitis or vulvovaginitis in girls and women, people with diabetes, nursing home patients, those with spinal cord injury and bladder catheters, women planning pregnancy, and previous urinary tract infections).

— Urethral syndromes and cystitis triggered by sexual intercourse.

It is feasible to vaccinate children over 4 to 6 years of age with asymptomatic and symptomatic bacteriuria.

People in Eastern Europe are different from those living in the West Europe, both in terms of genotype and mentality. It is expedient to use the benefits of developed countries and implement the accumulated experience. Among its achievements is the use of urinary antiseptics as initial therapy (Furamag, Macmiror) instead of antibiotics for the treatment of urethral syndrome and cystitis without concomitant sexually transmitted infections, close follow-up of pregnant women with bacteriuria and their treatment as a risk group; using not more than 3 courses of antibiotic therapy in urinary system infections, which are not accompanied by temperature rise; and wider use of vaccination, in particular, Urivac polyvalent vaccine in order to achieve sterile urine or prevent recurrent urinary tract infections. ■

## Список литературы/References

1. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E., Cai T., Çek M. et al. // Guidelines on Urological Infections EAU. — 2015.

2. Домбровский Я.А., Иванов Д.Д., Герасимчук В.О. Ципрофлоксацин в терапии инфекций мочевыводящих путей // Почка. — 2017. — № 6(1). — С. 36-39.

3. Иванов Д.Д. Инфекции мочевой системы у детей: настанови і клінічна практика // ЗУ. Тематичний номер «Педіатрія». — 2017. — № 3(42). — С. 27.

4. Набер К.Г., Алиджанов Ж.Ф. Существуют ли альтернативы антимикробной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевых путей? // Урология. — 2014. — № 6. — С. 5-12.

5. Ivanov D., Abramov-Sommariva D., Moritz K., Eskotter H., Kostinenko T. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs) // Clinical Phytoscience International Journal of Phytomedicine and Phytotherapy. — 2015. — 1. — 7. <https://doi.org/10.1186/s40816-015-0008-x> <https://clinphyto-science.springeropen.com/articles/10.1186/s40816-015-0008-x>

6. Jepson R., Craig J., Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections // JAMA. — 2013 Oct 2. — 310(13). — 1395-6.

7. Frellick M. Drinking More Water Reduces Repeat Urinary Tract Infections. Medscape Medical News. Available at <http://>

[www.medscape.com/viewarticle/886775](http://www.medscape.com/viewarticle/886775). October 9, 2017; Accessed: October 10, 2017.

8. Garcia-Tello A., Gimbernat H., Redondo C., Meilán E., Arana D.M., Cacho J. et al. Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram // *Scand. J. Urol.* — 2017 Sep. — 11. — 1-6.

9. Soraas A., Sundsfjord A., Sandven I., Brunborg C., Jennum P.A. Risk factors for community acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae—a case-control study in a low prevalence country // *PLoS One.* — 2013. — 8(7). — e69581.

10. Michael M., Noreen A.H. Urinary Tract Infection, Recurrent [Women]. [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns\\_Hopkins\\_ABX\\_Guide/540574/all/Urinary\\_Tract\\_Infection\\_Recurrent\\_\[Women\]](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540574/all/Urinary_Tract_Infection_Recurrent_[Women])

11. Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R., Bruyère F., Geerlings S.E. et al. EAU Guidelines on Urological Infections, 2017. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=pocket-guidelines>

12. Pyelonephritis, Acute, Uncomplicated is a sample topic from the Johns Hopkins ABX Guide. [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns\\_Hopkins\\_ABX\\_Guide/540458/all/Pyelonephritis\\_Acute\\_Uncomplicated](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540458/all/Pyelonephritis_Acute_Uncomplicated)

13. Marschall J., Carpenter C.R., Fowler S., Trautner B.W. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis // *BMJ.* — 2013 Jun 11. — 346. — f3147.

14. Hill T.C., Baverstock R., Carlson K.V. et al. Best practices for the treatment and prevention of urinary tract infection in the

spinal cord injured population. The Alberta context // *Can. Urol. Assoc. J.* — 2013 Mar-Apr. — 7(3-4). — 122-30.

15. Bonfill X., Rigau D., Esteban-Fuertes M., Barrera-Chacón J.M., Jáuregui-Abrisqueta M.L., Salvador S. et al. Efficacy and safety of urinary catheters with silver alloy coating in patients with spinal cord injury: a multicentric pragmatic randomized controlled trial. The ESCALE trial // *Spine J.* — 2017 May 31.

16. Cooper F.P., Alexander C.E., Sinha S., Omar M.I. Policies for replacing long-term indwelling urinary catheters in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016 Jul 26. — 7. — CD011115.

17. Padawer D., Pastukh N., Nitzan O., Labay K., Aharon I., Brodsky D. et al. Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility // *Am. J. Infect. Control.* — 2015 Jul 1. — 43(7). — e19-22.

18. Lautenbach E. Editorial commentary: flying under the radar: the stealth pandemic of *Escherichia coli* sequence type 131 // *Clin. Infect. Dis.* — 2013 Nov. — 57(9). — 1266-9.

19. Bystroň J. Use of bacterial lysates in clinical practice // *Interni Med.* — 2012. — 14(1). — 12-17.

20. Hanuš M., Matoušková M., Králová V., Hiblbaue J., Szewczyk J. et al. Immunostimulation with polybacterial lysate (urivac®) in preventing recurrent lower urinary tract infections // *Czech Urology.* — 2015. — 19(1). — 33-43. [https://www.czechurology.cz/artkey/cur-201501-0004\\_Imunostimulace\\_polybakterialnim\\_lyzatem\\_Urivac\\_174\\_v\\_prevenci\\_recidivujicich\\_infekci\\_dolnich\\_mocovych\\_cest.php](https://www.czechurology.cz/artkey/cur-201501-0004_Imunostimulace_polybakterialnim_lyzatem_Urivac_174_v_prevenci_recidivujicich_infekci_dolnich_mocovych_cest.php)

Отримано 20.12.2017 ■

Иванов Д.Д.

НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

#### Антибиотикорезистентность и вакцинация при инфекции мочевого тракта

**Резюме.** Одной из причин формирования антибиотикорезистентности в лечении инфекций мочевого тракта является отсутствие в рекомендациях применения уроантисептиков европейского производства, в частности макмирора и фурамага. Проблему терапии резистентных, рецидивирующих инфекций мочевого тракта и бессимптом-

ной бактериурии можно решать с помощью поливакцин, прежде всего Уривака, как самостоятельной опции, так и в сочетании с профилактическим лечением уроантисептиком и/или фитопрепаратом.

**Ключевые слова:** инфекции мочевой системы; уроантисептики; антибиотикорезистентность; вакциноterapia; Уривак

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

#### Antibiotic resistance and vaccination in patients with urinary tract infection

**Abstract.** Limited in experience of using uroantiseptics, even those manufactured in European countries, such as Furamag and Macmiror, excessive use of antibiotics, which causes antibiotic resistance in the EU countries and form resistance to antibiotics. The problem of treatment resistant, recurrent infections of the urinary tract and asymptoma-

tic bacteriuria can be solved with vaccinotherapy. Urivac may recommend as an independent option or in combination with prophylactic treatment with uroantiseptic and/or phytomedicine.

**Keywords:** urinary tract infection; uroantiseptics; antibiotic resistance; vaccine therapy; Urivac

Иванов Д.Д.

НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

## Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, скорость клубочковой фильтрации и артериальное давление

## Renin-angiotensin system antagonists, glomerular filtration rate and blood pressure

**Резюме.** В статье рассмотрены современные данные о влиянии блокаторов ренин-ангиотензиновой системы на скорость клубочковой фильтрации, уровень артериального давления и исход хронической болезни почек. Приведены критериальные значения скорости клубочковой фильтрации, в зависимости от которых предложено менять тактику блокады ренин-ангиотензиновой системы: комбинация «ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента + блокаторы рецепторов ангиотензина», монотерапия и отмена препарата при скорости клубочковой фильтрации менее 15–30 мл/мин/м<sup>2</sup>. Приведена формула БРИМОНЕЛ для терапии хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** блокаторы ренин-ангиотензиновой системы; скорость клубочковой фильтрации; артериальное давление; хроническая болезнь почек; взаимосвязь ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина и скорости клубочковой фильтрации

Общеизвестно, что блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), прямые ингибиторы ренина, помимо того, что могут снижать артериальное давление (АД), способны уменьшать уровень альбуминурии/протеинурии и улучшать прогноз хронической болезни почек (ХБП) [1]. В клиническом руководстве KDIGO (2012) [2] считается оправданным использование БРА или ИАПФ у взрослых с сахарным диабетом, ХБП и экскрецией альбумина с мочой 30–300 мг/сутки (2D), а также рекомендуется применение БРА или ИАПФ у взрослых с диабетом или без него и с ХБП и альбуминурией > 300 мг/сутки (1B). Напомним, что уровень альбуминурии (или соотношения альбумин/креатинин мочи согласно рекомендациям NICE, 2014

It is well known that renin-angiotensin system (RAS) antagonists, ACE inhibitors, ARBs, direct renal inhibitors in addition to blood pressure reduction can reduce albuminuria/proteinuria and improve the prognosis of chronic kidney disease (CKD) [1]. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [2] suggests that the use of an ARB or ACE-I is justified in diabetic adults with CKD and urine albumin excretion 30–300 mg/24 hours (or equivalent) (2D), and recommends the use of an ARB or ACE-I in both diabetic and non-diabetic adults with CKD and urine albumin excretion > 300 mg/24 hours (or equivalent) (1B). One should remember that the albuminuria level (or albumin / creatinine urine-ACR ratio recommended

[3]) и расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) являются критериями прогноза прогрессирования ХБП. Таким образом, подчеркивается, что блокаторы РАС могут влиять на течение ХБП.

В небольших исследованиях демонстрировались преимущества БРА и комбинации БРА + ИАПФ в снижении альбуминурии [4]. Однако большие выборки нередко опровергали такие данные.

Один из метаанализов, обобщающий 85 рандомизированных контролируемых исследований (21 708 пациентов), показал, что развитие терминальной ХПН и прогрессирование микроальбуминурии в макроальбуминурию достоверно снижаются при использовании ИАПФ по сравнению с плацебо, БРА по сравнению с плацебо и не установлено преимуществ ИАПФ + БРА против монотерапии [5].

Известно также, что блокаторы РАС снижают pСКФ и влияют на почечный резерв, возможно, за счет чего могут удлинять додиализный период при ХБП. Поэтому при первичном назначении блокаторов РАС существуют правила, предполагающие уменьшение дозы или отмену препарата при снижении pСКФ на 25–50 % от исходной в первые 2–6 недель от момента назначения препарата.

В одном из последних анализов, включавшем 122 363 пациента, было продемонстрировано, что увеличение креатинина после начала лечения ИАПФ/БРА ассоциировалось с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами в градуированной связи. Эта тенденция отмечалась в значениях ниже рекомендованного ориентиром порога увеличения на 30 % для прекращения лечения блокаторами РАС [6].

Оценка неблагоприятного прогноза ХБП по уровню альбуминурии не учитывает вероятность сердечно-сосудистых событий, которые являются основной причиной смерти пациентов. В упомянутом метаанализе А. Maione [5] установлено достоверное снижение риска нефатальных сердечно-сосудистых событий при сравнении АПФ против плацебо, ИАПФ против БРА, ИАПФ + БРА против монотерапии.

Приведенные данные показывают, что комбинированная терапия ИАПФ и БРА может быть более эффективной, чем монотерапия, в контроле за альбуминурией и улучшении сердечно-сосудистых исходов. Вместе с тем комбинированная терапия ухудшает прогноз ХБП по уровню pСКФ при изначально сниженной функции почек. Эти данные доступны для пациентов как с ХБП 5-й стадии [7], так и с более высокими значениями pСКФ. В исследовании ONTARGET увеличение количества исходов в терминальную ХПН отмечается при использовании именно комбинированной терапии рамиприлом и телмисартаном [8]. Однако средний возраст пациентов составлял 65 лет, и они изначально имели сниженную pСКФ. Результаты ONTARGET были одним из существенных аргументов в отказе от рутинной комбинации ИАПФ + БРА в клинической практике.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что блокаторы РАС могут позитивно влиять на прогноз

by NICE, 2014 [3]) and estimated GFR (eGFR) are the criteria for predicting the CKD progression. Thus, it is emphasized that RAS antagonists might influence the course of CKD.

In small studies, the advantages of ARB and the combination of ARB + ACE inhibitors in reducing albuminuria have been demonstrated [4]. However, large trials have often refuted such data.

One of the meta-analyses summarizing 85 randomized controlled trials (21,708 patients) has demonstrated that the development of terminal chronic renal failure and the progression of micro- to macroalbuminuria significantly decreased with the use of ACE inhibitors versus placebo, ARB versus placebo and there are no advantages of ACE inhibitor + ARB against monotherapy [5].

It is also known that RAS inhibitors reduce eGFR and affect the renal reserve, due to which they can possibly prolong the pre-dialysis period in CKD. Therefore, while initially prescribing the RAS antagonists, there are rules that presuppose a dose reduction or drug withdrawal with a decrease in eGFR by 25–50 % from the baseline during the first 2–6 weeks from the time of prescription.

In a recent analysis of 122,363 patients, it has been demonstrated that the increase in creatinine level after the initiation of ACE inhibitor/ARB treatment was associated with adverse cardiovascular outcomes in a graduated relation. This tendency was observed even below the guideline recommended threshold of a 30 % increase for treatment discontinuation [6].

Evaluation of an unfavorable prognosis of CKD based on the level of albuminuria doesn't take into account the possibility of cardiovascular events, which are the main causes of patients' death. In the mentioned meta-analysis A. Maione [5] has established a significant risk reduction of non-fatal cardiovascular events when comparing ACE versus placebo, ACE inhibitor versus ARB, ACEI + ARB versus monotherapy.

The observed data suggest that combination therapy of ACE-I and ARB may be more effective than monotherapy in controlling albuminuria and improving cardiovascular outcomes. However, combination therapy worsens the prognosis of CKD for the level of eGFR with initially decreased renal function. These data are available both for patients with CKD stage 5 [7], as well as for higher eGFR values. In the ONTARGET study, an increase in the number of outcomes in terminal CRF has been obtained using combination therapy with Ramipril and Telmisartan [8]. However, the average age of the patients was 65 years and they initially had a decreased eGFR. The results of ONTARGET study were one of the significant arguments for refusing the routine combination of ACE inhibitors + ARB in clinical practice.

ХБП при сохраненной функции почек и неблагоприятно — при изначально сниженной.

Особую группу составляют лица с гиперфилтацией, например пациенты с 1-й стадией диабетической болезни почек по Могенсену. Все существующие руководства, среди которых и ADA (2018) [9], не рекомендуют использование блокаторов РАС у таких пациентов из-за увеличения частоты сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем абсолютно понятно, что блокаторы РАС уменьшают темпы прогрессирования во 2-й стадии диабетической болезни почек [10].

Приведенный анализ позволил нам выдвинуть гипотезу и апробировать ее в клинической практике в виде следующих рекомендаций:

- при наличии гиперфилтации и нормотензии целесообразно рассматривать терапию блокатором РАС (однократно на ночь в небольшой дозе) как средством, приводящим к нормализации рСКФ [10];

- при СКФ в пределах 60–90 мл/мин/м<sup>2</sup> для более выраженного антиальбинурического эффекта возможно рассматривать комбинацию ИАПФ + БРА либо прямого ингибитора ренина (алискирен в дозе 300 мг) с целью торможения прогрессирования ХБП [11]\*;

*\*Примечание: при сниженном функциональном резерве почек комбинированная терапия ИАПФ + БРА может быть потенциально небезопасной.*

- при СКФ 30–60 мл/мин/м<sup>2</sup> показана монотерапия блокатором РАС, возможно, приоритетным является назначение сартана [7] с препаратом выбора — олмесартаном как наиболее сильным в снижении АД [12] и альбинурии и обладающим одновременно эффектом стимуляции выработки ангиотензина 1–7;

- при снижении СКФ менее 30 мл/мин/м<sup>2</sup> (или 15 мл/мин/м<sup>2</sup> [13]), вероятно, следует отказаться от назначения блокаторов РАС ввиду негативного влияния на рСКФ. В этом случае применяемая в нефрологической практике формула БРИМОНЕЛ + (альдактон/эплеренон и торасемид/ксипамид) — БР(А)И(АПФ)МО(ксонидин)НЕ(биволол)Л(еркандипин) заменяется на МОНЕЛ + урапидил/миноксидил [12].

Назначение альдактона/эплеренона ограничено при рСКФ менее 30 мл/мин/м<sup>2</sup> [14]. Возможно, решение будет найдено при более активном использовании калиевых биндеров [15].

Остается открытым вопрос, как такая тактика влияет на сердечно-сосудистые исходы. Анализ сердечно-сосудистых исходов у пациентов с высоким риском по результатам исследований ONTARGET и TRANSCEND свидетельствует, что снижение систолического АД менее 120 мм рт.ст. увеличивало сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин, но не смертность от инсульта и инфаркта [16].

Исследование SPRINT [17] указывает на увеличение сердечно-сосудистых рисков с уровня систолического АД более 115 мм рт.ст. При систолическом артериальном давлении менее 120 мм рт.ст. по сравне-

The data presented indicate that RAS blockers can positively influence the prognosis of CKD with preserved renal function, and unfavorably influence it with initially reduced one.

A special group includes people with hyperfiltration, for example, patients with the first stage of diabetic kidney disease according to Mogensen classification. All existing guidelines, among them ADA (2018) [9], do not recommend the use of RAS antagonists in such patients because of the increased incidence of cardiovascular events. At the same time, it is absolutely clear that the use of RAS blockers reduces the progression rate to the second stage of diabetic kidney disease [10].

The above analysis allowed us to put forward a hypothesis and test it in clinical practice in the form of the following recommendations:

- in the presence of hyperfiltration and normotension, it is reasonable to consider a therapy with the RAS blocker (once nocte in a small dose) in order to normalize eGFR [10];

- with a GFR of 60–90 mL/min/m<sup>2</sup> for a more pronounced antialbuminuric effect, it is possible to consider a combination of ACE inhibitors + ARB or a direct renin inhibitor (Aliskiren 300 mg) in order to inhibit the progression of CKD [11]\*;

*\*Note: with a reduced functional reserve of the kidneys, combination therapy with ACE inhibitors + ARB may be potentially unsafe.*

- with GFR 30–60 mL/min/m<sup>2</sup> monotherapy with RAS blocker is indicated. Possible priority should be given to ARB [7] with a drug of choice — Olmesartan as the strongest in decreasing the blood pressure [12] and albuminuria and simultaneously stimulating the production of angiotensin 1–7;

- with a GFR reduction of less than 30 mL/min/m<sup>2</sup> (or 15 mL/min/m<sup>2</sup> [13]), probably, one should refuse from prescribing RAS blockers because of a negative effect on eGFR. In this case, the formula used in nephrological practice BRIMONEL + (aldactone/eplerenone and torasemide/xyamide) — BR(A)I(APF)MO(xonidine)NE(bivolol)L(erkandipin) + is substituted with MONEL + urapidil/minoxidil [12].

The use of aldactone/eplerenone is limited at eGFR less than 30 mL/min/m<sup>2</sup> [14]. Perhaps the solution will be found with more active use of potassium binders [15].

The influence of such a tactics on cardio-vascular outcomes remains an open issue. The analysis of cardiovascular outcomes in high risk patients based on results of ONTARGET and TRANSCEND studies indicates that a decrease in systolic blood pressure to less than 120 mm Hg increased cardiovascular mortality and all cause mortality, but not mortality from stroke and heart attack [16].

The SPRINT study [17] indicates an increased cardiovascular risk with systolic BP above 115 mm

нию с менее чем 140 мм рт.ст. у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, но без диабета были получены более низкие показатели смертельных и нефатальных основных сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин. Однако некоторые неблагоприятные события происходили значительно чаще [17].

Возвращение в рекомендациях АСС/АНА (2017) [18] к целевому АД менее 130 мм рт.ст. нам кажется правильным и разумным. Контроль целевого коридора систолического АД в пределах 115–130 мм рт.ст., на наш взгляд, позволит избежать неблагоприятного влияния блокаторов РАС на рСКФ и улучшит кардиоваскулярную выживаемость людей [19, 20]. ■

Hg. Lower rates of fatal and non-fatal major cardiovascular events and all cause mortality were obtained for systolic blood pressure below 120 mm Hg, compared to < 140 mm Hg, in patients with high risk of cardiovascular events but without diabetes. However, some adverse events were much more frequent [17].

Return in the ACC/AHA guidelines 2017 [18] to target BP less than 130 mm Hg seems to be correct and reasonable to us. In our opinion, control of the target systolic blood pressure corridor within 115–130 mm Hg. will allow to avoid the adverse effect of RAS blockers on eGFR and improve cardiovascular survival [19, 20]. ■

## Список литературы/References

1. Vejakama P., Ingsathi A., McKay G.J., Maxwell A.P., McEvoy M. et al. Treatment effects of renin-angiotensin aldosterone system blockade on kidney failure and mortality in chronic kidney disease patients // *BMC Nephrology*. — 2017. — 18. — 342 p.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Inter. Suppl.* — 2013. — 3. — P. 1-150. — doi: 10.1186/s12882-017-0753-9.
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-recommendations>
4. Ivanov D.D., Kushnirenko S.V. BRA III + ACEI vs BRA III + ACEI + COX-2 inhibitor vs BRA III + ACEI + moxonidin in patients with diabetic nephropathy (DN) // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — 20. — 240 p.
5. Maione A., Navaneethan S.D., Graziano G., Mitchell R., Johnson D. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011 Sep. — 26(9). — P. 2827-47. — doi: 10.1093/ndt/gfq792. Epub 2011, Mar 3.
6. Schmidt M., Mansfield K.E., Bhaskaran K., Nitsch D., Sørensen H.T. et al. Serum Creatinine Elevation After Renin-angiotensin System Blockade and Long Term Cardiorenal Risks // *BMJ*. — 2017. — 356(791).
7. Lin C.-C., Wu Y.-T., Yang W.-C., Tsai M.-J., Liu J. S., Yang C.-Y. et al. Angiotensin receptor blockers are associated with lower mortality than ACE inhibitors in predialytic stage 5 chronic kidney disease: A nationwide study of therapy with reninangiotensin system blockade // *PLoS ONE*. — 2017. — 12(12). — e0189126. — <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189126>.
8. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events // *N. Engl. J. Med.* — 2008, April 10. — 358. — P. 1547-1559. — doi: 10.1056/NEJMoa0801317.
9. *Standards of Medical Care in Diabetes — 2018 // Diabetes Care.* — 2018 Jan. — 41(Suppl. 1). — 1-2. — <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>.
10. Ivanov D.D. When Should We Start Using Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Diabetic Kidney Disease? // *Kidneys*. — 2017. — 6(1). — P. 46-50.
11. Ivanov D. Next Step in Chronic Kidney Disease Therapy // *Kidneys*. — 2016. — 5(2). — P. 10-13.
12. Shin-ichiro Miura, Sadashiva S. Karnik, Keijiro Saku. Angiotensin II type 1 receptor blockers: Class effects vs. Molecular effects // *J. of the Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* — 2011 Mar. — 12(1). — P. 1-7. — doi: 10.1177/1470320310370852.
13. Ahmed A.K., Kamath N.S., El Kossi M., El Nahas A.M. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — doi: 10.1093/ndt/gfp511.
14. Gant C.M., Laverman G.D., Vogt L., Slagman M.C.J., Heerspink H.J.L., Waanders F. et al. Renoprotective RAAS inhibition does not affect the association between worse renal function and higher plasma aldosterone levels // *BMC Nephrology*. — 2017. — 18. — 370. — doi: 10.1186/s12882-017-0789-x.
15. Panagiotis I., Georgianos P.I., Rajiv Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs // *Kidney International*. — 2017, December 21.
16. Böhm M., Schumacher H., Teo K.K., Lonn E.M., Mahfoud F. et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials // *Lancet*. — 2017, Jun 3. — 389(10085). — P. 2226-2237. — doi: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7. Epub 2017, Apr 5.
17. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // *N. Engl. J. Med.* — 2015, Nov 26. — 373. — P. 2103-2116. — doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
18. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and

*Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2017, Nov 13.*

19. Basy S., Sussman J.B., Hayward R.A. *Detecting Heterogeneous Treatment Effects to Guide Personalized Blood Pressure Treatment: A Modeling Study of Randomized Clinical Trials //*

*Annals of Internal. Medicine. — 2017, March 7. — 166(5). — P. 354-360.*

20. Mark P.B. *Strategies to manage cardiovascular risk in chronic kidney disease // Nephrology, Dialysis, Transplantation. — 2017, Nov 9. — PMID: 29237023.*

Получено 06.01.2018 ■

Іванов Д.Д.

НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

#### **Блокатори ренін-ангіотензинової системи, швидкість клубочкової фільтрації й артеріальний тиск**

**Резюме.** У статті розглянуті сучасні дані про вплив блокаторів ренін-ангіотензинової системи на швидкість клубочкової фільтрації, рівень артеріального тиску і результат хронічної хвороби нирок. Наведено критеріальні значення швидкості клубочкової фільтрації, залежно від яких запропоновано міняти тактику блокади ренін-ангіотензинової системи: комбінація «інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту + блокатори рецепторів ангіотензину»,

монотерапія і відміна препарату при швидкості клубочкової фільтрації менше за 15–30 мл/хв/м<sup>2</sup>. Наведено формулу БРІМОНЕЛ для терапії хронічної хвороби нирок.

**Ключові слова:** блокатори ренін-ангіотензинової системи; швидкість клубочкової фільтрації; артеріальний тиск; хронічна хвороба нирок; взаємозв'язок інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту/блокаторів рецепторів ангіотензину і швидкості клубочкової фільтрації

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

#### **Renin-angiotensin system antagonists, glomerular filtration rate and blood pressure**

**Abstract.** The article deals with the modern data on the influence of renin-angiotensin system blockers on the glomerular filtration rate, the level of arterial pressure and the outcome of chronic kidney disease. The strategy of renin-angiotensin blockade is offered to be changed depending on the criteria values of glomerular filtration rate: a combination of inhibitors of angiotensin-converting enzyme + angiotensin receptors blo-

ckers, monotherapy and drug withdrawal in glomerular filtration rate under 15–30 ml/min/m<sup>2</sup>. The formula BRIMONEL for treatment of chronic kidney disease is given.

**Keywords:** renin-angiotensin system antagonists; glomerular filtration rate; blood pressure; chronic kidney disease; the relationship of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and glomerular filtration rate

Гоженко А.И.<sup>1</sup>, Кузнецова А.С.<sup>1,2</sup>, Кузнецова Е.С.<sup>1,2</sup>, Кузнецов С.Г.<sup>2</sup>, Быць Т.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины»,

г. Одесса, Украина

<sup>2</sup>Одесский областной клинический медицинский центр, г. Одесса, Украина

## Эндотелиальная дисфункция в патогенезе диабетической болезни почек

**Резюме.** В статье представлена комплексная характеристика роли гипергликемии в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета. Проанализированы современные данные о механизмах развития и прогрессирования диабетической болезни почек. Охарактеризованы особенности строения и повреждения эндотелия и базальной мембраны в капиллярах клубочков почек и оценена роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе диабетической болезни почек. Поиск литературы проводился по базам данных Scopus, PubMed, MedLine и CyberLeninka.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция; сахарный диабет; диабетическая болезнь почек; гипергликемия; хроническая болезнь почек

В настоящее время проблема сахарного диабета (СД) для человечества становится все более актуальной в связи с тем, что около 5 % населения Земли уже страдает этим заболеванием, и число больных, несмотря на активные усилия современной медицины, ежегодно увеличивается на 5–7 % [1].

К важнейшим осложнениям СД относится диабетическая болезнь почек (ДБП), которая является одной из основных причин развития хронической болезни почек (ХБП) с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Следует отметить, что в патогенезе всех сосудистых осложнений СД, включая ДБП, участвуют в основном одни и те же механизмы. Одним из основных является повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) [2, 3].

Эндотелий сосудов — основной орган-мишень, страдающий при СД. Из-за того, что эндотелиоциты являются инсулиннезависимыми клетками, глюкоза свободно проникает внутрь их, что в условиях гипергликемии вследствие ряда патологических метаболических сдвигов вызывает нарушение их функции [3, 4].

Эндотелиальные клетки (ЭК) синтезируют vasoактивные вещества, изменяющие диаметр и проницаемость сосудов, участвуют в синтезе и ингибировании факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, синтезируют цитокины, обеспечивают трофическую и защитную функцию по отношению к другим слоям сосудистой стенки, участвуют в формировании внеклеточного матрикса, регулируют транспорт растворенных веществ в клетки сосудистой стенки. Эндотелию принадлежит важная роль в развитии ремоделирования сосудов за счет синтеза и ингибирования факторов пролиферации и участия в местном воспалении путем выработки про- и противовоспалительных факторов [5, 6].

В основе патогенеза сосудистых осложнений СД выделяют широкий спектр обменных нарушений, обусловленных гипергликемией. В условиях гипергликемии стимулируется полиоловый путь окисления глюкозы, и при помощи альдозоредуктазы глюкоза превращается в сорбитол, истощая коэнзим NADPH. NADPH участвует в восстановлении антиоксидантных структур, таких как глутатион и токоферол, а также является неотъемлемым компо-

нением NO-синтазы (NOS). NOS вырабатывается в ЭК и необходима для образования оксида азота (NO), основного вазодилататора сосудистой стенки. Таким образом, когда снижается концентрация NADPH, ослабляется антиоксидантная защита, усиливается количество свободных радикалов и уменьшается синтез NO. В условиях гипергликемии ослабляется диффузия NO к нижележащим гладкомышечным клеткам (ГМК), снижается доступность L-аргинина — предшественника NO, усиливается деструкция NO свободными радикалами кислорода и повышается инактивация сосудорасширяющих веществ [5, 7].

Сорбитол, накапливаясь в клетках, ведет к дисбалансу в клеточном гомеостазе. Повышение преобразования сорбитола во фруктозу под влиянием сорбитолдегидрогеназы увеличивает синтез диацилглицерола. Диацилглицерол является клеточным регулятором, активирующим протеинкиназу С (PKC), преимущественно изоформу  $\beta$ , локализованную в сердце и аорте. Доказано отрицательное воздействие PKC на ЭК за счет активации ферментов, образующих супероксид (NADPH-оксидаза), расщепления эндотелиальной NOS (eNOS) и ингибирования фосфатидилинозитол-3-киназы, снижающего eNOS [8].

Наряду со снижением сосудорасширяющих веществ наблюдается достоверное увеличение уровня сосудосуживающих веществ и прокоагулянтов, которые нарушают микроциркуляцию и ведут к ишемии окружающих тканей и прогрессированию повреждения [5, 9].

PKC блокирует активность и экспрессию растворимой гуанилатциклазы, фермента, посредством которого NO реализует свои эффекты. Под влиянием PKC повышается уровень эндотелина-1 (ЭТ-1), и, кроме этого, вырабатываются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) [10].

При СД под действием гипергликемии происходит гликозилирование белков — это неферментативная реакция глюкозы с аминокруппами белковых молекул с образованием интермедиатов, которые, участвуя в серии медленных химических реакций, образуют необратимые соединения, известные как конечные продукты гликозилирования (КПГ). Существует прямая зависимость между количеством КПГ и уровнем гликемии, и невысокий уровень гипергликемии увеличивает их образование [11].

Установлена роль КПГ в патогенезе диабетических ангиопатий. Иммунохимические КПГ откладываются в узловых и диффузных повреждениях почечных клубочков, в ЭК, в отложениях гиалина в стенках сосудов и атеросклеротических бляшках [11, 12]. В почечных клубочках под воздействием КПГ поры базальной мембраны (БМ) увеличиваются, усиливая клубочковую проницаемость, характерную для СД.

Вследствие неферментного гликозилирования образуются гликозилированные формы почти всех белков — гемоглобина, альбумина, липопротеидов, коллагена, белков хрусталика глаза с нарушением их функции и утилизации. Гликозилированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) обладает повышенным сродством к кислороду и в условиях гипергликемии, когда повышается уровень HbA<sub>1c</sub> в крови, ткани подвергаются гипоксии [11].

Гликозилирование альбумина нарушает транспорт билирубина, жирных кислот и лекарственных веществ, а также накапливается в БМ почечных клубочков и капиллярах других органов и тканей. Гликозилирование белков хрусталика нарушает светопропускание, в результате гликозилирования миелина происходит развитие диабетической полинейропатии вследствие замедления передачи импульсов по нервным волокнам. При гликозилировании липопротеидов соответствующие рецепторы перестают их распознавать, в результате чего удлиняется время циркуляции гликозилированных липопротеидов в сосудистом русле и, как следствие, прогрессирует атеросклероз. Изменяются свойства гликозилированного коллагена, который становится менее растворимым и более устойчивым к действию коллагеназы, и, связываясь с альбумином и иммуноглобулином G, вызывает повышенное образование иммунных комплексов. Присоединение альбумина увеличивает толщину БМ, а иммуноглобулин образует мембраноповреждающий комплекс [13]. За счет связывания с рецепторами на ЭК и макрофагах гликозилированные белки усиливают выработку цитокинов и факторов свертывания, что приводит к чрезмерному тромбообразованию, вазоспазму и ухудшению перфузии тканей. Повышается включение глюкозы в гексозаминовый путь в условиях гипергликемии, что усиливает транскрипцию генов воспалительных цитокинов, играющих определенную роль в патогенезе сосудистого воспаления и проатерогенеза тканей [14].

Развитие окислительного стресса при СД сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода и азота и приводит к окислительной модификации липидов, белков, ДНК, активации провоспалительных молекул и, в конечном итоге, задерживает репликацию эндотелиоцитов и ускоряет апоптоз. Активация процессов пероксидации липидов, образование модифицированных липопротеинов, усиление накопления их в пенистых клетках — важные компоненты ЭД при СД [3, 16, 17].

При повреждении и выбрасывании в кровяной ток биологически активных веществ эндотелий сосудов уже сам выступает в роли продуцента патогенных факторов, способствующих развитию и прогрессированию диабетических микроангиопатий [17].

В то же время патогенез ангиопатий при СД детерминирован рядом различных генов. Изучено более 35 генов и более 100 их полиморфизмов, участвующих в патогенезе ЭД на фоне СД и вклю-

чающих гены, ответственные за синтез компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), генов VEGF, TGF- $\beta$ , ингибитора активатора плазминогена и др. [18].

VEGF играет ключевую роль в патогенезе микроангиопатий, регулируя пролиферацию ЭК сосудов в различных тканях, включая гломерулярные капилляры. Повышают экспрессию VEGF гипергликемия, увеличение внутривенного давления, цитокины: EGF, TGF- $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, ангиотензин II (АТ II), ИЛ-1, ИЛ-6 и др., недостаток NO, простагландины, механический стресс, КПП, РКС, супероксиддисмутаза, ЭТ-1, тромбоксан, хемокины [19–21]. Воздействие VEGF на сосудистый гомеостаз зависит от его локальной концентрации. Недостаток приводит к ЭД за счет уменьшения синтеза NO и простаглицина. Очень высокий уровень VEGF стимулирует патологический ангиогенез — образование гломерулоидных телец или отек тканей [22].

Полиморфизм в промоторе eNOS приводит к уменьшению транскрипции этого гена и, как следствие, к образованию недостаточного количества молекул eNOS, которых не хватает для синтеза дополнительного количества NO в условиях оксидативного стресса [23, 24]. Следовательно, дефект генов, кодирующих продукцию и интенсивность деградации эндотелий-релаксирующих факторов, может способствовать формированию дисфункции эндотелия [25, 26].

В зависимости от локализации на эндотелий воздействуют различные условия гемодинамики и метаболизма. Вариации в морфологии ЭК определяются не только в разных органах и тканях, но и могут наблюдаться на протяжении одного и того же сосуда. Воздействуя на первичную сеть протокапилляров, характерные для каждого органа формогенные факторы эндотелиального микроокружения и локального кровотока способствуют образованию дифференцированных форм эндотелия: соматического, фенестрированного, синусоидного, решетчатого типов, высокого эндотелия посткапиллярных венул. Эндотелиоциты полиморфны, имеют различия в ориентации относительно оси сосуда, форме, размерах, свойствах ядра и цитоплазмы и т.д. [27].

Все сосудистые зоны страдают от гипергликемии, и если образуется ЭД, то должна проявляться дисфункцией всех сосудов. Вместе с тем степень повреждения эндотелия различается в разных отделах сосудов и часто носит индивидуальный характер. Об этом говорят различия в клинических проявлениях СД.

Почки сильнее прочих органов и тканей зависят от функционального состояния эндотелия сосудов, так как, кроме гипергликемии, к повреждающему фактору в клубочках почек присоединяется механическое повреждение давлением. Гидростатическое давление крови в приносящей части капилляров клубочка 60–70 мм рт.ст., выше, чем в капиллярах

других тканей, примерно на 30 мм рт.ст., и за счет сосудистого сопротивления снижается на 2–5 мм рт.ст. в выносящей части капилляров [27].

Процесс гемофильтрации проходит через 3 барьера: эндотелий капилляров клубочка, собственно базальную мембрану и щелевую диафрагму подоцитов. Предполагается, что при СД раньше всего повреждается эндотелий, который является первым слоем на пути ультрафильтрации в капиллярах клубочков [28]. Эндотелий капилляров клубочка фенестрированного типа. Он характеризуется тонкими и пористыми сегментами эндотелиальной цитоплазмы (полями фенестрации), пропускающими основной поток фильтрующейся жидкости, но поля фенестрации не пропускают форменные элементы крови и крупные молекулы. На долю фенестрации приходится от 6 до 10 % общей площади эндотелиоцитов. Различают 2 типа фенестр: диафрагмальные и открытые фенестры (или поры). Преимущественно фенестры перекрыты диафрагмой, имеют много отрицательно заряженных микроучастков, в основном представленных гепарансульфатом [29].

Общая поверхность капилляров клубочка составляет примерно 1,5 м<sup>2</sup>. Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса и почечной гемодинамики опосредована взаимодействием продуцируемых им мощных вазоактивных факторов.

Подвергаясь длительному воздействию гипергликемии, ЭК начинает продуцировать факторы, ускоряющие процессы атерогенеза: повышение секреции ЭТ-1, активация экспрессии молекул адгезии, усиление агрегации тромбоцитов, окислительного стресса, пролиферация ГМК. ЭТ-1 осуществляет сильную и продолжительную вазоконстрикцию, приводя к повышению периферического сосудистого сопротивления, снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, ЭТ-1 является фактором регуляции сократимости и пролиферации мезангиоцитов, стимулирует экскрецию Na с мочой, усиливает пролиферацию клеток почечных канальцев [30].

Наравне с эндотелием в патологический процесс вовлекается БМ. БМ капилляров клубочка (БМК) осуществляет фиксацию ЭК, формирует внешнюю опору для их цитоскелета, а также играет важную роль в транспорте веществ через капиллярную стенку. БМК является основной частью фильтра, препятствующего проникновению из плазмы крови крупномолекулярных соединений. БМК имеет трехслойную структуру толщиной 250–400 нм, состоит из коллагеноподобных филаментов, гликопротеинов и липопротеидов. Толщина пор БМК не более 3 нм, что позволяет осуществлять размероселективную проницаемость для белковых молекул. В норме поверхность БМК обладает отрицательным зарядом, который создается гликозаминогликанами, в частности, гепарансульфатом, который входит в состав наружного и внутреннего слоев БМК. В БМК функционирует электростатический фильтр, отвечающий

за прохождение молекулы в зависимости не только от ее размера и конфигурации, но и от ее электрического заряда. За счет работы электростатического фильтра невозможно прохождение через фильтрационный барьер альбуминов, чья молекулярная масса позволяет пройти сквозь поры БМК. При сохраненной зарядоселективности БМК альбуминурия не превышает 30 мг/сут. При потере отрицательного заряда БМК повышается альбуминурия [29].

При СД одним из факторов, приводящих к потере отрицательного заряда БМК, является гликозилирование белков БМК. В результате гликозилирования белков БМК происходит утолщение ее стенки, деформация и нарушение функции: снижается эластичность сосудистой стенки, повышается проницаемость и нарушается транскапиллярный транспорт [31].

При СД нарушается обмен гликопротеидов, протеогликанов и сиаловых кислот, входящих в состав БМ и образующих активный поверхностный слой клеток эндотелия, что также приводит к потере отрицательного заряда БМК и, как следствие, к усилению альбуминурии [32].

Вслед за изменениями в эндотелии и БМК при развитии ДБП изменения затрагивают и подоциты — крупные эпителиальные клетки, образующие внутренний листок капсулы клубочка. От тела подоцита отходят большие отростки, делящиеся на малые отростки (цитоподии), которые располагаются почти перпендикулярно к большим отросткам. Система пор фильтрации представлена щелевой диафрагмой диаметром 5–12 нм, образованной цитоподиями и располагающимися между ними фибриллярными соединениями. В нормальных условиях подоциты синтезируют белки БМК, коллаген 4-го типа, ламинин, протеогликаны. В результате изменения клеточной адгезии или механического воздействия подоциты повреждаются и частично отделяются от БМК [27].

Мезангиоциты, расположенные между капиллярными петлями клубочка, способны продуцировать компоненты внутриклеточного матрикса: коллагены 1-го, 3-го, 4-го типов, ламинин, фибронектин, протеогликаны — и утилизировать их. Пролiferация мезангиальных клеток — важное звено развития ХБП. В склерозированных почечных клубочках возрастает продукция данными клетками атипичных интерстициальных коллагенов 1-го и 3-го типов. При этом контакт мезангия с коллагеном 1-го типа вызывает продукцию ими увеличенного количества TGF- $\beta$ , который, в свою очередь, стимулирует синтез клетками белков внутриклеточного матрикса, что способствует еще большему развитию фиброза. Кроме того, вследствие усиленного апоптоза подоцитов, обусловленного влиянием TGF- $\beta$ , формируются синехии между БМК и капсулой Боумена [27].

На основе особенностей строения и локализации клубочков выделяют несколько типов нефро-

нов. Около 85 % всех нефронов составляют корковые: суперфициальные и интракортикальные, 15 % представлены юкстамедулярными нефронами.

Помимо капилляров корковых нефронов, при СД в патогенез вовлекаются и юктагломерулярные, формирующие юктагломерулярный аппарат почки (ЮГА). ЮГА участвует в регуляции функционирования каждого нефрона, поддерживает уровень клубочковой фильтрации и поток почечной крови, в результате регулирует гемодинамику и водно-солевой обмен всего организма. Также ЮГА синтезирует ренин — один из главных компонентов РААС [27].

В условиях, когда понижается артериальное давление и кровоснабжение почек, а также в ответ на симпатическую стимуляцию ЮГА усиливает синтез из проренина ренина. Ренин инициирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I (АТ I), и под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) АТ I превращается в активный АТ II, который реализует свои эффекты, связываясь с ангиотензиновыми рецепторами двух типов: АТ<sub>1</sub> и АТ<sub>2</sub>. В основном АТ II соединяется с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, что приводит к спазму сосудов, пролиферации и провоспалительному эффекту, в общем — к формированию склеротических процессов. Собственно посредством АТ<sub>1</sub>-рецепторов ГМК АТ II стимулирует секрецию альдостерона надпочечниковыми железами. При стимуляции АТ<sub>2</sub>-рецепторов осуществляются обратные эффекты, между тем экспрессия АТ<sub>2</sub> у взрослых менее выражена, чем экспрессия АТ<sub>1</sub>-рецепторов [33].

Вместе с тем различные структуры РААС местно вырабатываются в почках, сердце, мозге, сосудистой стенке, жировой ткани и поджелудочной железе. Исходя из этого, РААС участвует в поражении органов-мишеней даже при сохраненной или сниженной активности ренина плазмы (АРП) [34–36]. Тканевая РААС составляет до 90 %, где ЭК находятся на первом месте [37].

Большая часть АТ II вырабатывается в собирательных трубочках нефрона. В норме локально-почечный АТ II отвечает за внутриклубочковую гемодинамику, фильтрацию и деятельность почечных канальцев. При высокой концентрации циркулирующего АТ II стимулируется выработка ренина в собирательных трубочках почек, что приводит к выделению местного АТ II в интерстиций и почечные перитубулярные капилляры [38]. При СД повышается активность локально-почечного АТ II и ренина в 3,5 раза, а АРП снижается. Гипоренинемия при СД объясняется высокой активностью АТ II, который по механизму обратной связи блокирует синтез ренина. В 1999 году D.A. Price описал это явление как «парадокс сахарного диабета» [36].

При соединении АТ II с АТ<sub>1</sub>-рецепторами выходящих артериол происходит вазоконстрикция данных сосудов, развивается внутриклубочковая гипертензия, и при длительном воздействии на клу-

**Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального состояния эндотелия у больных СД на разных стадиях ХБП**

Показатели	ХБП 1-й ст. (n = 28)	ХБП 2-й ст. (n = 17)	ХБП 3-й ст. (n = 8)
Возраст, годы	50,32 ± 5,90	59,64 ± 4,10	65,87 ± 5,50
HbA <sub>1c</sub> , %	8,3 ± 0,3	8,4 ± 0,6	8,0 ± 0,9
Длительность СД	11,57 ± 2,50	14,17 ± 4,50	17,5 ± 5,3
ЦЭК, кл/мл	3053,5 ± 238,3	3835,2 ± 539,9	3412,5 ± 349,4
NO <sub>2-</sub> , мкмоль/л	3,00 ± 0,63	3,66 ± 1,08	2,83 ± 0,87
NO <sub>3-</sub> , мкмоль/л	28,54 ± 6,84	33,90 ± 8,58	31,13 ± 11,86
Сумма оксидов азота, мкмоль/л	31,54 ± 7,18	37,56 ± 9,41	33,97 ± 11,30

бочки почки происходит их склерозирование. Соединяясь с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, АТ II в интерстиции и канальцах нефронов стимулирует образование провоспалительных медиаторов, цитокинов, гемокинов, факторов роста, в комплексе вызывая развитие гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и, как следствие, ХБП [38, 39].

Гиперактивация РААС — важный патогенетический механизм развития ЭД при СД [40]. Основная часть АПФ располагается на эндотелии сосудов [41]. При гиперактивации РААС АПФ ускоряет деградацию брадикинина. Без должной стимуляции брадикининовых β<sub>2</sub>-рецепторов ЭК снижается синтез эндотелиального NO и повышается тонус ГМК сосудов [42]. Описанные механизмы свидетельствуют об активном участии РААС в патогенезе ДБП [43–45].

Помимо капилляров клубочка, при СД в меньшей степени, но также повреждаются капилляры перитубулярной сети, локализованные вблизи канальцев почек, в которые реабсорбируются вещества из просвета канальцев. Прогрессирование ХБП характеризует возрастание потери гломерулярных и перитубулярных капилляров. Потеря гломерулярных капилляров ассоциирована с усилением апоптоза ЭК и коррелирует с развитием гломерулосклероза [27].

Также гипергликемия приводит к увеличению синтеза фибронектина в экстрацеллюлярном матриксе, играющем важную роль в прогрессировании почечного склероза [30].

Определенное место в склерозировании клубочков отведено мононуклеарным лейкоцитам (нейтрофилам и моноцитам), лимфоцитам и тромбоцитам, которые являются компонентами инфильтрата. Мононуклеарные лейкоциты в зависимости от локализации в почечных клубочках синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих выработку внеклеточного матрикса. ИЛ-1 влияет на синтез мезангиоцитами тромбоцитарного фактора роста, основного фактора роста фибробластов, ИЛ-6 [27].

Кроме фибробластов при почечном фиброзе обнаруживается большое количество миофибробластов, которые обладают качествами, присущими как фибробластам, так и ГМК, экспрессирующим гладкомышечный актин альфа и обладающим спо-

собностью к сокращению. Во время повреждения ЭК почечных канальцев могут трансформироваться в миофибробласты путем эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки [27]. Прогрессирование ДБП характеризуется нарастанием выделения белка с мочой, снижением скорости клубочковой фильтрации и нарастанием в крови азотсодержащих соединений. По морфологическим признакам, ДБП характеризуется гипертрофией, увеличением количества межклеточного вещества, истончением БМ клубочков, что приводит к развитию гломерулосклероза с образованием телец Киммельстиля — Уилсона и тубулоинтерстициальному фиброзу, как следствие, почечный клубочек перестает функционировать [18, 46].

При изучении различных патологических процессов в эндотелии обоснованным является определение плазменного содержания десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) — общепризнанного морфологического маркера повреждения эндотелия [5]. У здоровых лиц уровень ЦЭК в плазме крови составляет до 500 клеток в 1 л [4].

Наши исследования эндотелиальной дисфункции у пациентов с СД и ДБП служат ярким примером роли эндотелиальной дисфункции в развитии ХБП (табл. 1).

Таким образом, ДБП, по-видимому, у пациентов с СД является следствием негативного воздействия метаболических и гемодинамических факторов на эндотелий и БМ с вторичными структурными изменениями в канальцах и интерстиции, приводящими к прогрессированию ДБП и формированию ХБП.

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

**Рецензенты:** д.м.н., проф. Л.К. Соколова, к.м.н., ст.н.с. И.Л. Попович.

## Список литературы

1. *Global report on diabetes, 2016, WHO.*
2. *Kuznetsova E.S., Kuznetsova A.S., Shukhtin V.V., Gozhenko A.I. Particular qualities of the renal osmoregulatory function in patients with type 2 diabetes // Ukrainian Journal of Nephrology*

- and Dialysis. — 2015. — 4(49). — P. 21-26. — Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzhn\\_2015\\_4\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzhn_2015_4_5). Accessed: September 28, 2015.
3. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Diabeticheskaya nefropatiya*. — M.: Universum Publishing, 2000. — 239 p.
  4. Gozhenko A.I., Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Kuznetsova O.M., Byts T.M., Zukow W. Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus // *Journal of Education, Health and Sport*. — 2017. — 7(6). — P. 516-24. — DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.822050>.
  5. Gozhenko A.I., Kuznetsova H.S., Kuznetsova K.S., Byts T.M., Susla A.B. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods // *Endocrinology*. — 2017. — 22(2). — P. 171-181. Available from: [http://endokrynologia.kiev.ua/images/2017\\_2/12.pdf](http://endokrynologia.kiev.ua/images/2017_2/12.pdf). Accessed: April 10, 2017.
  6. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology // *Kreativna-ya kardiologiya*. — 2013. — 1. — P. 14-22. — Available from: <https://cardiology-journal.com/catalog/web/viewer.php>. Accessed: July 09, 2013.
  7. Luscher T.F., Barton M. *Biology of the endothelium* // *Clin. Cardiol*. — 1997. — 11(2). — P. 3-10. — PMID: 9422846.
  8. Tesfamariam B., Brown M.L., Cohen R.A. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C // *J. Clin. Invest*. — 1991. — 87. — P. 1643-8. — DOI: 10.1172/JCI115179.
  9. Singh T.P., Groehn H., Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2003. — 41(4). — P. 661-665. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02894-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02894-2).
  10. Williams B. Factors regulating the expression of vascular permeability/vascular endothelial growth factor by human vascular tissues // *Diabetologia*. — 1997. — 40(2). — P. 118-120. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s001250051423>.
  11. Boychuk T.M., Tolstanov D.C., Grytsiuk M.I., Gozhenko A.I. Glycated proteins in diabetes: the phenomenon of formation and pathogenetic effects (review) // *Actual problems of transport medicine*. — 2013. — 3. — P. 52-59. — Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm\\_2013\\_3\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm_2013_3_8). Accessed: September 25, 2013.
  12. Lee C.L., Li T.C., Lin S.Y. Dynamic and Dual Effects of Glycated Hemoglobin on Estimated Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetic Outpatients // *Am. J. Nephrol*. — 2013. — 38(1). — P. 19-26. — DOI: 10.1159/000351803.
  13. Shadman Z., Khoshniat M., Poorsoltan N. Association of high carbohydrate versus high fat diet with glycated hemoglobin in high calorie consuming type 2 diabetics // *J. Diabetes Metab. Disord*. — 2013. — 12(1). — 27. — DOI: <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-27>.
  14. Kasatkina S.G., Kasatkin S.N. The meaning of endothelium dysfunction in patients with diabetes mellitus of the second type // *Fundamental research*. — 2011. — 7. — P. 248-252. — Available from: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?Id=26768>.
  15. Lupinskaya Z.A., Zarifyan A.G., Gurovich T.Ts., Shleyfer S.G. *Endothelium. Function and dysfunction*. — Bishkek: KRSU, 2008. — 373 p.
  16. Chrissobolis S., Miller A.A., Drummond G.R. et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease // *Front. Biosci*. — 2011. — 16(1). — P. 1733-1745. — DOI: 10.2741/3816.
  17. Gozhenko A.I., Kotyuzhinskaya S.G., Kovalevskaya L.A. Predecessors of Atherosclerosis: New Advances // *Likars'ka sprava*. — 2014. — № 11. — P. 18-25. — DOI: 10.14739/2310-1210.2017.4.105305.
  18. Hohenstein B., Hausknecht B., Boehmer K., Riess R., Brekken R.A., Hugo C.P.M. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man // *Kidney International*. — 2006. — 69. — P. 1654-1661. — DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000294>.
  19. Awata T., Inoue K., Kurihara S. et al. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2002. — 51. — P. 1635-1639. — DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1635>.
  20. Aiello L.P., Wong J.-S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications // *Kidney Int*. — 2000. — 58(77). — P. 113-119. — DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07718.x>.
  21. Vaisman N., Gospodarowicz D., Neufeld G. Characterization of the receptors for vascular endothelial growth factor // *J. Biol. Chem*. — 1990. — 265. — P. 19461-6. — Available from: <http://www.jbc.org/content/265/32/19461>. Accessed: July 6, 1990.
  22. Shyshko O.N., Mokhort T.V., Konstantinova E.E., Tsapaeva N.L., Mosse K.A. The role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of diabetic nephropathy // *Medical Journal*. — 2003. — 1(43). — P. 132-135.
  23. Malygina N.A., Kostomarov I.V., Melentyev I.A., Melentyev A.S., Vershinin A.A., Serova L.D. Molecular and genetic markers for coronary heart disease prognosis in elderly patients // *Russian Cardiology Journal*. — 2009. — 4. — P. 68-72. — DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2009-4-68-72>.
  24. Liu D., Jiang Z., Dai L., Zhang X., Yan C., Han Y. Association between the -786T>C polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis // *Gene*. — 2014. — 545(1). — P. 175-183. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.099>.
  25. Bebyakova N.A., Khromova A.V., Feliksova O.M. T-786C polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene is associated with peripheral vasoconstriction // *Fundamental research*. — 2013. — 12(2). — P. 176-179.
  26. Niu W., Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension // *Plos One*. — 2011. — 6(9). — E24266. — DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024266>.
  27. Mukhina O.N. *Nephrology: the national leadership. Series "National guidelines"*. — M.: GEOTAR-Media, 2009. — 720 p.
  28. Dedov I.I., Shestakov M.V. *Diabetes mellitus*. — M.: Universum Publishing, 2003. — P. 209-222.
  29. Danilov R.K. *Guide to histology. 2<sup>nd</sup> ed. P85 revised. and additional*. — SPb.: SpecLit, 2011. — P. 242-250.
  30. Semidotskaya Zh.D., Pererva L.A. The indices of endothelin-1 and fibronectin in patients with diabetic nephropathy // *Ukr. ter. journal*. — 2004. — 1. — P. 66-68.

31. Blann A.D., Lip G.Y. Endothelial integrity, soluble adhesion molecules and platelet markers in type 1 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* — 1998. — 15(8). — P. 634-642. — DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199808)15:8<634::AID-DIA636>3.0.CO;2-8.
32. Lerman A., Hildebrand F.L., Aarhus L.L., Burnett J.C. Endotelin has biological actions at pathophysiological concentrations // *Circulation.* — 1999. — 83. — P. 1808-14. — DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.5.1808>.
33. Dihn D.T., Frauman A.G., Jonston C.I., Fabiani M.E. Angiotensin receptors: distribution, signaling and function // *Clinical. Sci.* — 2001. — 100. — P. 481-492. — DOI: 10.1042/cs1000481.
34. Campbell D.J. The site of angiotensin production // *J. Hypertens.* — 1985. — 3. — P. 199-207. — PMID: 3894514.
35. Rosenberg M.E., Smith L.J., Correa-Rotter R., Hostetter T.H. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease // *Kidney Int.* — 1994. — 45. — P. 403-410. — DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1994.52>.
36. Price D.A., Porter L.E., Gordon M. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — 10. — P. 2382-91.
37. Dzau V.J. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 153. — P. 937-942.
38. Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications // *Diabetes mellitus.* — 2010. — 3. — P. 14-19. — DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.
39. Kang J.J., Toma I., Sipos A. et al. The collecting duct is the major source of prorenin in diabetes // *Hypertension.* — 2008. — 51. — P. 1597-1604. — DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.107.107268>.
40. Cidorenko B.A., Preobrazhenskiy D.V. The place of modern inhibitors of angiotensin-converting enzyme in the treatment of cardiovascular diseases // *Cardiology.* — 2000. — 10. — 93 p.
41. Hickley K.A., Rubanyi D.M., Paul R.J., Highsmith R.F. Characterization of coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells // *Am. J. Physiol.* — 1985. — 248. — P. 550-556. — PMID: 3993773.
42. Belenkov YU.N., Mareyev V.YU., Ageyev F.T. Endothelial dysfunction in heart failure: the possibility of therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Cardiology.* — 2001. — 41(5). — P. 100-104.
43. Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction and hypertension // *Arterial hypertension.* — 2008. — 14(4). — P. 315-319. — Available from: <https://cyberleninka.ru/article/v/endotelialnaya-disfunktsiya-i-arterialnaya-gipertenziya>. Accessed: November 28, 2008.
44. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. The relevance of tissue ACE: manifestations in mechanistic and end point data // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — 88(1). — P. 1-20. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01878-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01878-1).
45. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol. Rev.* — 2006. — 86(3). — P. 747-803. — DOI: 10.1152/physrev.00036.2005.
46. Kravchuk A.V., Nykytenko O.P., Sirman V.M., Kuznetsova K.S., Romaniv L.V., Gozhenko A.I. Pathophysiological and methodological aspects of determining renal functional reserve in clinical nephrology // *Kidneys.* — 2016. — 1(15). — P. 22-27 (in Ukrainian). — DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.0.1.15.2016.71478>.

Получено 22.11.2017,  
получено в исправленном виде 05.12.2017 ■

Гоженко А.І.<sup>1</sup>, Кузнецова Г.С.<sup>1,2</sup>, Кузнецова К.С.<sup>1,2</sup>, Кузнецов С.Г.<sup>2</sup>, Биць Т.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, Україна

<sup>2</sup>Одеський обласний клінічний медичний центр, м. Одеса, Україна

#### Ендотеліальна дисфункція у патогенезі діабетичної хвороби нирок

**Резюме.** У статті надана комплексна характеристика ролі гіперглікемії в патогенезі судинних ускладнень цукрового діабету. Проаналізовано сучасні дані щодо механізмів розвитку і прогресування діабетичної хвороби нирок. Охарактеризовано особливості будови і пошкодження ендотелію і базальної мембрани в капілярах клубочків нирок і оцінена

роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі діабетичної хвороби нирок. Пошук літератури проводився по базах даних Scopus, PubMed, MedLine і CyberLeninka.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція; цукровий діабет; діабетична хвороба нирок; гіперглікемія; хронічна хвороба нирок

A.I. Gozhenko<sup>1</sup>, H.S. Kuznetsova<sup>1,2</sup>, K.S. Kuznetsova<sup>1,2</sup>, S.H. Kuznyetsov<sup>2</sup>, T.M. Byts<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Enterprise "Ukrainian Scientific and Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Odesa, Ukraine

<sup>2</sup>Odesa Regional Clinical Medical Center, Odesa, Ukraine

#### Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic kidney disease

**Abstract.** The article deals with the integrated characteristics of hyperglycemia role in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. The article analyzes the modern data on the mechanisms of development and progression of diabetic kidney disease. The paper considers the specificity of the structure and damage of the endothelium and the basal membrane in

the capillaries of the kidney glomeruli and the role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic kidney disease is evaluated. Literature was searched for the databases Scopus, PubMed, MedLine and CyberLeninka.

**Keywords:** endothelial dysfunction; diabetes mellitus; diabetic kidney disease; hyperglycemia; chronic kidney disease

# ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів  
України



Міністерства охорони  
здоров'я України



Київської міської  
державної адміністрації

Генеральний партнер:

**Canon**

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України  
з питань охорони здоров'я



Національна академія  
медичних наук України

Організатори:



НМАПО імені  
П. Л. Шупика



Компанія  
LMT

Офіційний партнер:



**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

60



НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



400

750



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**

# Магнерот®

Магнію оротат



**Бути завжди  
у відмінній формі**



**Синергізм магнію та оротової кислоти<sup>1,2</sup>**

Магнерот®. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. **Склад:** діюча речовина: magnesium orotate; 1 таблетка містить магнію оротату дигідрату 500 мг (що відповідає 2,7 мвал, 1,35 ммоль або 32,8 мг магнію). **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** Стани, які супроводжуються дефіцитом магнію, а також у комплексному лікуванні та профілактиці: ішемічної хвороби серця (стенокардії, інфаркту міокарда), ангіоспазму, порушення ліпідного обміну, атеросклерозу, артеріїту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гіпермагніємія, гіпокальціємія, сечокам'яна хвороба (фосфатні та кальцієво-магнієві конкременти), порушення функції нирок, виражена брадикардія та атріовентрикулярна блокада (I–II ступеня), дитячий вік. **Побічні реакції.** **З боку травного тракту:** шлунково-кишкові розлади (діарей або малоформілені випорожнення, які коригуються дозою). **Інші:** можливі алергічні реакції, шкірні висипання. **Спосіб застосування та дози.** Призначають по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 7 днів, потім – по 1 таблетці 2–3 рази на добу. Тривалість курсу лікування не менше 6 тижнів. Максимальна добова доза препарату Магнерот® – 6 таблеток на добу (3000 мг магнію оротату дигідрату). Магнерот® приймають за 1 годину до прийому їжі. Таблетки варто запивати невеликою кількістю рідини (1 склянка води). **Діти.** Ефективність і безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід призначати цій віковій категорії. Рл. МОЗ України № ША/4062/01/01 від 24.06.2016 р. Категорія відпуску. Без рецепта. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики

1. Корпачев В.В., Гурина Н.М. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата. МЗК. №26-2007. 2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. Метаболический комплекс магния оротата. Эффективная фармакология. – 2015. 3. Ярош А.К. Магний и оротовая кислота – два из наиболее важных компонентов для регуляции функции нервной и мышечной систем организма. МЗК – 2010.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина.  
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.  
E-mail: [info@woerwagpharma.kiev.ua](mailto:info@woerwagpharma.kiev.ua)  
[www.woerwagpharma.kiev.ua](http://www.woerwagpharma.kiev.ua)



Сорокина И.В.<sup>1</sup>, Мирошниченко М.С.<sup>1</sup>, Иванова М.Д.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>3</sup>Миланский университет Бикокка, г. Милан, Италия

## Морфологические особенности почек плодов и новорожденных от матерей с подострым инфекционно-воспалительным процессом в брюшной полости, вызванным *Escherichia coli* (экспериментальное исследование)

**Резюме. Актуальность.** В Украине с каждым годом отмечается увеличение количества женщин, беременность которых протекает на фоне хронических инфекционных заболеваний. *Escherichia coli* является частым возбудителем бактериальных инфекций у женщин. **Целью исследования** было выявление морфологических особенностей почек плодов и новорожденных от матерей с экспериментальным абдоминальным подострым инфекционно-воспалительным процессом, вызванным *Escherichia coli*. **Материалы и методы.** Авторами проведен эксперимент на крысах линии WAG, в ходе которого сформировано две группы: группа I — 7 плодов и 11 новорожденных от 3 здоровых самок; группа II — 10 плодов и 13 новорожденных от 4 самок, которым моделировали абдоминальный инфекционно-воспалительный процесс, вызванный *Escherichia coli*. Материалом исследования послужили почки плодов и новорожденных. Использовали гистологические, гистохимические, морфометрические и статистические методы исследований. **Результаты.** Абдоминальный подострый инфекционно-воспалительный процесс в организме матери, вызванный *Escherichia coli*, приводит к структурным изменениям в паренхиматозном и стромальном компонентах почек, которые нарастали от плода к новорожденному. Гломерулярный аппарат почек характеризуется неравномерным расположением в корковом слое, задержкой развития, изменением формы, гемодинамическими изменениями, расширением мочевого пространства, отсутствием сосудистых клубочков, уменьшением количества и компактности расположения капиллярных петель в некоторых молодых и зрелых почечных тельцах; тубулярный аппарат — задержкой развития, изменением формы и очаговым утолщением базальных мембран отдельных канальцев, очаговыми дистрофическими, некротическими и десквамативными изменениями эпителиальной выстилки; стромальный компонент — склеротическими изменениями, гемодинамическими нарушениями, более выраженными в мозговом слое, клеточной инфильтрацией, характеризующейся наличием клеток фибробластического ряда и иммунных клеток. **Выводы.** Развившиеся в почках плодов и новорожденных гистологические и морфометрические изменения, обусловленные наличием у матери экспериментального подострого инфекционно-воспалительного процесса в брюшной полости, вызванного *Escherichia coli*, приведут в будущем к сниженным функциональным возможностям почек как гомеостатического органа и развитию различной нефрологической патологии у таких детей.

**Ключевые слова:** *Escherichia coli*; мать; почки; плод; новорожденный; морфология

## Введение

В последние годы отмечается рост удельного веса женщин, беременность которых протекает на фоне хронических инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и половой систем [1], что обуславливает высокую частоту осложнений во время беременности и родов [2]. Так, у женщин с очагами хронической, латентной, инфекции достоверно чаще отмечаются случаи преждевременной родовой деятельности, аномалий сократительной деятельности матки, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [3]. Бактериальная и вирусная инфекция у матери занимает ведущие позиции среди факторов, приводящих к плацентарной недостаточности, частота которой, по данным различных ученых, составляет в среднем 50–70 % [4, 5]. Наличие у беременной очагов инфекции, особенно скрытой, является фактором риска развития различных патологических состояний у плода и новорожденного.

*Escherichia coli* — факультативно-анаэробный компонент нормальной толстокишечной флоры. Однако эти непатогенные штаммы *Escherichia coli* при определенных условиях могут проявлять целый ряд своих патогенных свойств. Чаще всего транслокация эшерихий имеет место при массивной антибиотикотерапии, химиотерапии, гормональной и иммунодепрессивной терапии, подавляющей индигенную флору и способствующей селективной пролиферации *coli*-бактерий с высокой лекарственной резистентностью. *Escherichia coli* может вызвать сепсис, менингит, перитонит, простатит и др. [6]. Инфекции мочевыводящих путей относятся к наиболее распространенным заболеваниям среди женщин, основной причиной возникновения которых в 80 % случаев является *Escherichia coli* [7].

Проведенный нами анализ данных литературы не позволил выявить информацию о влиянии пролонгированного инфекционного процесса в организме матери, вызванного *Escherichia coli*, на морфологические особенности почек их потомства. Выявление специфических морфологических изменений, обусловленных действием какого-либо биологического фактора, диктует необходимость проведения экспериментальных исследований. Представленное авторами экспериментальное исследование является весьма актуальным, значимым, перспективным и имеющим большое практическое значение.

**Цель исследования:** выявление морфологических особенностей почек плодов и новорожденных от матерей с экспериментальным абдоминальным подострым инфекционно-воспалительным процессом, вызванным *Escherichia coli*.

## Материалы и методы

В ходе данного исследования был проведен эксперимент. В качестве экспериментальных животных были выбраны крысы линии WAG, что обусловлено экономичностью, простотой содержания их в усло-

виях вивария, коротким сроком беременности, их высокой плодовитостью, а также тем, что строение почек у данных животных и их антенатальное развитие имеют черты, сходные с почкой человека [8].

Моделирование подострого инфекционно-воспалительного процесса в брюшной полости на 4 половозрелых самках крыс линии WAG массой 250–300 г выполняли следующим образом: животных предварительно сенсибилизировали путем однократного подкожного введения в область бедра 0,1 мл взвеси убитых нагреванием в течение 1 часа при температуре 80 °С клеток референтного штамма *Escherichia coli* (ATCC 25922 (F50)) плотностью 1,0 ед. по шкале McFarland. Через 10 суток животным внутривнутрибрюшинно вводили 0,1 мл взвеси суточной культуры штамма *Escherichia coli* в 20% растворе маннитола, которая содержала  $1,5 \times 10^9$  микробных клеток, при предварительном раздражении брюшины введением в брюшную полость мясо-пептонного бульона. Инфицирование животных повторяли при аналогичных условиях через 10 и 20 дней. После моделирования инфекционно-воспалительного процесса самок оплодотворяли с целью получения потомства [9].

В данном исследовании были сформированы следующие группы: группа I (группа контроля) — беременные крысы-самки ( $n = 3$ ) не подвергались каким-либо манипуляциям, при этом 1 самку выводили из эксперимента на поздних сроках гестации с целью извлечения плодов ( $n = 7$ ), а от 2 самок получали потомство ( $n = 11$ ), которое в первые сутки с момента рождения выводилось из эксперимента; группа II (исследуемая группа) — беременные крысы-самки ( $n = 4$ ) с подострым абдоминальным инфекционно-воспалительным процессом, вызванным *Escherichia coli*, при этом 2 самок на поздних сроках гестации выводили из эксперимента для получения плодов ( $n = 10$ ), а от 2 самок получали потомство ( $n = 13$ ), которое в первые сутки с момента рождения выводилось из эксперимента.

Материалом исследования явилась ткань почки плодов и новорожденных. Полученный материал фиксировался в 10% растворе формалина. Уплотнение тканей, фиксированных в формалине, достигалось проводкой через спирты увеличивающейся концентрации, целлоидин, хлороформ и заливкой в парафин. Из приготовленных блоков для окрашивания гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону готовились серийные срезы толщиной  $4-5 \times 10^{-6}$  м. Микропрепараты изучали на микроскопе Olympus BX-41 с последующей обработкой программой Olympus DP-soft version 3.1, с помощью которой проводилось морфометрическое исследование.

Средние значения показателей в группах сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна — Уитни. Значимость различий между показателями принималась при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistic Soft 6.0.

## Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании гистологических срезов почек плодов и новорожденных групп I и II определялась местами четкая, местами нечеткая дифференцировка на корковый и мозговой слои. В обеих группах ткань почек состояла из паренхиматозного, представленного клубочковым и канальцевым аппаратами, и стромального компонентов. В корковом слое почек плодов и новорожденных групп I и II определялись клубочковый и канальцевый аппараты, а также стромальный компонент, а в мозговом слое — канальцевый аппарат и стромальный компонент.

В почках плодов и новорожденных обеих групп на периферии коркового слоя определялась в виде сплошной полосы нефрогенная зона (рис. 1), характеризующаяся наличием почечных телец, находящихся на ранних стадиях развития, канальцев, среди которых практически невозможно было идентифицировать их сегментарную принадлежность, сосудов, клеточных элементов и немногочисленных соединительнотканых волокон. В нефрогенной зоне среди клеточных элементов, располагающихся диффузно, были выявлены малодифференцированные клетки, которые многими учеными названы камбиальными нефрогенными клетками [10], клетки фибробластического ряда, а также иммунные клетки. В большинстве полей зрения в нефрогенной зоне значительный объем приходился на зачатки нефрона, что совпадает с данными других ученых [10]. Интересно то, что в нефрогенной зоне почек плодов и новорожденных группы II отмечалось снижение количества и плотности расположения зачатков как гломерулярного, так и тубулярного компонентов нефрона, что свидетельствовало о задержке процессов нефрогенеза.

Проведенное морфометрическое исследование установило, что в группах I и II среднее значение толщины нефрогенной зоны было значимо ( $p < 0,05$ ) меньшим у новорожденных (группа I —  $130,49 \pm 1,60$  мкм, группа II —  $159,11 \pm 2,02$  мкм) по сравнению с плодами (группа I —  $162,01 \pm 3,95$  мкм, группа II —  $175,73 \pm 1,75$  мкм), что обусловлено закономерными процессами уменьшения количества незрелых структур в почке с увеличением возраста. Многими учеными отмечено, что с увеличением возраста плода размеры нефрогенной зоны снижаются на фоне увеличения размеров коркового и мозгового слоев почки [11].

В литературе имеются противоречивые данные относительно сроков исчезновения нефрогенной зоны в почках. Некоторые ученые отмечают, что нефрогенная зона в почках у плодов уменьшается с увеличением сроков гестации и полностью исчезает в 36 недель гестации [11]. Другие ученые выявили нефрогенную зону в почках у доношенных новорожденных и считают данный факт вариантом нормы. Описано, что нефрогенная зона может регрессировать, подвергаться склерозу либо становиться митотически активной [12].

При сравнении средних значений толщины нефрогенной зоны в почках плодов и новорожденных обеих групп было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) преобладание данного морфометрического показателя в группе II по сравнению с группой I, что свидетельствовало о задержке процессов нефрогенеза.

Гломерулярный аппарат почек плодов и новорожденных группы II по сравнению с группой I характеризовался количественными и качественными изменениями. В группах I–II при подсчете абсолютного количества клубочков в поле зрения микроскопа  $\times 200$  были получены следующие показатели: в группе I у новорожденных среднее значение количества клубочков составило  $20,00 \pm 0,39$ , у плодов —  $13,36 \pm 0,34$ ; в группе II у новорожденных —  $11,04 \pm 0,26$ , у плодов —  $6,95 \pm 0,25$ . При анализе полученных показателей в обеих группах нами было отмечено, что с возрастом, то есть от плода к новорожденному, происходило значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение среднего значения абсолютного количества клубочков, что совпадает с данными литературы [13]. У плодов и новорожденных группы II средние значения абсолютного количества клубочков были значимо ( $p < 0,05$ ) меньшими по сравнению с соответствующими показателями группы I, что свидетельствует о задержке процессов гломерулогенеза.

Число клубочков у крыс, согласно данным литературы, увеличивается не только во внутриутробном периоде, но и в первые дни — недели постнатальной жизни, а в дальнейшем изменяется незначительно [14].

В литературе нет четких данных относительно постнатального образования и развития нефронов у людей. В части публикаций отмечено, что у людей формирование нефронов завершается примерно на 32–34-й неделе гестации, и поэтому любой дефицит количества нефронов, возникающий при рождении, не может быть компенсирован путем усиленного нефрогенеза после рождения [15, 16]. В то же время имеются публикации, где указано, что у недоношенных детей нефрогенез наблюдается до 40-го дня после рождения [15, 17].

В процессе развития почечных телец у крыс, как известно, выделяют следующие стадии: клеточных уплотнений и пузырьков (стадия I), S-образного тела (стадия II), зачатка почечного тельца (стадия III), молодого почечного тельца (стадия IV), зрелого почечного тельца (стадия V) [18].

В нашем исследовании в почках плодов и новорожденных групп I и II определялись все вышеуказанные стадии развития почечного тельца, при этом количественные характеристики клубочков, находящихся на различных стадиях развития, отличались в группах, что представлено в табл. 1. В обеих группах с увеличением возраста, то есть от плода к новорожденному, в почках отмечались процессы созревания клубочкового аппарата, что проявлялось значимым ( $p < 0,05$ ) увеличением относительного количества молодых (стадия IV) и зрелых (стадия V) почечных телец, уменьшением относительного количе-

ства клубочков, находящихся на стадии клеточных уплотнений и пузырьков (стадия I) и S-образного тела (стадия II). У новорожденных по сравнению с плодами в группе I среднее значение относительного количества клубочков, находящихся на III стадии развития (стадия зачатка почечного тельца), значимо ( $p > 0,05$ ) не отличалось, а в группе II имело тенденцию ( $p > 0,05$ ) к увеличению.

При сравнении показателей относительного количества клубочков, находящихся на различных стадиях развития, у плодов и новорожденных обеих групп в группе II было выявлено замедление процессов созревания клубочкового аппарата почек. Так, в группе II по сравнению с группой I у плодов было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение относительного количества клубочков, находящихся на I стадии развития, тенденция ( $p > 0,05$ ) к увеличению относительного количества клубочков, находящихся на II стадии развития, тенденция ( $p > 0,05$ ) к уменьшению относительного количества клубочков, находящихся на III стадии развития, значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение относительного количества клубочков, находящихся на IV и V стадиях развития; у новорожденных — значимое увеличение относительного количества клубочков, находящихся на I и II стадиях развития, тенденция ( $p > 0,05$ ) к уменьшению относительного количества клубочков, находящихся на III стадии развития, значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение относительного количества клубочков, находящихся на IV и V стадиях развития (табл. 1).

При исследовании микропрепаратов почек плодов и новорожденных в группе I почечные тельца равномерно располагались в корковом слое, а в группе II обращало на себя внимание неравномерное их расположение, местами с наличием участков с агломерулярностью. В группе I молодые и зрелые почечные тельца увеличивались в размерах от плода к новорожденному, в группе II данная особенность практически не определялась. Кроме того, в группе II молодые и зрелые почечные тельца были более мелких размеров по сравнению с группой I, что так-

же свидетельствует о задержке процессов созревания клубочкового аппарата почек. В группе II среди молодых и зрелых почечных телец были выявлены единичные почечные тельца без сосудистых клубочков, в молодых и зрелых почечных тельцах было выявлено полнокровие и стаз части гломерулярных капилляров (рис. 2), расширение мочевого пространства, наличие кровоизлияний, уменьшение количества и компактности расположения капиллярных петель. Необходимо отметить, что в группе II выявленные структурные изменения в клубочковом аппарате почек нарастали с возрастом, то есть от плода к новорожденному.

В канальцевом аппарате почек плодов и новорожденных группы II также были выявлены структурные изменения. В корковом слое почек плодов и новорожденных канальцы нефронов имели более суженный просвет и маленькие размеры, в то время как в мозговом слое канальцы были больших размеров и с более расширенным просветом. У всех животных данной группы местами было выявлено очаговое утолщение базальных мембран канальцев. Во всех отделах канальцевой системы нефрона отмечались очаговые дистрофические и некротические изменения эпителиальной выстилки (рис. 1, 2). В просвете некоторых канальцев были обнаружены скопления десквамированных и разрушенных эпителиальных клеток. Местами просветы канальцев были резко сужены, принимали щелевидную форму за счет набухания эпителиальной выстилки в связи с развившимися в ней дистрофическими изменениями. В части полей зрения в корковом и мозговом слоях почек плодов и новорожденных определялись единичные резко расширенные канальцы, принимающие кистовидные очертания, эпителиальная выстилка которых была истончена.

В почках новорожденных и особенно плодов группы I были выявлены немногочисленные недифференцированные канальцы, которые по своим структурным особенностям невозможно было отнести ни к одному из отделов канальцевой системы

**Таблица 1. Средние значения относительного количества клубочков, находящихся на разных стадиях развития, у плодов и новорожденных групп I и II**

Группа	Относительное количество клубочков (%)				
	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Стадия V
<i>Новорожденные</i>					
I	5,00 ± 2,08	9,75 ± 2,83	22,05 ± 3,95	30,45 ± 4,39	32,75 ± 4,47
II	24,04 ± 3,48 $p_1 < 0,05$	22,30 ± 3,65 $p_1 < 0,05$	20,90 ± 3,57 $p_1 > 0,05$	18,47 ± 3,40 $p_1 < 0,05$	14,29 ± 3,07 $p_1 < 0,05$
<i>Плоды</i>					
I	21,93 ± 4,95 $p_2 < 0,05$	23,50 ± 5,07 $p_2 < 0,05$	22,46 ± 4,99 $p_2 > 0,05$	17,66 ± 4,56 $p_2 < 0,05$	14,45 ± 4,20 $p_2 < 0,05$
II	37,41 ± 4,84 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	34,53 ± 4,75 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	16,55 ± 3,72 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	7,19 ± 2,58 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	4,32 ± 2,03 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

**Примечания:**  $p_1$  — значимость отличий по сравнению с показателем группы I;  $p_2$  — значимость отличий по сравнению с показателем новорожденного данной группы.

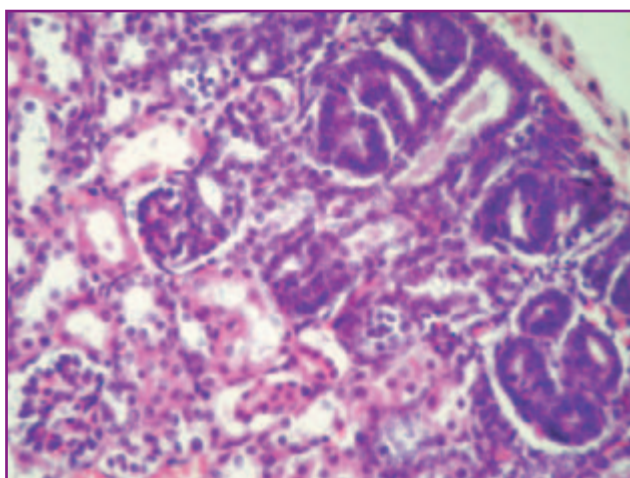
нефрона, что является вариантом нормы и отмечено в публикациях различных ученых [19]. В группе II в почках у новорожденных и особенно у плодов было выявлено значительно больше полей зрения с наличием недифференцированных канальцев, что свидетельствовало о задержке развития канальцевого отдела нефрона. Интересно то, что выявленные структурные изменения в тубулярной части нефрона у животных группы II нарастали от плода к новорожденному.

Стромальный компонент почек плодов и новорожденных обеих групп был представлен рыхлой соединительной тканью, сосудами и клеточными элементами. В группе I в строме почек отмечено возрастное утолщение волокон соединительной ткани и уменьшение количества клеточных элементов, среди которых опреде-

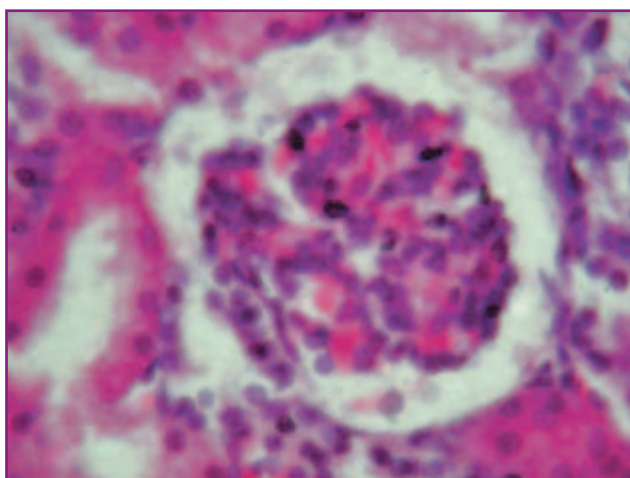
лялись клетки фибробластического ряда и иммунные клетки, при этом сам стромальный компонент в почках от плода к новорожденному уменьшался. Снижение удельного объема соединительной ткани в почках плодов с увеличением их возраста также отметили в своих исследованиях и другие ученые [20].

В группе II в почках плодов и новорожденных также отмечалось возрастное утолщение волокон соединительной ткани и уменьшение стромального компонента, однако по сравнению с группой I соединительнотканый компонент был более выраженным, что происходило за счет склеротических изменений и приводило к увеличению стромы данного органа (рис. 3); клеточный компонент у данных животных с возрастом увеличивался, был более выраженным по сравнению с группой I и характеризовался наличием клеток фибробластического ряда и иммунных клеток. Выявленное нами нарастание инфильтрации иммунными клетками свидетельствует, скорее всего, о напряженности местного иммунитета в почках и усилении барьерной функции лимфоидных образований у плодов и новорожденных в связи с антигенной стимуляцией, обусловленной наличием в организме матери абдоминального подострого инфекционно-воспалительного процесса, вызванного *Escherichia coli*. Кроме того, в данной группе определялись полнокровные сосуды, локализующиеся в строме коркового и мозгового слоев почек, а также мелкоочаговые кровоизлияния (рис. 3). В почках у животных группы II выявленные склеротические изменения, клеточная инфильтрация стромы и гемодинамические нарушения нарастали от плода к новорожденному, причем гемодинамические нарушения были более выраженными в мозговом слое почек по сравнению с корковым.

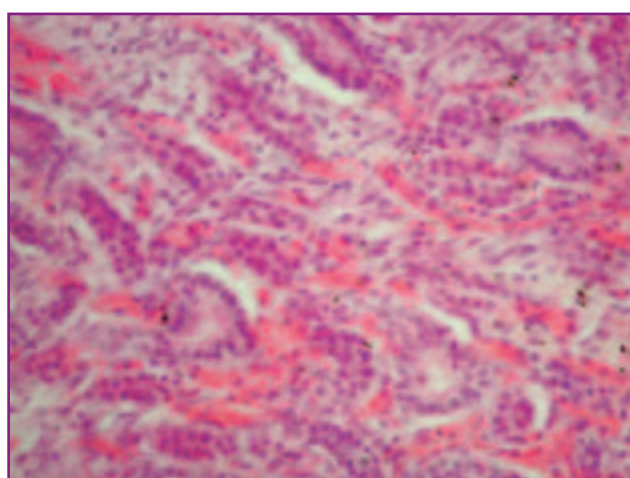
При морфометрическом исследовании (табл. 2) в группах I и II у новорожденных по сравнению с плодами в корковом слое почек отмечалось возрастное



**Рисунок 1.** Субкапсулярно расположенная нефрогенная зона; дистрофические, некротические и десквамативные изменения эпителия канальцев в почке новорожденного группы II. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$



**Рисунок 2.** Полнокровие капилляров в зрелом почечном тельце; очаговые дистрофические и некротические изменения эпителия канальцев почки плода группы II. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$



**Рисунок 3.** Выраженный стромальный компонент, полнокровие сосудов, мелкоочаговые кровоизлияния в мозговом слое почки новорожденного группы II. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение удельного объема клубочков и канальцев, уменьшение удельного объема стромы; в мозговом слое — возрастное значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение удельного объема канальцев и уменьшение удельного объема стромы. При этом у новорожденных и плодов обеих групп удельные объемы канальцев и стромы были значимо ( $p < 0,05$ ) большими в мозговом слое по сравнению с корковым слоем.

В группе II по сравнению с группой I у плодов и новорожденных в корковом слое почек удельные объемы клубочков и канальцев были значимо ( $p < 0,05$ ) меньшими, а удельный объем стромы — значимо ( $p < 0,05$ ) большим; в мозговом слое удельный объем канальцев был значимо ( $p < 0,05$ ) меньшим, а удельный объем стромы — значимо ( $p < 0,05$ ) большим. Выявленное в данной группе уменьшение удельного объема паренхимы, то есть клубочков и канальцев, свидетельствовало о задержке процессов развития клубочкового и канальцевого аппаратов почек, а увеличение удельного объема стромы происходило за счет склеротических процессов, которые нами были отмечены при обзорной микроскопии и могли также приводить к атрофии паренхиматозного компонента.

Отмеченные нами в ходе проведенного исследования гистологические и морфометрические изменения в почках плодов и новорожденных возникли в связи с наличием у их матерей экспериментального абдоминального подострого инфекционно-воспалительного процесса, вызванного *Escherichia coli*, который привел к развитию хронической плацентарной недостаточности, выявленной нами в ранее прове-

денных морфологических исследованиях [21, 22]. Хроническая плацентарная недостаточность, развитие которой в данном случае обусловлено постоянным антигенным дрейфом и наличием чрезвычайно широкого спектра факторов патогенности *Escherichia coli* [6], как известно, приводит к развитию хронической внутриутробной гипоксии плода [23].

Структурные изменения, как известно, влекут за собой нарушения функций [8]. Выявленные нами морфологические изменения в почках плодов и новорожденных от матерей с подострым абдоминальным инфекционно-воспалительным процессом, вызванным *Escherichia coli*, приведут в дальнейшем к тому, что данные органы будут характеризоваться сниженным функциональным резервом и становиться более восприимчивыми к действию различных повреждающих факторов.

## Выводы

1. Абдоминальный подострый инфекционно-воспалительный процесс в организме матери, вызванный *Escherichia coli*, приводит к гистологическим и морфометрическим изменениям в клубочковом, тубулярном отделах нефрона, а также в стромальном компоненте почек плодов и новорожденных.

2. Клубочковый аппарат почек плодов и новорожденных характеризуется неравномерным расположением в корковом слое, задержкой развития, изменением формы, гемодинамическими изменениями, расширением мочевого пространства, отсутствием сосудистых клубочков, уменьшением количества и

**Таблица 2. Средние значения удельных объемов основных структурных компонентов почек плодов и новорожденных групп I и II**

Группа	Плод/ новорожденный	Слой почки	Удельный объем (%)		
			клубочков	канальцев	стромы
I	Новорожденный	Корковый	17,30 ± 0,29	69,10 ± 0,68	13,60 ± 0,73
		Мозговой	—	80,64 ± 0,87 $p_3 < 0,05$	19,36 ± 0,87 $p_3 < 0,05$
	Плод	Корковый	12,03 ± 0,36 $p_1 < 0,05$	60,93 ± 1,19 $p_1 < 0,05$	27,04 ± 1,25 $p_1 < 0,05$
		Мозговой	—	69,99 ± 0,72 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	30,01 ± 0,72 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
II	Новорожденный	Корковый	10,27 ± 0,25 $p_2 < 0,05$	57,79 ± 0,68 $p_2 < 0,05$	31,94 ± 0,70 $p_2 < 0,05$
		Мозговой	—	66,02 ± 0,53 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	33,98 ± 0,53 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
	Плод	Корковый	7,12 ± 0,22 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	50,36 ± 0,72 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	42,52 ± 0,67 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
		Мозговой	—	55,02 ± 0,53 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	44,98 ± 0,53 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

**Примечания:**  $p_1$  — по сравнению с показателем новорожденного данной группы;  $p_2$  — по сравнению с показателем группы I;  $p_3$  — по сравнению с показателем коркового слоя почки.

компактности расположения капиллярных петель в некоторых молодых и зрелых почечных тельцах. Структурные изменения в клубочковом аппарате почек нарастают по направлению от плода к новорожденному.

3. Тубулярный аппарат почек плодов и новорожденных характеризуется задержкой развития, изменением формы и очаговым утолщением базальных мембран отдельных канальцев, очаговыми дистрофическими, некротическими и десквамативными изменениями эпителиальной выстилки. Гистологические изменения в канальцевом отделе нефрона также нарастают по направлению от плода к новорожденному.

4. У новорожденных по сравнению с плодами в стромальном компоненте почек нарастают склеротические изменения, гемодинамические нарушения, клеточная инфильтрация, характеризующаяся наличием клеток фибробластического ряда и иммунных клеток. В мозговом слое почек гемодинамические нарушения более выраженные по сравнению с корковым слоем.

5. Развившиеся в почках плодов и новорожденных гистологические и морфометрические изменения, обусловленные наличием у матери экспериментального подострого инфекционно-воспалительного процесса в брюшной полости, вызванного *Escherichia coli*, приведут в будущем к сниженным функциональным возможностям почек как гомеостатического органа и развитию различной нефрологической патологии у таких детей.

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

**Рецензенты:** Дядык Е.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической и топографической анатомии НМАПО имени П.Л.Шупика; Туманский В.А. — д.м.н., ЗДН Украины, проректор по науке Запорожского государственного медицинского университета, профессор кафедры патанатомии и судебной медицины.

## Список литературы

1. Перинатальная смертность: причины, факторы риска, пути снижения / В.В. Симрок, Ю.Н. Слепичко, Т.П. Жмурко [и др.] // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2012. — Т. 15, № 2, ч. 1(58). — С. 280-282.
2. Самохвалова А.В. Особенности раннего неонатального периода у новорожденных детей від матерів з репродуктивними втратами та TORCH-інфекціями / А.В. Самохвалова // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. — 2013. — № 1. — С. 97-99.
3. Ким Е.И. Состояние здоровья детей раннего возраста из группы риска развития внутриутробных инфекций: Автореф. дис... на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Е.И. Ким. — Хабаровск, 2007. — 26 с.
4. Иотенко Б.А. Влияние инфекции на развитие хронической недостаточности плаценты / Б.А. Иотенко, Т.Н. Демина, О.К. Межова // *Новости медицины и фармации. Гинекология (тематический номер)*. — 2008. — № 253. — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5949>.
5. Фетоплацентарная недостаточность инфекционного генеза: роль хламидийной инфекции / И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, Т.В. Шеманаева [и др.] // *Репродуктивная эндокринология*. — 2012. — № 6(8). — С. 79-82.
6. Жабченко И.А. Уропатогенные штаммы *Escherichia coli*: особенности функционирования, факторы вирулентности, значение в клинической практике / И.А. Жабченко // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2013. — Т. 16, № 2, ч. 2(62). — С. 201-206.
7. Инфекции мочевыводящих путей в акушерстве и гинекологии / Е.В. Шипицына, Т.А. Хуснутдинова, А.М. Савичева и др. // *Журнал акушерства и детских болезней*. — 2015. — Т. LXIV, вып. 6. — С. 91-104.
8. Морфофункциональная характеристика почек у матери, плода и потомства при воздействии вибрации промышленной частоты во время беременности / Ю.И. Скляр, Г.В. Правоторов, О.И. Балужева и др. // *Морфология*. — 2005. — Т. 128, № 4. — С. 29-32.
9. Спосіб моделювання внутрішньоутробного інфікування плода та новонародженого як наслідку підострого інфекційно-запального процесу матері / В.Д. Марковський, І.В. Сорокіна, М.С. Мирошніченко, О.М. Плітень, М.М. Мішина, А.С. Шапкін, О.В. Калужина. — Патент на винахід № а 2014 00681; Заявл. 24.01.2014; Опубл. 10.06.2014; Бюл. № 11.
10. Баринов Э.Ф. Морфометрическая характеристика нефрогенной зоны почек новорожденных крысят / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева // *Морфология*. — 2003. — Т. 123, № 2. — С. 77-79.
11. A study of histogenesis of human fetal kidney / K. C. Tank, S. S. Saiyad, A. M. Pandya et al. // *International Journal of Biological and Medical Research*. — 2012. — № 3(1). — P. 1315-1321.
12. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis and associated lesions of the kidney / G. J. Lonergan, M. I. Martínez-León, G. A. Agrons et al. // *RadioGraphics*. — 1998. — Vol. 18, № 4. — P. 947-968.
13. Quaggin S. E. Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences / S. E. Susan, J. A. Kreidberg // *Development*. — 2008. — № 135. — P. 609-620.
14. Онтогенетические изменения структурных показателей почек крыс / У.В. Доржу, К.А. Шошенко, В.М. Беличенко и др. // *Фундаментальные исследования*. — 2014. — № 12. — С. 1201-1206.
15. Абдуллина Г.А. Клиническая физиология почек у недоношенных: роль динамического наблюдения / Г.А. Абдуллина, А.И. Сафина, М.А. Даминова // *Вестник современной клинической медицины*. — 2014. — Т. 7, вып. 6. — С. 9-13.
16. Influence of birth weight on the renal development and kidney diseases in adulthood: experimental and clinical evidence / M. C. P. Franco, V. Oliveira, B. Ponzio et al. // *International journal of nephrology*. — 2012. — URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/608025>.
17. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants / M. M. Rodriguez, A. H. Gómez, C. L. Abitbol et al. // *Pediatric and Developmental Pathology*. — 2004. — № 7(1). — P. 17-25.
18. Виноградова М.С. Особенности пренатального онтогенеза почек крыс Вистар и вазопрессин-дефицитных крыс Браттлборо / М.С. Виноградова, А.Р. Боярская, Л.Н. Иванова // *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. — 2010. — Т. 8, вып. 1. — С. 45-50.
19. Последовательность дифференцировки канальцев нефронов окончательной почки человека во внутриутробном развитии / Д.В. Баженов, Л.В. Вихарева, С.М. Пантелеев и др. // *Морфология*. — 2011. — Т. 140, № 5. — С. 18-21.
20. Histogenesis of human fetal renal cortex / R. K. Ukey, A. R. A. Waheed, M. Laeeque et al. // *International Journal of Recent Trends in Science and Technology*. — 2014. — Vol. 9(3). — P. 378-385.
21. Инфекционная патология матери и ее влияние на антропометрические показатели новорожденных / В.Д. Мар-

ковський, І.В. Сорокіна, М.С. Мирошніченко і др. // *Аннали Мечниковського інституту*. — 2014. — № 1. — С. 27-32.

22. Моделювання підгострого (продовженого) інфекційно-запального процесу у самиць щурів лінії WAG / В.Д. Марковський, І.В. Сорокіна, М.М. Мішина та ін. // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. — 2014. — Т. IV, № 4(14). — С. 60-65.

23. *Intrauterine hypoxia: clinical consequences and therapeutic perspectives* / L.P. Thompson, S. Crimmins, B.P. Telugu et al. // *Research and Reports in Neonatology*. — 2015. — № 5. — P. 79-89.

Получено 17.12.2017 ■

Сорокіна І.В.<sup>1</sup>, Мирошніченко М.С.<sup>1</sup>, Іванова М.Д.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Міланський університет Бікокка, м. Мілан, Італія

### Морфологічні особливості нирок плодів та новонароджених від матерів з підгострим інфекційно-запальним процесом у черевній порожнині, викликаним *Escherichia coli* (експериментальне дослідження)

**Резюме. Актуальність.** В Україні з кожним роком відзначається збільшення кількості жінок, вагітність яких перебігає на тлі хронічних інфекційних захворювань. *Escherichia coli* є частим збудником бактеріальних інфекцій у жінок. **Метою дослідження** було виявлення морфологічних особливостей нирок плодів і новонароджених від матерів з експериментальним абдомінальним підгострим інфекційно-запальним процесом, викликаним *Escherichia coli*. **Матеріали та методи.** Авторами проведено експеримент на щурах лінії WAG, в ході якого сформовано дві групи: група I — 7 плодів та 11 новонароджених від 3 здорових самок; група II — 10 плодів і 13 новонароджених від 4 самок, яким моделювали абдомінальний інфекційно-запальний процес, викликаний *Escherichia coli*. Матеріалом дослідження послужили нирки плодів та новонароджених. Використовували гістологічні, гістохімічні, морфометричні та статистичні методи досліджень. **Результати.** Абдомінальний підгострий інфекційно-запальний процес в організмі матері, викликаний *Escherichia coli*, призводить до структурних змін у паренхіматозному та стромальному компонентах нирок, які наростали від плода до новонародженого. Гломерулярний апарат нирок характеризується нерівномірним розта-

шуванням у кірковому шарі, затримкою розвитку, зміною форми, гемодинамічними змінами, розширенням сечового простору, відсутністю судинних клубочків, зменшенням кількості і компактності розташування капілярних петель в деяких молодих і зрілих ниркових тільцях; тубулярний апарат — затримкою розвитку, зміною форми та вогнищевим потовщенням базальних мембран окремих каналців, вогнищевими дистрофічними, некротичними та десквамативними змінами епітеліальної вистилки; стромальний компонент — склеротичними змінами, гемодинамічними порушеннями, більш вираженими в мозковому шарі, клітинною інфільтрацією, яка характеризується наявністю клітин фібробластичного ряду та імунних клітин. **Висновки.** Гістологічні та морфометричні зміни, що розвинулися в нирках плодів і новонароджених, зумовлені наявністю у матері експериментального підгострого інфекційно-запального процесу в черевній порожнині, викликаного *Escherichia coli*, призведуть в майбутньому до зниження функціональних можливостей нирок як гомеостатичного органу і розвитку різної нефрологічної патології у таких дітей.

**Ключові слова:** *Escherichia coli*; матір; нирки; плід; новонароджений; морфологія

I.V. Sorokina<sup>1</sup>, M.S. Myroshnychenko<sup>1</sup>, M.D. Ivanova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>University Milan-Bicocca, Milan, Italy

### Morphological features of kidneys in fetuses and newborns from mothers with subacute infectious-inflammatory process in the abdominal cavity caused by *Escherichia coli* (experimental study)

**Abstract. Background.** In Ukraine, every year the number of women whose pregnancy occurs on the background of chronic infectious diseases increases. *Escherichia coli* is a frequent causative agent of bacterial infections in women. The purpose of the study was to identify the morphological features of fetuses and newborns kidneys from mothers with an experimental abdominal subacute infectious-inflammatory process caused by *Escherichia coli*. **Materials and methods.** The authors conducted an experiment on WAG rats, during which two groups were formed: group I — 7 fetuses and 11 newborns from 3 healthy females; group II — 10 fetuses and 13 newborns from 4 females with an abdominal infectious-inflammatory process in the abdominal cavity caused by *Escherichia coli*. The material of the study was the kidneys of fetuses and newborns. The authors used histological, histochemical, morphometric and statistical methods of investigation. **Results.** The abdominal subacute infectious-inflammatory process in the mother's body caused by *Escherichia coli* leads to structural changes in the parenchymal and stromal components of the kidneys that have been growing from the fetus to the newborn. The glomerular apparatus of the

kidneys is characterized by uneven distribution in the cortical layer, developmental delay, shape change, hemodynamic disorders, expansion of the urinary space, absence of capillaries, a decrease in the number and localization compactness of capillaries in some young and mature renal corpuscles; the tubular apparatus — developmental delay, shape change and focal thickening of the basal membranes of some tubules, focal dystrophic, necrotic and desquamative changes in the epithelium; stromal component — sclerotic changes, hemodynamic disorders, which were more pronounced in the medulla layer, cellular infiltration, characterized by the presence of fibroblastic cells and immune cells. **Conclusions.** Histological and morphometric changes in the fetuses and newborns kidneys developed due to the presence in mothers an experimental subacute infectious-inflammatory process in the abdominal cavity caused by *Escherichia coli* will lead to reduced functional abilities of the kidneys as a homeostatic organ and development of various nephrologic pathologies in such children.

**Keywords:** *Escherichia coli*; mother; kidney; fetus; newborn; morphology

Водяник А.А., Гречуха Є.О., Понятовський В.А., Гнилоскуренко Г.В.,  
Мітюряєва-Корнійко І.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Резистентність до протимікробних препаратів серед клінічних ізолятів, виділених при інфекції сечових шляхів у дітей

**Резюме. Актуальність.** Інфекція сечових шляхів (ІСШ) — одна з основних причин госпіталізації дітей до стаціонару. Однією з основних причин неефективного лікування ІСШ у дітей є антибіотикорезистентність збудників ІСШ. **Метою** дослідження було визначення стану поширеності антибіотикорезистентності серед збудників інфекції сечових шляхів. **Матеріали та методи.** Дослідження антибіотикорезистентності проводилося на 61 клінічному ізоляті, що були виділені зі зразків сечі дітей, які були госпіталізовані з приводу захворювання на різні форми ІСШ. Визначення чутливості до 23 антимікробних препаратів здійснювалося за допомогою методу антимікробних дисків з подальшим визначенням зон затримок росту. **Результати.** Найбільшу ефективність щодо збудників інфекцій сечових шляхів мали представники групи аміноглікозидів (амікацин — до 91,9 % клінічних ізолятів, гентаміцин — до 82 %). Цефалоспорины III покоління мали різний рівень антибіотикорезистентності, що коливалася у межах від 11,8 % (цефтизоксим) до 42,5 % (цефподоксим). Зберігається високий рівень чутливості до синтетичних протимікробних препаратів: чутливість до фурагіну становила 89,8 %, до фосфоміцину — 86,5 %. **Висновки.** Рівень антибіотикорезистентності щодо збудників ІСШ значно варіює у різних антибактеріальних препаратів, а також залежно від форми ІСШ, тому проведення дослідження антибіотикорезистентності є важливим етапом в лікуванні хворих на ІСШ.

**Ключові слова:** інфекції сечових шляхів; антибіотикорезистентність

### Вступ

Інфекція сечових шляхів (ІСШ) є однією з основних причин госпіталізації дітей до стаціонару [1]. Дані про поширеність цієї патології змушують медичних працівників бути уважними ще й через широку різноманітність неспецифічних симптомів, притаманних для різних варіантів клінічного перебігу, що може спостерігатись в даних пацієнтів, — від асимптоматичного і легкого до бактеріємії та септичного шоку [2]. Важливим є той факт, що завдяки своєчасній діагностиці та лікуванню ІСШ можна запобігти виникненню небажаних наслідків, на зразок наявності рубців у нирковій паренхімі (спостерігається у 15–60 % дітей після перенесеного захворювання [3, 4]), гіпертензії та хронічної ниркової недостатності [5].

Останніми роками спільнота лікарів, які в своїй повсякденній практиці мають справу з застосуванням антибіотиків у лікуванні ІСШ у дітей, дедалі частіше повідомляє про випадки зниження чутливості збудників і висловлює свою стурбованість через нераціональне застосування антибіотиків [6], використання їх з профілактичною метою у дітей, які не мають на те відповідних показань [7]. Лікування ж хворих частіше за все починається з емпіричного застосування антибіотиків і лише згодом, після отримання результатів бактеріальних посівів, отримання чистої культури збудника (за статистикою — у 70–90 % випадків етіологічним чинником ІСШ є бактерії родини *Enterobacteriaceae* [8, 9]) та її чутливості до протимікробних засобів змінюється на специфічну терапію [10, 11].

Рівні мінімальної інгібуючої концентрації препаратів першої та другої лінії лікування ІСШ критично піднімаються [12]. Результати останніх досліджень демонструють, що загальноприйняті стандартні та специфічні тести визначення протимікробної чутливості [13–15] є недосконалими [16]. Вони не можуть враховувати різні типи резистентності збудника, зокрема фенотипову резистентність [17, 18], визначення якої суттєво змінює картину мінімальної концентрації антибіотика для зупинки росту та гибелі бактерій.

**Метою** нашої роботи було обрано дослідження стану антибіотикорезистентності серед збудників інфекції сечових шляхів.

## Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 89 пацієнтів, які проходили лікування у дитячих клінічних лікарнях № 6 і 7 міста Києва у період з вересня 2016 до січня 2017 року з приводу інфекції сечових шляхів.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження був вік хворих від 1 року до 16 років; клінічно, лабораторно та інструментально підтверджені діагнози «інфекція нижніх сечових шляхів» (ІНСШ), «гострий пієлонефрит» (ГП), «рецидив хронічного пієлонефриту» (РХП).

Кожному пацієнту проводилося бактеріологічне дослідження зразків сечі, отриманих до початку антибіотикотерапії, з розгорнутою антибіотикограмою. Бактеріологічне дослідження зразків сечі з антибіотикограмою проводилося на базі лабораторії мікробіології, вірусології та мікології ДУ «Інститут урології НАМН України».

Ідентифікація бактерій після посіву проводилася згідно з визначником Берджі, антибіотикограма — шляхом посіву бактерій на середовище Мюллера — Хінтона з подальшим визначенням чутливості до антибіотиків методом антимікробних дисків (виробник HiMedia, Індія). До дослідження були включені зразки сечі, де кількість колонієутворюючих одиниць бактерій була на рівні  $10^3$  та вище. Результати чутливості визначалися відповідно до протоколів Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI). Було перевірено чутливість до 38 протимікробних препаратів, до статті були включені 23 протимікробних препарати, що застосовуються для лікування інфекцій сечових шляхів у дітей.

Статистична обробка даних проводилася з використанням 12-ї версії програми SPSS.

## Результати

У дослідження були включені діти віком від 1 року до 16 років. У педіатричних пацієнтів віком до 12 років ураження сечового міхура, уретри не перебігає ізольовано, також відсутні скарги, що дозволяють точно встановити топіку ураження, тому у дослідженні пацієнти з симптомами уретрити та циститу розглядалися у групі «інфекція нижніх сечових шляхів». У дослідження було включено 48 пацієнтів з діагнозом ІНСШ, за результатами бактеріологічного

дослідження 24 зразки сечі (50 %) були негативними, виділені 24 клінічні ізоляти бактерій. З діагнозом «гострий пієлонефрит» було включено 20 пацієнтів, в одного (5 %) пацієнта бактеріологічне дослідження сечі було негативне. З діагнозом «рецидив хронічного пієлонефриту» був включений 21 пацієнт, у 3 (14,2 %) спостерігали негативний результат бакпосіву. Таким чином, чутливість до антибіотиків було визначено у 61 клінічного ізолята бактерій, виділених з сечі дітей з різними формами інфекції сечових шляхів.

Серед виділених клінічних ізолятів 25 штамів (41 %) були представлені грампозитивними мікроорганізмами (*S.epidermidis*, *E.faecalis*, *S.aureus*) та 36 штамів грамнегативних бактерій (*E.coli*, *P.mirabilis*, *M.morganii*).

У групі «інфекції нижніх сечових шляхів» було виділено 11 (46 %) штамів *E.coli*, 6 штамів (25 %) — *S.epidermidis*, інші штами — 7 (29 %), серед них *E.faecalis*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*.

Згідно з рекомендаціями Європейської спілки мікробіології та інфекційних захворювань, протимікробний препарат треба обмежено застосовувати при емпіричному лікуванні ІСШ при рівні резистентності понад 10 % та не рекомендується застосовувати препарат для лікування при рівні резистентності в популяції вище 20 % [19].

Відповідно до результатів антибіотикограми найбільшу чутливість щодо збудників ІНСШ мали цефепім, цефотаксим, цефтриаксон (табл. 1). Серед синтетичних протимікробних, що широко використовуються у педіатричній практиці для лікування інфекцій сечових шляхів, найбільшу ефективність мав нітроксолін. Високий рівень чутливості мали фурамаг і фурагін, а найвищий рівень резистентності з представників цієї групи у бісептолу. Звертає увагу порівняно низька чутливість до антибіотиків групи амінопеніцилінів та широкоживаних цефалоспоринов III покоління (цефіксим).

У групі пацієнтів з гострим пієлонефритом спектр виділених патогенів був: *E.coli* — 8 клінічних ізолятів (42 %), *S.epidermidis* — 7 (37 %), інші — 4 (21 %), серед них *E.faecalis*, *M.morganii*. Серед протимікробних препаратів, що продемонстрували найвищу активність щодо збудників гострого пієлонефриту, слід відзначити високу чутливість до групи аміноглікозидів (табл. 2) порівняно з іншими групами антибіотиків. Із синтетичних протимікробних високий рівень чутливості спостерігався до фурагіну. Викликає занепокоєння надзвичайно низький рівень чутливості до цефтриаксону серед бактерій — збудників гострого пієлонефриту у дітей, хоча чутливість до цефалоспоринов III покоління загалом коливається на рівні 70–80 %.

Лікування рецидиву хронічного пієлонефриту потребує ретельного підбору антимікробних препаратів внаслідок того, що пацієнти з даною патологією вже отримували антибактеріальну терапію і входять у групу підвищеного ризику щодо розвитку стійкості до антибіотиків. Серед виділених патогенів

Таблиця 1. Чутливість до протимікробних препаратів клінічних ізолятів бактерій, виділених у дітей з інфекцією нижніх сечових шляхів

Антибіотик	Чутливі		Помірно стійкі		Стійкі		Усього
	п	%	п	%	п	%	
Цефепім	10,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0
Цефотаксим	10,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0
Цефтизоксим	10,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0
Нітроксолін	19,0	95,0	0,0	0,0	1,0	5,0	20,0
Фурамаг	22,0	91,7	1,0	4,2	1,0	4,2	24,0
Амікацин	9,0	90,0	1,0	10,0	0,0	0,0	10,0
Фурагін	21,0	87,5	1,0	4,2	2,0	8,3	24,0
Меропенем	21,0	87,5	0,0	0,0	3,0	12,5	24,0
Імпіненем	21,0	87,5	1,0	4,2	2,0	8,3	24,0
Гентаміцин	21,0	87,5	1,0	4,2	2,0	8,3	24,0
Цефуроксим	20,0	83,3	1,0	4,2	3,0	12,5	24,0
Цефтазидим	9,0	81,8	0,0	0,0	2,0	18,2	11,0
Фосфоміцин	8,0	80,0	1,0	10,0	1,0	10,0	10,0
Сульбактомакс	8,0	80,0	0,0	0,0	2,0	20,0	10,0
Цефтріаксон	19,0	79,2	4,0	16,7	1,0	4,2	24,0
Цефоперазон	19,0	79,2	4,0	16,7	1,0	4,2	24,0
Бісептол	19,0	79,2	1,0	4,2	4,0	16,7	24,0
Ампіцилін	16,0	76,2	1,0	4,8	4,0	19,0	21,0
Амоксиклав	16,0	66,7	5,0	20,8	3,0	12,5	24,0
Ампіокс	14,0	60,9	4,0	17,4	5,0	21,7	23,0
Цефіксим	11,0	45,8	0,0	0,0	13,0	54,2	24,0
Цефподоксим	9,0	37,5	2,0	8,3	13,0	54,2	24,0
Азитроміцин	9,0	37,5	2,0	8,3	13,0	54,2	24,0

Таблиця 2. Чутливість до протимікробних препаратів клінічних ізолятів бактерій, виділених у дітей з гострим пієлонефритом

Антибіотик	Чутливі		Помірно стійкі		Стійкі		Усього
	п	%	п	%	п	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Фурагін	19	100,0	0	0,0	0	0,0	19
Цефоперазон	17	89,5	1	5,3	1	5,3	19
Амікацин	11	84,6	0	0,0	2	15,4	13
Фосфоміцин	11	84,6	0	0,0	2	15,4	13
Гентаміцин	16	84,2	2	10,5	1	5,3	19
Цефтизоксим	9	81,8	1	9,1	1	9,1	11
Фурамаг	15	78,9	3	15,8	1	5,3	19
Меропенем	15	78,9	1	5,3	3	15,8	19
Цефтазидим	10	76,9	0	0,0	3	23,1	13
Нітроксолін	14	73,7	2	10,5	3	15,8	19
Цефуроксим	14	73,7	0	0,0	5	26,3	19
Цефепім	9	69,2	2	15,4	2	15,4	13
Цефотаксим	9	69,2	0	0,0	4	30,8	13

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
Бісептол	12	66,7	1	5,6	5	27,8	18
Імпіпенем	12	66,7	4	22,2	2	11,1	18
Амоксиклав	12	63,2	3	15,8	4	21,1	19
Сульбактомакс	7	58,3	3	25,0	2	16,7	12
Азитроміцин	10	55,6	3	16,7	5	27,8	18
Цефподоксим	10	52,6	2	10,5	7	36,8	19
Ампіцилін	7	43,8	3	18,8	6	37,5	16
Цефтріаксон	8	42,1	4	21,1	7	36,8	19
Цефіксим	7	36,8	1	5,3	11	57,9	19
Ампіокс	6	35,3	4	23,5	7	41,2	17

переважали *E.coli* — 13 ізолятів (72 %), інші клінічні ізоляти становили 28 %, серед них *E.faecalis*, *P.mirabilis*. Найбільшу ефективність до клінічних ізолятів, виділених при рецидиві хронічного пієлонефриту, *in vitro* серед антибіотиків продемонстрували амікацин, цефтазидим, меропенем, цефепім. Серед протимікробних високу ефективність мав фосфоміцин, а найнижчу — бісептол (табл. 3).

Отримані результати антибіотикочутливості свідчать про те, що в даний час чутливість до певних антимікробних препаратів, що використовуються у педіатричній практиці, становить менше 60 %, такий високий відсоток резистентності призводить до неприйнятної кількості випадків неважливого лікування ІСШ. Разом із тим існує група препаратів, що продовжують зберігати високий рівень антибактері-

Таблиця 3. Чутливість до протимікробних препаратів клінічних ізолятів бактерій, виділених у дітей з рецидивом хронічного пієлонефриту

Антибіотик	Чутливі		Помірно стійкі		Стійкі		Усього
	п	%	п	%	п	%	
Амікацин	14	100,0	0	0,0	0	0,0	14
Фосфоміцин	13	92,9	0	0,0	1	7,1	14
Цефтазидим	13	92,9	0	0,0	1	7,1	14
Меропенем	16	88,9	0	0,0	2	11,1	18
Цефепім	12	85,7	1	7,1	1	7,1	14
Цефотаксим	12	85,7	0	0,0	2	14,3	14
Цефтизоксим	11	84,6	1	7,7	1	7,7	13
Імпіпенем	14	82,4	1	5,9	2	11,8	17
Фурагін	13	81,3	1	6,3	2	12,5	16
Ампіцилін	12	80,0	0	0,0	3	20,0	15
Сульбактомакс	7	77,8	2	22,2	0	0,0	9
Цефоперазон	14	77,8	3	16,7	1	5,6	18
Гентаміцин	13	72,2	0	0,0	5	27,8	18
Фурамаг	13	72,2	3	16,7	2	11,1	18
Нітроксолін	12	70,6	0	0,0	5	29,4	17
Цефуросим	12	66,7	0	0,0	6	33,3	18
Амоксиклав	11	61,1	4	22,2	3	16,7	18
Цефіксим	11	61,1	1	5,6	6	33,3	18
Цефтріаксон	11	61,1	3	16,7	4	22,2	18
Цефподоксим	10	55,6	3	16,7	5	27,8	18
Бісептол	7	43,8	0	0,0	9	56,3	16
Азитроміцин	7	41,2	0	0,0	10	58,8	17
Ампіокс	5	31,3	5	31,3	6	37,5	16

альної активності, у таких умовах є критично важливим проведення антибіотикограми з подальшим коригуванням лікування з урахуванням показників антибіотикочутливості.

Згідно з дослідженнями спектра патогенів, що спричиняють інфекції сечових шляхів у дітей, найчастішим збудником є *E.coli*, яка виділяється у 50–80 % випадків. Відповідно до отриманих результатів проведеного дослідження *E.coli* превалювала у пацієнтів з усіма формами інфекцій сечових шляхів. Спостерігалася тенденція до зменшення чутливості у клінічних ізолятах *E.coli* збудників гострого і хронічного пієлонефриту порівняно з чутливістю патогенів, виділених при інфекції нижніх сечових шляхів (табл. 4).

Серед грампозитивних збудників інфекцій сечових шляхів нами найчастіше виділялися представники виду *S.epidermidis* (23 %), *E.faecalis* (13 %), інші грампозитивні збудники (6 %). Привертає увагу вірогідне зменшення чутливості грампозитивних мікроорганізмів до всіх антибіотиків цефалоспоринового ряду ( $p < 0,05$ ) при збереженні чутливості до синтетичних протимікробних препаратів порівняно з грамнегативними збудниками ІСШ (табл. 5).

Ефективність досліджуваних синтетичних мікробних препаратів статистично вірогідно не відрізнялась між собою при різних формах ІСШ, єдиним винятком був бісептол, який статистично вірогідно мав нижчий рівень ефективності при гострому пієлонефриті та рецидиві хронічного пієлонефриту порівняно з іншими синтетичними протимікробними ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Одним із найпоширеніших класів антибіотиків, яким користуються для лікування ІСШ в Україні, є цефалоспорины III покоління. Результати нашого дослідження демонструють високу варіативність у результатах чутливості збудників ІСШ до цефалоспоринових (табл. 7). Так, дуже насторожує рівень резистентності до цефтріаксону збудників, виділених при гострому пієлонефриті та хронічному пієлонефриті, викликає занепокоєність чутливість до цефіксиму та цефподоксиму, зберігається висока чутливість до таких антибіотиків, як цефтизоксим, цефотаксим, цефтазидим.

### Обговорення

Систематичне дослідження спектра чутливості до антибіотиків у межах країн або географічних регіонів є дуже важливим через зростання рівня анти-

**Таблиця 4. Чутливість до протимікробних препаратів у клінічних ізолятах *E.coli* при різних формах ІСШ**

Антибіотик	ІНСШ		ГП		РХП	
	Чутливі (%)	Усього	Чутливі (%)	Усього	Чутливі (%)	Усього
Амікацин	100	6	100	5	100	11
Цефтизоксим	100	6	100	4	90	10
Меропенем	100	11	63	8	92	13
Сульбактомакс	100	5	50	4	100	6
Цефотаксим	100	6	80	5	91	11
Цефепім	100	6	80	5	91	11
Бісептол	91	11	71	7	50	10
Гентаміцин	91	11	75	8	77	13
Імпіненем	91	11	43	7	92	12
Цефтріаксон	91	11	38	8	69	13
Цефуросксим	91	11	88	8	69	13
Нітроксолін	89	9	63	8	67	12
Цефтазидим	86	7	100	5	100	11
Фурагін	82	11	100	8	75	12
Фурамаг	82	11	88	8	62	13
Цефоперазон	82	11	75	8	85	13
Ампіцилін	78	9	57	7	80	10
Амоксиклав	73	11	75	8	54	13
Фосфоміцин	67	6	60	5	100	11
Ампіокс	60	10	43	7	18	11
Цефіксим	55	11	25	8	69	13
Цефподоксим	55	11	50	8	62	13
Азитроміцин	36	11	57	7	58	12

біотикорезистентності до всіх класів антимікробних речовин, а також через значні відмінності у ступені резистентності у різних країнах, через особливості застосування того чи іншого протимікробного препарату.

В Україні відсутні системи моніторингу за поширенням антибіотикорезистентності, також Україна не звітує до глобальної системи моніторингу

антибіотикорезистентності CAESAR. Тому існує обмежена і фрагментована інформація щодо поширеності антибіотикорезистентності, що зменшує ефективність лікування ІСШ, призначеного емпірично.

У дослідженні, проведеному серед населення Північної Америки, рівень резистентності у клінічних ізолятах *E.coli*, виділених при ІСШ, становив до ампіциліну 37,7 %, сульфаметоксазолу/триме-

**Таблиця 5. Чутливість до протимікробних препаратів грампозитивних клінічних ізолятів збудників інфекцій сечових шляхів**

Антибіотик	Чутливі		Помірно стійкі		Стійкі		Усього
	n	%	n	%	n	%	
Фурагін	23	95,8	1	4,2	0	0,0	24
Меропенем	22	88,0	0	0,0	3	12,0	25
Фурамаг	22	88,0	3	12,0	0	0,0	25
Нітроксолін	20	87,0	1	4,3	2	8,7	23
Цефоперазон	21	84,0	3	12,0	1	4,0	25
Гентаміцин	20	80,0	1	4,0	4	16,0	25
Іміпенем	20	80,0	3	12,0	2	8,0	25
Фосфоміцин	11	78,6	0	0,0	3	21,4	14
Цефуросим	18	72,0	0	0,0	7	28,0	25
Амікацин	10	71,4	1	7,1	3	21,4	14
Цефтизоксим	9	69,2	1	7,7	3	23,1	13
Цефепім	9	64,3	1	7,1	4	28,6	14
Цефотаксим	9	64,3	0	0,0	5	35,7	14
Цефтазидим	9	64,3	0	0,0	5	35,7	14
Амоксиклав	16	64,0	3	12,0	6	24,0	25
Ампіцилін	14	60,9	0	0,0	9	39,1	23
Бісептол	15	60,0	0	0,0	10	40,0	25
Ампіокс	13	54,2	3	12,5	8	33,3	24
Сульбактомакс	8	53,3	3	20,0	4	26,7	15
Цефтріаксон	13	52,0	6	24,0	6	24,0	25
Цефіксим	11	44,0	1	4,0	13	52,0	25
Цефподоксим	11	44,0	0	0,0	14	56,0	25
Азитроміцин	10	40,0	3	12,0	12	48,0	25

**Таблиця 6. Чутливість до синтетичних протимікробних препаратів у клінічних ізолятах при різних формах ІСШ**

Протимікробний препарат	ІНСШ		ГП		РХП	
	Чутливість (%)	Усього	Чутливість (%)	Усього	Чутливість (%)	Усього
Нітроксолін	<b>95,0</b>	20	73,6	19	70,6	17
Фурамаг	<b>91,7</b>	24	78,9	19	72,2	18
Фурагін	<b>87,5</b>	24	<b>100</b>	19	<b>81,3</b>	16
Фосфоміцин	<b>80,0</b>	10	<b>84,6</b>	13	<b>92,9</b>	14
Бісептол	79,2	24	66,7	18	43,8	16

**Примітка:** жирним шрифтом виділені препарати, рівень чутливості до яких дозволяє їх використання згідно з рекомендаціями ESCMID.

топриму — 21,3 % [20]. Згідно з отриманими нами результатами, рівень резистентності *E.coli* до ампіциліну, виділених у дітей з ІСШ, є нижчим на 10 %, а рівень резистентності до сульфаметоксазолу/триметоприму вищий на 17,5 % та становить 38,8 %. Дані результати можна пояснити широким застосуванням цього препарату протягом тривалого часу в Україні.

Резистентність до ампіциліну та сульфаметоксазолу/триметоприму значно варіює залежно від країни. Так, у дослідженні, проведеному у Туреччині, до якого були включені діти з ІСШ, рівень резистентності до ампіциліну становив 74,2 %, а до сульфаметоксазолу/триметоприму — 61,3 % [21]. У нашому дослідженні була порівняна чутливість до сульфаметоксазолу/триметоприму при різних формах ІСШ. Рівень резистентності при інфекції нижніх сечових шляхів становив 20,8 %; до порівняння резистентність штамів, виділених при рецидиві хронічного пієлонефриту, — 56,2 %. Таким чином, резистентність до антимікробних препаратів варіює відповідно до форми ІСШ, ці дані мають враховуватися при емпіричному призначенні антибіотиків.

Рівень резистентності до амікацину та цефтріаксону у популяції дітей з Туреччини становив 4,9 і 7,5 % відповідно [21]. Рівень резистентності до цефтріаксону у нашому дослідженні — 44,4 %, амікацину — 0 %. Дуже низький рівень чутливості до цефтріаксону потребує подальшого дослідження, але повсюдне використання цефтріаксону у дитячих стаціонарах для лікування широкого кола захворювань є важливим фактором росту резистентності до цього антибіотика у дитячій популяції.

У дослідженні J.I. Alos et al. зазначається 100% рівень чутливості до фосфоміцину у ізолятах *E.coli* [22]. У нашому дослідженні також були отримані високі показники ефективності фосфоміцину по відношенню до клінічних ізолятів *E.coli*, виділених при рецидиві хронічного пієлонефриту (рівень чутливості — 100 %). Чутливість до фосфоміцину у збудників ІСШ та ГП була значно нижчою — 67 і 60 % відповідно.

Чотирирічне спостереження за ступенем резистентності у збудників ІСШ продемонструвала невинне зростання резистентності до цефалоспоринів III покоління та фторхінолонів [23]. Результати нашого дослідження демонструють, що чутливість до деяких цефалоспоринів (цефіксим, цефподоксим) є нижчим за 50 %, що ставить під сумнів можливість емпіричного застосування даних протимікробних препаратів при лікуванні будь якої форми ІСШ.

## Висновки

Чутливість до антибактеріальних препаратів значно відрізняється у різних видів бактерій, а також варіює залежно від форми інфекцій сечових шляхів у дітей. Враховуючи високий ступінь антибіотикорезистентності серед збудників ІСШ у дітей, бактеріологічне дослідження сечі з розгорнутою антибіотикограмою є важливим компонентом в призначенні найбільш ефективного режиму лікування і запобігання розвитку антибіотикорезистентності.

Існує необхідність у проведенні безперервного моніторингу стану чутливості бактерій до поширених у клінічній практиці антибіотиків і синтетичних протимікробних з метою попередження випадків неефективного лікування в результаті розвитку нечутливості до дії протимікробних препаратів.

**Подяки.** Колектив авторів висловлює вдячність завідувачу лабораторії мікробіології, вірусології та мікології Інституту урології НАМН України професору Аді Вікторівні Руденко за проведення дослідження антибіотикочутливості клінічних ізолятів у рамках співробітництва між кафедрою педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та лабораторії мікробіології, вірусології та мікології Інституту урології НАМН України.

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

**Рецензенти:** к.б.н. Мельник О.О., к.м.н. Попович І.Л.

**Таблиця 7. Чутливість до цефалоспоринів III покоління у клінічних ізолятах при різних формах ІСШ**

Антибіотик	ІСШ		ГП		РХП	
	Чутливість (%)	Усього	Чутливість (%)	Усього	Чутливість (%)	Усього
Цефтизоксим	<b>100,0</b>	10,0	<b>81,8</b>	11,0	<b>84,6</b>	13,0
Цефотаксим	<b>100,0</b>	10,0	69,2	13,0	<b>85,7</b>	14,0
Цефтазидим	<b>81,8</b>	11,0	76,9	13,0	<b>92,9</b>	14,0
Цефоперазон	79,2	24,0	<b>89,5</b>	19,0	77,8	18,0
Цефтріаксон	79,2	24,0	42,1	19,0	61,1	18,0
Цефіксим	45,8	24,0	36,8	19,0	61,1	18,0
Цефподоксим	37,5	24,0	52,6	19,0	55,6	18,0

**Примітка:** жирним шрифтом виділені препарати, рівень чутливості до яких дозволяє їх використання згідно з рекомендаціями ESCMID.

## Список літератури

1. Kocak M., Buyukkaragoz B., Celebi Tayfur A. et al. *Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection* // *Pediatr. Int.* — 2016. — 58. — P. 467-471.
2. Doern C.D., Richardson S.E. *Diagnosis of Urinary Tract Infections in Children* // *J. Clin. Microbiol.* — 2016 Sep. — 54(9). — P. 2233-2242.
3. Faust W.C., Diaz M., Pohl H.G. *Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature* // *J. Urol.* — 2009. — 181. — P. 290-297.
4. Shaikh N., Ewing A.L., Bhatnagar S., Hoberman A. *Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review* // *Pediatrics.* — 2010. — 126. — P. 1084-1091.
5. Montini G., Tullus K., Hewitt I. *2011. Febrile urinary tract infections in children* // *N. Engl. J. Med.* — 365. — P. 239-250.
6. Kutasy B., Coyle D., Fossum M. *Urinary Tract Infection in Children: Management in the Era of Antibiotic Resistance-A Pediatric Urologist's View* // *Eur. Urol. Focus.* — 2017 Sep 28. — P. S2405-4569.
7. Brandström P., Hansson S. *Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children* // *Pediatr. Nephrol.* — 2015 Mar. — 30(3). — P. 425-32.
8. Lohr J., Downs S., Schlager T. *Genitourinary tract infections, urinary tract infections* // *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3<sup>rd</sup> ed.* / Long SS, Pickering LK, Prober CG. — Churchill Livingstone/Elsevier, Inc, Philadelphia, PA, 2008. — P. 343-347.
9. Feld L.G., Mattoo T.K. *Urinary tract infections and vesicoureteral reflux in infants and children* // *Pediatr. Rev.* — 2010. — 31. — P. 451-463.
10. Shah G., Upadhyay J. *Controversies in the diagnosis and management of urinary tract infections in children* // *Paediatr. Drugs.* — 2005. — 7(6). — P. 339-46.
11. Linhares I., Raposo T., Rodrigues A., Almeida A. *Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a 10-year surveillance study (2000–2009)* // *BMC Infect. Dis.* — 2013. — 13. — P. 19.
12. Wenzler E., Danziger L.H. *Urinary Tract Infections: Resistance Is Futile* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2016. — Vol. 60, № 4. — P. 2596-2597.
13. *Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months* // *Pediatrics.* — 2011. — 128(3). — P. 595-610.
14. *Clinical and Laboratory Science Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fifth informational* // *Curr. Infect. Dis. Rep.* — 2016. — 18. — P. 7-9.
15. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fifth informational supplement. 2015; Version 5.0.*
16. Stultz J.S., Doern C.D., Godbout E. *Antibiotic Resistance in Pediatric Urinary Tract Infections* // *Curr. Infect. Dis. Rep.* — 2016 Dec. — 18(12). — 40.
17. Olicares J., Bernardini A., Garcia-Leon G., Corona F., Sanchez M.B., Martinez J.L. *The intrinsic resistome of bacterial pathogens* // *Front. Microbiol.* — 2013. — 4. — 103.
18. Hughes D., Andersson D.I. *Environmental and genetic modulation of the phenotypic expression of antibiotic resistance* // *FEMS Microbiol. Rev.* — 2017 May 1. — 41(3). — P. 374-391.
19. Kalpana Gupta, Thomas M. Hooton, Kurt G. Naber, Björn Wullt, Richard Colgan, Loren G. Miller, Gregory J. Moran, Lindsay E. Nicolle, Raul Raz, Anthony J. Schaeffer, David E. Soper; *International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases* // *Clinical Infectious Diseases.* — 2011. — Vol. 52(5). — P. e103–e120. — <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
20. Zhanel, George G. et al. *Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA)* // *International Journal of Antimicrobial Agents.* — Vol. 27(6). — P. 468-475.
21. Yüksel Selçuk et al. *Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections* // *International Journal of Antimicrobial Agents.* — Vol. 28(5). — P. 413-416.
22. Alós J.-I., Serrano M.-G., Gómez-Garcés J.-L., Perianes J. *Antibiotic resistance of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data* // *Clinical Microbiology and Infection.* — 2005. — 11. — P. 199-203. — doi:10.1111/j.1469-0691.2004.01057.x.
23. Dean Ironmonger, Obaghe Edeghere, Amardeep Bains, Richard Loy, Neil Woodford, Peter M. Hawkey; *Surveillance of antibiotic susceptibility of urinary tract pathogens for a population of 5.6 million over 4 years* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* — 2015. — Vol. 70(6). — P. 1744-1750. — <https://doi.org/10.1093/jac/dkv043>.

Отримано 19.12.2017,

отримано у виправленому вигляді 26.12.2017,

прийнята до друку 29.12.2017 ■

Водяник А.А., Гречуха Е.А., Понятовский В.А., Гнилоскуренко А.В., Митюрєва-Корнийко І.А.  
 Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

#### Резистентность к противомикробным препаратам среди клинических изолятов, выделенных при инфекциях мочевых путей у детей

**Резюме. Актуальность.** Инфекция мочевых путей (ИМП) — одна из основных причин госпитализации детей в стационар. Одной из основных причин неэффективного лечения ИМП у детей является антибиотикорезистентность возбудителей ИМП. **Целью** исследования было определение состояния распространенности анти-

биотикорезистентности среди возбудителей инфекции мочевых путей. **Материалы и методы.** Исследование антибиотикорезистентности проводилось на 61 клиническом изоляте, которые были выделены из образцов мочи детей, госпитализированных по поводу заболевания различными формами ИМП. Определение чувствительности к 23

антимікробним препаратам здійснювалось з допомогою метода антимікробних дисків з наступним визначенням зон затримки росту. **Результати.** Найбільшу ефективність по відношенню до збудителів інфекцій мочевих шляхів мали представителі групи аміноглікозидів (амікацин — к 91,9 % клінічних ізолятів, гентамицин — к 82 %). Цефалоспорины III покоління мали різний рівень антибіотикорезистентності, що коливалось в межах від 11,8 % (цефтизоксим) до 42,5 % (цефподоксим). Зберігається високий рівень чутливості

к синтетическим протівомікробним препаратам: чутливість до фурагіну складала 89,8 %, до фосфоміцину — 86,5 %. **Висновки.** Рівень антибіотикорезистентності по відношенню до збудителів ІМП значительно варіює у різних антибактеріальних препаратів, а також в залежності від форми ІМП, тому проведення дослідження антибіотикорезистентності є важливим етапом в ліченні боліх ІМП.

**Ключевые слова:** інфекції мочевих шляхів; антибіотикорезистентність

A.A. Vodianyuk, Y.O. Grechukha, V.A. Ponyatovskiy, A.V. Gnioskurenko, I.O. Mitiuriaeva-Kornijko  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

#### Resistance of bacteria isolated in urinary tract infections to antimicrobial drugs in children

**Abstract. Background.** Urinary tract infection (UTI) is one of the main causes of hospitalization of children. One of the main causes of ineffective treatment of UTI in children is the antibiotic resistance of UTI pathogens. The purpose of the study was to determine the prevalence of antibiotic resistance among pathogens of urinary tract infection. **Materials and methods.** An antibiotic resistance study was conducted on 61 clinical isolates that were isolated from urine specimens of children hospitalized with various forms of UTI. The sensitivity to 23 antimicrobial drugs was studied using the method of antimicrobial discs, followed by the definition of inhibition zones. **Results.** The group of aminoglycosides was most effective against the

pathogens of urinary tract infections (amikacin was effective to 91.9 % of clinical isolates, gentamicin — 82 %). Cephalosporins of III generation had different levels of antibiotic resistance, ranging from 11.8 % (ceftizoxime) to 42.5 % in cefpodoxime. A high level of sensitivity to synthetic antimicrobials was detected: sensitivity to furagin was 89.8 %, phosphomycin 86.5 %. **Conclusions.** The level of antibiotic resistance to UTI pathogens varies greatly in various antibacterial drugs, as well as depending on the form of UTI, therefore the study of antibiotic resistance is an important step in the treatment of patients with UTI.

**Keywords:** urinary tract infection; antibiotic resistance



Bionorica®

Запалення сечових шляхів?  
Камені нирок?

# Канефрон® Н



- 🌿 німецька якість фітопрепарату
- 🌿 значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>
- 🌿 потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>



ПАНАЦІЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2012

## Розкриваючи силу рослин

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

**Канефрон® Н**

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кралллі оральні: 100 г кралелі 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.** Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Кралллі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевим або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта.

**Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою:** Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н кралллі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

**Джерело:** 1. Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. 2. Краченко Н.Ф., Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гастрога при патологии мочевого пузыря. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3. Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соверм. педиатрия, 2(42): 124-129. 4. Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

**Виробник:** ТОВ «Біоноріка», 02095, Київ, вул. Книжний Затон, 9.

Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua

УДК 616.635.8108053.2

Борисова Т.П.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## Эффективность применения препарата Канефрон® Н в лечении детей с вторичной гипероксалурией

**Резюме.** *Цель:* изучение клинической эффективности применения фитопрепарата Канефрон® Н при вторичной гипероксалурии у детей в комплексе с диетой по сравнению с одним диетическим лечением. **Материалы и методы.** Обследовано 46 детей в возрасте 6–18 лет с вторичной гипероксалурией. В зависимости от схемы лечения пациенты разделены на группы: основная группа (23 ребенка) и группа сравнения (23 ребенка). Все дети получали диетическое лечение с исключением высокооксалогенных продуктов и достаточный питьевой режим. Пациентам основной группы кроме диетолечения применяли препарат Канефрон® Н в течение 3 месяцев. Изучены суточная экскреция оксалатов, кальция, мочевой кислоты, фосфатов с мочой, отношение кальций/креатинин в утренней моче до лечения и через 3 месяца терапии. **Результаты.** Через 3 месяца терапии отмечено снижение суточной экскреции оксалатов с мочой в обеих группах наблюдения. Коэффициент снижения экскреции оксалатов с мочой на фоне терапии был более существенным у детей основной группы при сопоставлении с группой сравнения ( $3,05 \pm 0,32$  против  $1,600 \pm 0,102$ ,  $p < 0,001$ ). Частота гипероксалурии на фоне терапии в основной группе уменьшилась с 100 до 56,5 % ( $p < 0,01$ ), в группе сравнения практически не изменилась (с 100 до 82,6 %,  $p > 0,05$ ). Частота гиперкальциурии в обеих группах наблюдения не изменилась. При этом в основной группе существенно уменьшилась суточная экскреция кальция, фосфора, мочевой кислоты с мочой. У больных основной группы отмечено уменьшение частоты эритроцитурии с 52,2 до 17,4 % ( $p < 0,01$ ). У пациентов группы сравнения данный показатель существенно не изменился. Уровень суточной протеинурии до и после лечения снизился лишь у детей основной группы с 0,117 до 0,052 г/сут ( $p < 0,02$ ). **Выводы.** При вторичной гипероксалурии у детей назначение фитопрепарата Канефрон® Н в течение трех месяцев в сочетании с диетическим лечением более эффективно по сравнению с монотерапией диетой и приводит к снижению уровня оксалатов в моче в 3 раза, тогда как лечение диетой с ограничением высокооксалогенных продуктов — лишь в 1,6 раза. Включение фитопрепарата Канефрон® Н сопровождается снижением частоты эритроцитурии в 3 раза и уменьшением суточной протеинурии.

**Ключевые слова:** гипероксалурия; дети; лечение

### Введение

Удельный вес кристаллурий в структуре детской нефрологической патологии превышает 60 % [2]. Наиболее распространенными являются гипероксалурия и оксалатно-кальциевая кристаллурия (75–80 %) [1, 3]. Существует два этиопатогенетических варианта гипероксалурии — первичная и вторичная. Первичная гипероксалурия — это наследствен-

ное заболевание, включающее три редких вида генетически обусловленных нарушений метаболизма глиоксиловой кислоты, которые характеризуются повышенной экскрецией оксалатов, рецидивирующим оксалатно-кальциевым уролитиазом и/или нефрокальцинозом, прогрессирующим снижением клубочковой фильтрации до развития терминальной хронической почечной недостаточности [12].

© «Почки», 2018

© Издатель Заславский А.Ю., 2018

© «Kidneys», 2018

© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Борисова Тамара Петровна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра педиатрии 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: toma.inform@gmail.com

For correspondence: Tamara Borysova, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com

В педиатрической практике наиболее часто встречается вторичная, или спонтанная, гипероксалурия, которая может быть транзиторной (при однообразном питании, на фоне ОРВИ, интеркуррентных заболеваний) или постоянной. При последней возможно развитие мочекаменной болезни и/или тубулоинтерстициального нефрита [3, 6, 16]. Установлено, что интермиттирующая оксалатно-кальциевая кристаллурия, выявленная в детском и подростковом возрасте, приводит к прогрессирующему тубулоинтерстициальным нарушениям у взрослых, развитию функциональных и структурных изменений со стороны мочевого пузыря [9].

Терапия вторичной гипероксалурии заключается в соблюдении диеты с исключением высокооксалогенных продуктов и назначении достаточного питьевого режима [11]. Учитывая установленный факт структурно-функциональной дестабилизации клеточных мембран, активации процессов перекисного окисления липидов в патогенезе вторичной гипероксалурии, обосновано включение в терапию препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами [4, 17]. При кишечной гипероксалурии лечебная тактика заключается в коррекции дисбиоза кишечника, нарушений желчевыделительной системы, поджелудочной железы [12].

Обязательным компонентом терапии вторичной гипероксалурии является использование фитопрепаратов с доказанной в ходе клинических исследований эффективностью и безопасностью. Таким фитопрепаратом является Канефрон Н® (Bionorica SE, Германия) на основе специального экстракта BNO 1040, стандартизованного по содержанию ключевых биологически активных веществ лекарственных растений: травы золототысячника (*Centaurii herba*), корня любистка (*Levistici radix*), листьев розмарина (*Rosmarini folia*). Это фитониринговый препарат, т.е. высококачественное натуральное средство с полностью изученными и доказанными свойствами растений, строгим соблюдением принципов селекции и тщательным отбором посевного материала, выращиванием сырья на плантациях в экологически благополучной местности, стандартизацией каждого этапа производства [10].

Фармакологические свойства препарата Канефрон® Н, кроме противовоспалительного, антибактериального, спазмолитического, проявляются диуретическим, литолитическим, мембрано-

стабилизирующим и антиоксидантным эффектами. Препарат Канефрон® Н снижает сатурацию мочи кристаллообразующими субстанциями, способствует поддержанию рН мочи в диапазоне 6,2–6,35, связывает кальций в хелатные комплексы, повышает экскрецию природных ингибиторов кристаллизации ( $Mg^{+}$ ) [5, 7]. В метаанализе, проведенном K.G. Naber [15], представлены результаты пяти клинических исследований, свидетельствующих об эффективности препарата Канефрон® Н для лечения и профилактики мочекаменной болезни у взрослых.

Имеются единичные сообщения об эффективности препарата Канефрон® Н в составе комплексной терапии детей с оксалатно-кальциевой дисметаболической нефропатией [8, 13, 14].

Целью работы явилось изучение клинической эффективности применения фитопрепарата Канефрон® Н при вторичной гипероксалурии у детей в комплексе с диетой по сравнению с одним диетическим лечением.

### Материалы и методы

Общий дизайн: открытое контролируемое проспективное рандомизированное клиническое исследование эффективности лечения вторичной гипероксалурии у детей препаратом Канефрон® Н.

Под наблюдением находилось 46 детей в возрасте 6–18 лет с вторичной гипероксалурией. В зависимости от предложенной схемы лечения все пациенты были разделены на две группы: основную (23 ребенка) и группу сравнения (23 ребенка). Все дети получали диетическое лечение с исключением высокооксалогенных продуктов и достаточный питьевой режим. Пациентам основной группы кроме диетолечения применяли препарат Канефрон® Н в течение 3 месяцев по 25 капель 3 раза в сутки (при массе тела ребенка более 50 кг — 50 капель 3 р/сут).

Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Дети обследовались до лечения и через 3 месяца терапии. Пациентам по общепринятым методикам проведено комплексное нефрологическое обследование, включающее клинические (общие анализы мочи и крови, суточная протеинурия), биохимические (креатинин крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца) исследования, ультрасонографию почек. Изучались суточная экскреция оксалатов, мочевой кислоты, фосфатов,

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Показатель	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость
Мальчики, n (%)	9 (39,1)	9 (39,1)	p > 0,05
Девочки, n (%)	14 (60,9)	14 (60,9)	p > 0,05
M ± m (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )			
Возраст	#11,87 ± 0,847 (12; 7–16)	#11,52 ± 0,900 (12; 7–16)	p > 0,05

Примечания: 1. # — нормальное распределение (для определения значимости различий использовали t-критерий); 2 — для определения значимости различий между частотами применяли  $\chi_2$ -критерий.

кальция с мочой, коэффициент кальций/креатинин в утренней моче. Референтные показатели мочи: отношение кальция к креатинину в разовой моче у детей шести лет — 0,28 мг/мг, старше семи лет — 0,21 мг/мг, суточной экскреции оксалатов с мочой — 45 мг/1,73 м<sup>2</sup>/сут [11].

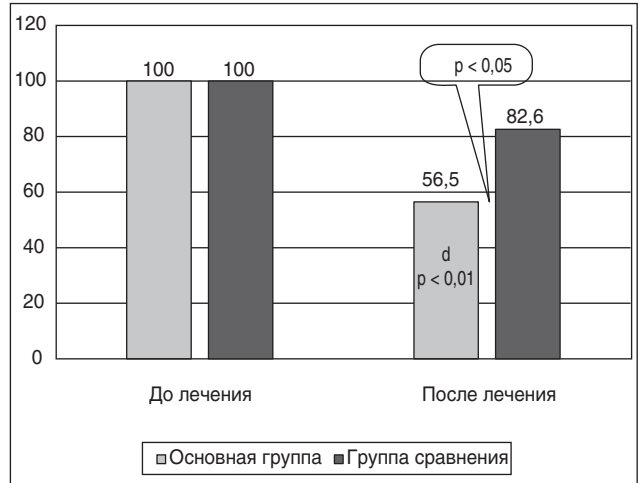
Оценка полученных данных производилась с использованием методов математической статистики. Для сравнения показателей различных выборок применялись стандартные статистические критерии проверки гипотез: в случае сравнения двух параметрических выборок использовался критерий Стьюдента, в случаях отклонений от нормального распределения использовали ранговый критерий Манна — Уитни при сравнении независимых выборок и критерий знаковых рангов Вилкоксона при сравнении зависимых выборок. Для определения значимости различий между частотами применяли  $\chi^2$ -критерий и критерий Макнемара при сравнении зависимых выборок.

### Результаты и обсуждение

Анализ уровня суточной экскреции оксалатов с мочой показал, что через 3 месяца после проведенной терапии отмечено его достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) в обеих группах наблюдения (табл. 2).

При этом следует отметить, что снижение экскреции оксалатов с мочой было более существенным у детей основной группы. Так, у них наблюдалось снижение уровня оксалатов в моче в 3 раза, тогда как в группе сравнения — лишь в 1,6 раза (табл. 3).

При изучении частоты гипероксалурии установлено, что на фоне терапии только в основной группе наблюдалось достоверное уменьшение данного показателя практически в два раза (с 100 до 56,5 %,  $p < 0,01$ ), в то время как в группе сравнения частота гипероксалурии существенно не изменилась (с 100 до 82,6 %,  $p > 0,05$ ), последняя отмечалась после



**Рисунок 1. Динамика частоты (%) гипероксалурии на фоне терапии**

**Примечания:** d — достоверность отличия при сопоставлении с частотой до лечения.

проведенного лечения существенно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у детей основной группы (рис. 1).

До исследования выраженная гипероксалурия, превышающая нормальные значения более чем в 2 раза, отмечалась в основной группе у 91,3 % пациентов, в группе сравнения — у 47,8 %. Через три месяца терапии в обеих группах наблюдения выраженная гипероксалурия встречалась в единичных случаях (4,3 %).

Гиперкальциурия до начала терапии была отмечена у 39,1 % детей основной группы и у 34,8 % детей группы сравнения. После лечения отмечена лишь тенденция к уменьшению частоты гиперкальциурии в обеих группах, в большей степени в основной группе (17,4 против 26,1 % в группе сравнения). Следует отметить, что терапия препаратом Канефрон® Н у детей основной группы привела к существенному снижению суточной

**Таблица 2. Динамика суточной экскреции оксалатов с мочой (мг) на фоне терапии**

До лечения			После лечения		
Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость
M ± m (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )					
#94,20 ± 6,291 (91,7; 68–113,4)	#63,27 ± 1,973 (62,3; 57,9–69,1)	p < 0,001	#35,58 ± 3,317 (37; 25,2–40,3)***	#43,04 ± 2,911 (41,6; 31,3–49,6)***	p > 0,05

**Примечания:** 1. # — нормальное распределение (для определения значимости различий использовали t-критерий); 2. \*\*\* — статистически значимое отличие от уровня до лечения,  $p < 0,001$ .

**Таблица 3. Коэффициент снижения экскреции оксалатов с мочой на фоне терапии**

Показатель	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость
M ± m (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )			
Оксалаты, коэффициент до/после лечения	3,05 ± 0,320 (2,66; 1,87–3,80)	#1,60 ± 0,102 (1,57; 1,13–1,57)	p < 0,001

**Примечания:** 1. # — нормальное распределение (для определения значимости различий использовали t-критерий).

экскреции кальция с мочой ( $p < 0,001$ ), в то время как данный показатель в группе сравнения не изменился (табл. 4). Установлено, что фитопрепарат Канефрон® Н не является специфичным для определенного вида кристаллурии, т.к. отмечено также уменьшение суточной экскреции мочевой кислоты ( $p < 0,001$ ) и фосфора с мочой ( $p < 0,01$ ) (табл. 5).

До начала терапии у половины детей гипероксалурия привела к появлению эритроцитурии. Частота эритроцитурии у детей основной группы и группы сравнения до начала терапии не отличалась (рис. 2). В результате лечения у больных, получавших препарат Канефрон® Н, отмечено достоверное

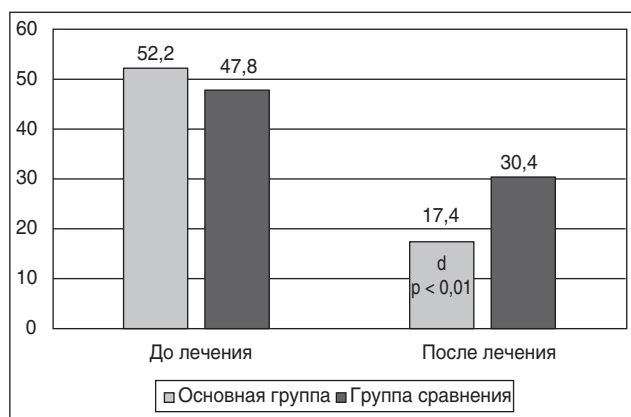


Рисунок 2. Динамика частоты эритроцитурии (%) на фоне терапии

Примечание: d — достоверность отличия при сопоставлении с частотой до лечения.

уменьшение частоты эритроцитурии в 3 раза — с 52,2 до 17,4 %,  $p < 0,01$ . У пациентов группы сравнения данный показатель существенно не изменился — с 47,8 до 30,4 %,  $p > 0,05$ .

Изучение уровня суточной протеинурии до и после лечения показало, что у детей основной группы данный показатель достоверно снизился (с 0,117 до 0,052 г/сут,  $p < 0,02$ ) по сравнению с таковым группы сравнения (с 0,105 до 0,089 г/сут,  $p > 0,05$ ) (рис. 3).

Оценка безопасности препарата Канефрон® Н показала его хорошую переносимость, отсутствие побочных и аллергических реакций, а также высокую приверженность пациентов к терапии.

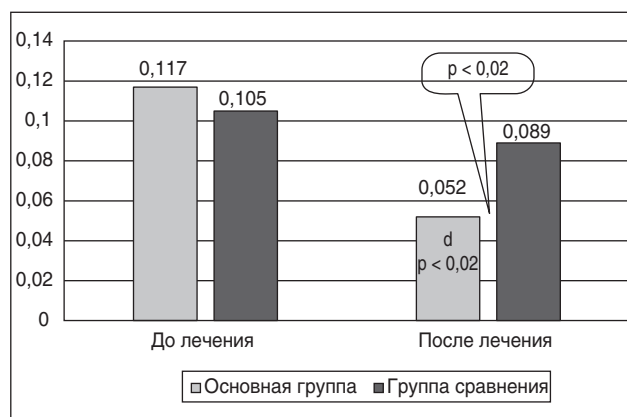


Рисунок 3. Динамика суточной протеинурии на фоне терапии (г/сут)

Примечание: d — достоверность отличия при сопоставлении с показателем до лечения.

Таблица 4. Динамика суточной экскреции кальция с мочой на фоне терапии

Показатель	До лечения			После лечения		
	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость
M ± m (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )						
Кальций, ммоль/сут	#3,39 ± 0,367 (2,98; 1,88–4,89)	1,82 ± 0,274 (1,61; 0,64–2,68)	p > 0,05	#2,000 ± 0,240 (1,82; 1,25–2,46)***	#1,80 ± 0,239 (1,73; 0,78–2,38)	p > 0,05

Примечания: 1. # — нормальное распределение (для определения значимости различий использовали t-критерий); в остальных случаях использовали ранговый критерий Манна — Уитни; 2. \*\*\* — статистически значимое отличие от уровня до лечения,  $p < 0,001$ .

Таблица 5. Динамика суточной экскреции мочевой кислоты и фосфора на фоне терапии

Показатель	До лечения			После лечения		
	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость
M ± m (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )						
Мочевая кислота, ммоль/сут	#1,84 ± 0,170 (1,9; 1,15–2,36)	1,463 ± 0,143 (1,4; 0,9–1,85)	p > 0,05	#1,198 ± 0,121 (1,1; 0,65–1,67)***	#1,419 ± 0,114 (1,39; 0,99–1,9)	p > 0,05
Фосфор, ммоль/сут	12,92 ± 2,067 (10,88; 8,31–14,28)	9,88 ± 0,996 (7,98; 6,32–12,04)	p > 0,05	#8,260 ± 0,727 (8,77; 5,03–10,87)**	#9,680 ± 0,799 (9,54; 7,01–12,63)	p > 0,05

Примечания: 1. # — нормальное распределение (для определения значимости различий использовали t-критерий); в остальных случаях использовали ранговый критерий Манна — Уитни; 2. \*\*, \*\*\* — статистически значимое отличие от уровня до лечения,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ .

## Выводы

1. При вторичной гипероксалурии у детей назначение фитопрепарата Канефрон® Н в течение трех месяцев в сочетании с диетическим лечением более эффективно по сравнению с монотерапией диетой и приводит к снижению уровня оксалатов в моче в 3 раза, тогда как лечение диетой с ограничением оксалогенных продуктов — лишь в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ).

2. Назначение фитопрепарата Канефрон® Н отличается эффективностью в лечении детей с высокой гипероксалурией, превышающей нормальные значения суточной экскреции оксалатов с мочой более чем в 2 раза.

3. При применении фитопрепарата Канефрон® Н отмечается снижение суточной экскреции кальция ( $p < 0,001$ ), мочевой кислоты ( $p < 0,001$ ), фосфора ( $p < 0,01$ ) с мочой и тенденция к уменьшению частоты гиперкальциурии.

4. Включение фитопрепарата Канефрон® Н в терапию вторичной гипероксалурии в отличие от диетического лечения сопровождается снижением частоты эритроцитурии в 3 раза ( $p < 0,01$ ) и уменьшением суточной протеинурии ( $p < 0,02$ ).

5. В комплекс лечебно-профилактических мероприятий при вторичной гипероксалурии у детей, кроме соблюдения диетических ограничений, необходимо включать фитопрепарат ВНО 1040 в течение трех месяцев.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Аверьянова Н.И. Оксалатная кристаллурия у детей / Н.И. Аверьянова, Л.Г. Балудева // *Международн. журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2012. — № 5. — С. 25-27.
2. Багдасарова И.В. Изучение клинико-лабораторных особенностей при дисметаболических нефропатиях у детей / И.В. Багдасарова, Т.В. Стоева, Н.И. Желтовская // *Перинатология и педиатрия*. — 2009. — № 3(39). — С. 71-73.
3. Дисметаболические нефропатии у детей / В.В. Длин, М.С. Игнатова, С.Л. Морозов [и др.] // *Рос. вест. перинатологии и педиатрии*. — 2012. — № 5(57). — С. 36-44.
4. Длин В.В. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией / В.В. Длин, И.М. Османов // *Эффективная фармакоотерапия*. — 2013. — № 42. — С. 8-26.
5. Жигунова А.К. Комплексная терапия при дисметаболической нефропатии различного генеза. Роль фитотерапии / А.К. Жигунова // *Ліки України*. — 2014. — № 7—8(183—184). — С. 12-22.

6. Зубаренко А.В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике. Сообщение 1. Принципы диагностики / А.В. Зубаренко, Т.В. Стоева // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 4(19). — С. 132-136.

7. Кириллов В.И. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности растительного препарата Канефрон Н в нефрологии детского возраста / В.И. Кириллов, Н.А. Богданова // *РМЖ*. — 2015. — № 28. — С. 1710-1714.

8. Опыт реабилитации детей с дисметаболическими нефропатиями, проживающих в промышленном городе / К.Е. Казакова, Е.И. Кондратьева, А.А. Терентьева, Г.А. Суханова // *Вопр. совр. педиатрии*. — 2009. — № 1(8). — С. 41-45.

9. Особенности мочевого синдрома у больных оксалатной нефропатией в сопоставлении с результатами нефробиопсии / Н.В. Воронина, Н.В. Грибовская, А.Н. Евсеев, Д.В. Езерский // *Дальневосточный мед. журнал*. — 2013. — № 3. — С. 15-20.

10. Попп М. Доказательная фитотерапия в ежедневной практике детского врача / М. Попп // *Эффективная фармакоотерапия*. — 2013. — № 14(2). — С. 48-50.

11. Руководство Европейской ассоциации урологов по уролитиазу (EAU, 2013) (сокращенное изложение) / *Guidelines on Urolithiasis European Association of Urology 2013 // Почки*. — 2013. — № 4(06). — С. 44-54.

12. Степанова Н. Гіпероксалурія: механізми формування та наслідки / Н. Степанова // *Український журнал нефрології та діалізу*. — 2016. — № 3(51). — С. 55-66.

13. Сукало А.В. Применение препарата Канефрон Н при дисметаболических нефропатиях у детей / А.В. Сукало, О.С. Шевченко // *Рецепт: научно-практ. журнал для фармацевтов и врачей*. — 2009. — № 1(63). — С. 106-110.

14. Эффективность Канефрона® Н у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией / В.В. Длин, О.В. Шапохина, И.М. Османов, Э.А. Юрьева // *Вест. педиатр. фармакологии и нутрициологии*. — 2008. — № 4(5). — С. 66-69.

15. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia / K.G. Naber // *Res. Rep. Urol.* — 2013. — № 5. — P. 39-46. DOI: 10.2147/RRU.S39288.

16. Nicoletta J. Medical evaluation and treatment of urolithiasis / J. Nicoletta, M. Lande // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2006. — № 53. — P. 479-491. DOI: 10.1016/j.pcl.2006.03.001.

17. Strohmaier W.L. Recent advances in understanding and managing urolithiasis / W.L. Strohmaier // *F1000Res*. — 2016. — № 5. — P. 2651. DOI: 10.12688/f1000research.9570.1.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», том 12, № 7, 2017 ■

Борисова Т.П.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

### Ефективність застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні дітей з вторинною гіпероксалурією

**Резюме. Мета:** вивчення клінічної ефективності застосування фитопрепарату Канефрон® Н при вторинній гіпероксалурії в дітей у комплексі з дієтою порівняно з одним дієтичним лікуванням. **Матеріали та методи.** Обстежено 46

дітей віком 6–18 років з вторинною гіпероксалурією. Залежно від схеми лікування пацієнти розділені на групи: основна група (23 дитини) і група порівняння (23 дитини). Всі діти отримували дієтичне лікування з виключенням

високооксалогенних продуктів і достатній питний режим. Пацієнтам основної групи крім дієтолікування застосовували препарат Канефрон® Н протягом 3 місяців. Вивчено добову екскрецію оксалатів, кальцію, сечової кислоти, фосфатів із сечею, відношення кальцій/креатинін у ранковій сечі до лікування і через 3 місяці терапії. **Результати.** Через 3 місяці терапії відзначено зниження добової екскреції оксалатів із сечею в обох групах спостереження. Коефіцієнт зниження екскреції оксалатів із сечею на тлі терапії був більш істотним у дітей основної групи у зіставленні з групою порівняння ( $3,05 \pm 0,32$  проти  $1,600 \pm 0,102$ ,  $p < 0,001$ ). Частота гіпероксалурії на тлі терапії в основній групі зменшилася зі 100 до 56,5 % ( $p < 0,01$ ), в групі порівняння практично не змінилася (зі 100 до 82,6 %,  $p > 0,05$ ). Частота гіперкальциурії в обох групах спостереження не змінилася. При цьому в основній групі істотно

зменшилася добова екскреція кальцію, фосфору, сечової кислоти з сечею. У хворих основної групи відзначено зменшення частоти еритроцитурії з 52,2 до 17,4 % ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів групи порівняння цей показник істотно не змінився. Рівень добової протеїнурії до і після лікування знизився лише в дітей основної групи з 0,117 до 0,052 г/добу ( $p < 0,02$ ). **Висновки.** При вторинній гіпероксалурії в дітей призначення фітопрепарату Канефрон® Н протягом трьох місяців у поєднанні з дієтичним лікуванням є більш ефективним порівняно з монотерапією дієтою і призводить до зниження рівня оксалатів у сечі в 3 рази, тоді як лікування дієтою з обмеженням високооксалогенних продуктів — лише в 1,6 рази. Включення фітопрепарату Канефрон® Н супроводжується зниженням частоти еритроцитурії в 3 рази і зменшенням добової протеїнурії.

**Ключові слова:** гіпероксалурія; діти; лікування

T.P. Borysova

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

#### Efficiency of using Canephron® N in the treatment of children with secondary hyperoxaluria

**Abstract. Background.** The purpose of our work was to study the clinical effectiveness of the application of phytotherapeutic drug Canephron® N for secondary hyperoxaluria in children in combination with diet as compared to the dietary treatment alone. **Materials and methods.** 46 children aged 6–18 years with secondary hyperoxaluria were examined. Depending on the treatment scheme, patients are divided into groups: the main group (23 children) and the comparison group (23 persons). All children received dietary treatment with the exception of high-oxalic acid foods and sufficient drinking regime. In addition to diet therapy, the patients of the main group were treated with Canephron® N for 3 months. Daily excretion of oxalates, calcium, uric acid, phosphate and calcium/creatinine ratio in the morning urine before treatment and after 3 months of therapy were studied. **Results.** After 3 months of therapy, there was a decrease in daily excretion of oxalate in urine in both observation groups. The decrease in urinary excretion of oxalate on the background of therapy was more significant in children of the main group than in the comparison group ( $3.050 \pm 0.320$  vs.  $1.600 \pm 0.102$ ,  $p < 0.001$ ). The incidence of hyperoxaluria on the background of therapy in

the main group decreased from 100 to 56.5 % ( $p < 0.01$ ), in the comparison group it almost did not change (from 100 to 82.6 %,  $p > 0.05$ ). The incidence of hypercalciuria in both groups did not change. At the same time, the daily excretion of calcium, phosphorus and uric acid in the main group was significantly reduced. In patients of the main group, there was a decrease in the erythrocyturia rate — from 52.2 to 17.4 % ( $p < 0.01$ ). In patients of the comparison group, this indicator did not change significantly. The level of daily proteinuria before and after the treatment decreased only in children of the main group — from 0.117 g/day to 0.052 g/day ( $p < 0.02$ ). **Conclusions.** Using phytotherapeutic drug Canephron® N for three-month therapy of secondary hyperoxaluria in children in combination with dietary treatment is more effective than monotherapy with diet and leads to a 3-time decrease of the oxalate level in urine. Treatment with restriction of high-oxalic acid foods gives the result of not more than 1.6 times. The inclusion of phytotherapeutic drug Canephron® N is accompanied by a 3-fold decrease in the erythrocyturia rate and a reduction of daily proteinuria.

**Keywords:** hyperoxaluria; children; treatment

Мельник А.А.

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

## Фокально-сегментарный гломерулосклероз: генетический анализ и целевая терапия

**Резюме.** При фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) происходит исходное повреждение подоцитов. Генетические исследования человека за последние несколько лет показали, что ФСГС — это прежде всего подоцитопатия с более чем 20 мутированными генами, участвующими в патогенезе данного заболевания. Нефрин (ген *NPHS1*) вместе с подоцином (ген *NPHS2*) являются основными белками щелевой диафрагмы подоцитов. Аутомно-рецессивные мутации *NPHS1*, *NPHS2* связаны с более тяжелым состоянием пациентов, что проявляется ранней протеинурией и терминальной почечной недостаточностью, чем аутомно-доминирующие мутации *INF2*, *TRPC6* и *ACTN4*. Для инициального лечения ФСГС *Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 г.* рекомендует использовать кортикостероидную и иммуносупрессивную терапию.

**Ключевые слова:** фокально-сегментарный гломерулосклероз; подоциты; мутации белков; лечение

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), известный также как фокальный и сегментарный гиалиноз, фокальный гломерулярный склероз, фокальный гломерулосклероз, фокально-сегментарный гломерулонефрит, фокальный склероз с гиалинозом, является одной из наиболее распространенных форм гломерулярного заболевания почек, приводящей к терминальной стадии почечной недостаточности, которая требует заместительной почечной терапии. «Фокальный» означает, что некоторые из клубочков преобразуются в рубцовую ткань, в то время как другие остаются нормальными, а «сегментарный» свидетельствует о том, что повреждена только часть отдельного клубочка. ФСГС составляет 7–20 % идиопатического нефротического синдрома у детей и 40 % — у взрослых [1].

В 1925 г. немецкий врач-патологоанатом Т. Fahr [2] опубликовал первый рисунок клубочка почки в мельчайших деталях. Позднее, в 1957 г., А. Rich [3] описал сегментный склероз с участием юкстамедуллярных клубочков в образцах после аутопсии у детей, умерших от нефротического синдрома, вызванного липоидным нефрозом. Ученый предположил, что развитие гломерулосклероза связано с прогрессированием почечной недостаточности, которая

наблюдалась в группе детей с идиопатическим нефротическим синдромом.

ФСГС характеризуется мезангиальным склерозом, облитерацией капилляров, гиалинозом, пенистыми клетками и адгезией между гломерулярным пучком и капсулой Боумена (рис. 1).

В 2004 г. группа врачей-патологов определила гистологические варианты и предложила стандартизировать патологическую классификационную систему ФСГС, которая полностью основывается на световой микроскопии. Данная система, известная как Колумбийская классификация, определяет 5 гистологических вариантов: перихилярный, Tip lesions (периферический), коллапсирующий, клеточный и классический NOS (Not Otherwise Specified) [4] (рис. 2).

Если ни одна из вышеупомянутых конкретных вариаций не наблюдается при биопсии, болезнь называется классическим ФСГС. Not Otherwise Specified означает, что «не указано иное». Частота встречаемости вариантов ФСГС: классический — 42 %, перихилярный — 26 %, Tip Lesion — 17 %, коллапсирующий — 11 % и клеточный — 3 %.

Гистологические варианты ФСГС различаются этиологически.

## Этиологическая классификация ФСГС (5)

— Первичный ФСГС (идиопатический). Причиной развития данной патологии неизвестна.

— Вторичный ФСГС.

1. Генетические мутации: NPHS1, NPHS2, CD2AP, TRPC6, ACTN4, INF2, ANLN, ARHGAP24, ARHGDI1, WT-1, LMX1B, LAMB2, PAX2, COQ2, COQ6, PDSS2, ADCK4 и др.

2. Вирус-ассоциированные: HIV-1, парвовирус B19, вирус Эпштейна — Барр, вирус Коксаки.

3. Индуцированные лекарственными препаратами (интерферон-альфа, литий, памидронат/алендронат, анаболические стероиды, героин и др.).

4. Адаптивные структурно-функциональные ответы, такие как гломерулярная гипертрофия или гиперфилтрация.

4.1. Уменьшение массы почки: олигомеганефрония, односторонняя почечная недостаточность, дисплазия почки, рефлюкс-нефропатия, хирургическая абляция почки, хроническая нефропатия аллотрансплантата, заболевание почек с уменьшением функционирования нефронов.

4.2. Первоначально нормальная масса почки: сахарный диабет, гипертензия, ожирение, врожденные цианозные пороки сердца, серповидноклеточная анемия.

5. Злокачественные новообразования (лимфома).

6. Неспецифический характер ФСГС, вызванный сморщиванием почки.

Фокальные пролиферативные гломерулонефриты (IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, иммунный фокальный некротизирующий и крестообразный гломерулонефриты). Наследственный нефрит (синдром Альпорта), мембранная гломерулопатия, тромботическая микроангиопатия.

При ФСГС происходит исходное повреждение подоцитов или подоцитопатия с дальнейшим прогрессированием гломерулосклероза и увеличением мезангиальной матрицы.

## Подоциты и их дисфункция при ФСГС

У взрослого человека почка имеет 0,33–1,4 миллионов клубочков (гломерул), представляющих собой капиллярную сеть, состоящую из ~ 50 петель [6]. Функция гломерул состоит в фильтрации маленьких растворенных веществ и генерировании первичной мочи. Во время процесса фильтрации кровь течет в капиллярные пучки от афферентной артерии. Молекулы, молекулярный вес которых составляет менее 40 кДа, включая глюкозу, мочевины, неорганические ионы и воду, проходят через фильтрационный барьер и входят в капсулу Боумена.

Фильтрационный барьер представляет собой 3-слойную структуру [7]:

1. Внутренний слой — плотноупакованный эндотелий.

2. Средний слой — гломерулярная базальная мембрана (ГБМ), образованная отрицательно заря-

женными и гликозилированными белками внеклеточного матрикса.

3. Внешний слой — висцеральные эпителиальные клетки или подоциты (рис. 3).

Подоциты являются высокодифференцированными и специализированными клетками, имеющими сложную цитоархитектуру, которые обертываются вокруг клубочковых капилляров и являются основным компонентом гломерулярного фильтрационного барьера (рис. 4).

Дисфункция подоцитов является главной особенностью современной парадигмы для патогенеза ФСГС [8]. В экспериментальных моделях с градуированными уровнями повреждения подоцитов степень подоцитопении сильно коррелировала с гистологической моделью повреждения [9]. Было показано, что потеря менее 20 % подоцитов может регенерироваться резидентными гломерулярными эпителиальными стволовыми клетками, которые мигрируют из ниши, прилегающей к капсуле Боумена в клубочек и заменяют поврежденные подоциты, которые могут теряться при некрозе или апоптозе. Если потеря подоцитов находится в диапазоне 20–40 %, появляются повреждения, характерные для ФСГС, а если потеря подоцитов превышает 40 %, то это приводит к глобальному склерозу. Хотя детали патогенеза ФСГС полностью не установлены, тем не менее доказано, что мутации генов, кодирующие белки щелевой мембраны подоцитов, лежат в основе развития наследственных форм этого заболевания [10]. У нескольких семей обнаружены и описаны разнообразные мутации генетических факторов при ФСГС [11].

## Мутированные гены подоцитов и их участие в ФСГС

Генетические исследования человека за последние несколько лет показали, что ФСГС — это прежде всего подоцитопатия с более чем 20 мутированными генами подоцитов, участвующими в патогенезе данного заболевания [12] (рис. 5).

Основные белки и кодирующие их гены в подоцитах можно разделить на следующие категории (табл. 1):

1. Подоцит-ассоциированные молекулы щелевой диафрагмы и сигнальные белки.
2. Компоненты цитоскелета подоцита.
3. Ядерные белки.
4. Белки гломерулярной базальной мембраны.
5. Митохондриальные белки.
6. Лизосомальные белки.
7. Другие белки.

## Характеристика наиболее важных белков подоцитов и мутации их генов, которые приводят к ФСГС

### 1. Нефрин

Первым геном подоцитов (NPHS1), обнаруженным у пациентов с врожденным нефротическим синдромом (ВНС) финского типа, был

**Таблица 1. Основные белки и кодирующие их гены в подоцитах**

Белок	Ген	Хромосома	Тип наследования	Функциональные свойства
1	2	3	4	5
<b>Подоцит-ассоциированные молекулы щелевой диафрагмы и сигнальные белки</b>				
Нефрин	NPHS1	19q13.1	Аутосомно-рецессивный	Основной структурный белок щелевой диафрагмы, член суперсемейства иммуноглобулинов, ассоциированный с сигнальными доменами процессов клеточной мембраны. Взаимодействует с CD2AP и подоцином
Подоцин	NPHS2	1q25-q31	Аутосомно-рецессивный	Трансмембранная молекула, которая структурно интегрирована в щелевую диафрагму. Взаимодействует с нефрином, CD2AP и NEPH-1
CD2AP	CD2AP	1p13.1	Аутосомно-рецессивный	Внутриклеточный адаптер связывания белков подоцита с цитоплазматическим доменом нефрина и актином цитоскелета. Участвует в ремоделировании, подвижности клеток, эндоцитозе
Транспортный рецептор белка катионного канала 6	TRPC6	11q21-q22	Аутосомно-доминантный	Регулирует вход Ca <sup>2+</sup> во время клеточной пролиферации
NEPH-1	KIRELL	1q23.1		Трансмембранный белок семейства иммуноглобулинов. Цитоплазматические домены NEPH-1 взаимодействуют с концом подоцина, а также с ZO-1 и нефрином
ZO1	TJP1	15q13.1		Мембранный белок, локально прикрепленный между щелевой диафрагмой и ножкой подоцита. Взаимодействует с NEPH-1 и актином цитоскелета. Может принимать участие как сигнальный белок через процесс тирозинфосфорилирования
mFAT1	FAT	4q35.2		Протокадхерин в щелевой диафрагме. Принимает участие в адгезии клеток.
P-кадхерин	CDH3	16q22.1		Молекула щелевой диафрагмы, включенная в клеточную адгезию.
<b>Компоненты цитоскелета подоцита</b>				
α-актинин-4	ACTN4	19q13	Аутосомно-доминантный	Наличие интактного α-актинина-4 в ножках подоцитов жизненно важно для клубочковой фильтрации
Инвертированный формин 2	INF2	14q32.33	Аутосомно-доминантный	Мутации INF2 составляют 9–17 % случаев ФСГС
Анилин	ANLN	7p14.2		
Rho-GDP-диссоциации ингибитор 1	ARHGDI1	17q25.3	Аутосомно-рецессивный	
Rho-GTPаза-активированный белок 24	ARHGAP24	4q21.23-q21.3		
<b>Ядерные белки</b>				
Белок опухоли Вильямса	WT-1	11p13	Аутосомно-доминантный/аутосомно-рецессивный	Синдром Дениса — Драша: псевдогермафродитизм у мужчин, злокачественные опухоли (опухоль Вильямса) и прогрессирующая гломерулопатия. Может присутствовать как изолированный ФСГС в детском возрасте
LIM-транскрипционный фактор 1-бета	LMX1B	17q11	Аутосомно-доминантный	Синдром Nail-Patella. Дисплазия ногтей на пальцах и ногах, глаукома
<b>Белки гломерулярной базальной мембраны</b>				
Ламинин, субъединица бета-2	LAMB2	3p21	Аутосомно-рецессивный	Синдром Пирсона (микрокория и другие патологии зрения)

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
Интегрин В4	ITGB4	17q25.1	Аутосомно-рецессивный	Выполняет роль «якоря» в процессах прикрепления подоцита к гломерулярной базальной мембране. Служит мостиком между структурными белками к ГБМ (коллаген IV, ламинин) и цитоскелетом
<b>Митохондриальные белки</b>				
4-гидроксibenзоат-полипиренилтрансфераза митохондриальная	COQ2	4q21.22-q21.23	Аутосомно-рецессивный	Идентифицированы у некоторых пациентов с ранним началом ФГС
Убихинонбиосинтетическая монооксигеназа	COQ6		Аутосомно-рецессивный	
Декапиренилдифосфатсинтаза, субъединица 2	PDSS2	6q21	Аутосомно-рецессивный	
<b>Лизосомальные белки</b>				
Лизосомный мембранный белок 2 (LIMP2)	SCARB2	4q21.1	Аутосомно-рецессивный	
<b>Другие белки</b>				
Аполипопротеин L1	APOL1	22q12.3		Было показано, что гломерулярный APOL1 снижается в случае ФГС
Рецептор тирозин-протеин-фосфатазы O	PTPRO	12p12.3	Аутосомно-рецессивный	

мутированный белок нефрин, что явилось революционным открытием в понимании патогенеза ФГС [13]. Частота заболеваемости новорожденных в Финляндии составляет 1 : 10 000 и реже в других странах. Несмотря на то, что идентифицированы миссенс-мутации у пациентов с ВНС, две мутации Fin-major (делеция нуклеотидов 121 и 122) и Fin-minor (преждевременная остановка синтеза аминокислоты 1109) составляют более 90 % случаев в Финляндии. Рецидив протеинурии после трансплантации почки в результате появления антинефриновых антител составляет 20 % у пациентов с генотипами Fin-major/Fin-major. Мутации в гене NPHS1, отвечающие за ВНС финского типа, являются аутосомно-рецессивным типом наследования, который характеризуется массивной протеинурией [14]. Ген человека NPHS1 расположен на длинном плече хромосомы 19q13.1 и содержит 29 экзонов. Продуктируемый белок, называемый «нефрин», принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов [15, 16]. Нефрин представляет собой большой трансмембранный белок, состоящий из 1241 аминокислоты, имеющий восемь внеклеточных мест Ig-связывающих участков, фибронектин III-связывающий участок, трансмембранный и внутриклеточный домен (рис. 6).

Механизм действия нефрина состоит в том, что он, являясь сигнальной молекулой, стимулирует митогенактивированные протеинкиназы. Сигнал, индуцированный нефрином, значительно усиливается подоцином, который связывает цитоплазматический домен нефрина. Анализ мутаций под-

тверждает, что патологическая или неэффективная сигнализация через нефрин-подоциновый комплекс приводит к дисфункции подоцитов и протеинурии [17]. К настоящему времени идентифицированы более 90 мутаций гена NPHS1, которые распределены по всему гену NPHS1 [18–21]. Эти мутации включают небольшие делеции, инсерции, нонсенс-, миссенс- и сплайс-сайт-мутации. Самое большое количество мутаций NPHS1 принадлежит миссенс-мутациям, что приводит к единичным заменам аминокислот. Классические мутации наблюдаются у детей с нефротическим синдромом в течение от нескольких дней после рождения и до 3 месяцев [22]. Недавно A. Philippe и др. идентифицировали мутации у детей от 5 месяцев до 8 лет [23]. У пациентов с мутациями NPHS1, кроме почечной патологии, могут наблюдаться неврологические симптомы, включающие мышечную гипотонию, дискинезию, церебральную атрофию и нарушение слуха [24].

## 2. Подоцин

Подоцин — член семейства стоматиновых белков, кодируется геном NPHS2, расположенным на 1q25-q31-хромосоме [25]. Мутации NPHS2 впервые были описаны у детей с семейным стероидрезистентным идиопатическим нефротическим синдромом. NPHS2-мутации у человека в основном связаны с аутосомно-рецессивным стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС), однако могут встречаться спорадические случаи СРНС. Обнаружено более 116 патоген-

ных мутаций, связанных с данным заболеванием [26–28]. Эти мутации изменяют экспрессию гена и структуру белка. Подоцин, как и нефрин, связан с липидным слоем, обеспечивая стабильный и правильно функционирующий фильтрационный барьер. СООН-терминальный домен подоцина

связывается с NERF-1, структурным белком щелевой мембраны подоцитов. Мутированный подоцин может вызвать нарушения при встраивании нефрина в плазматическую мембрану, что сопоставимо с отсутствием нефрина в щелевой мембране [29]. Подоцин с вариантом R229Q встреча-

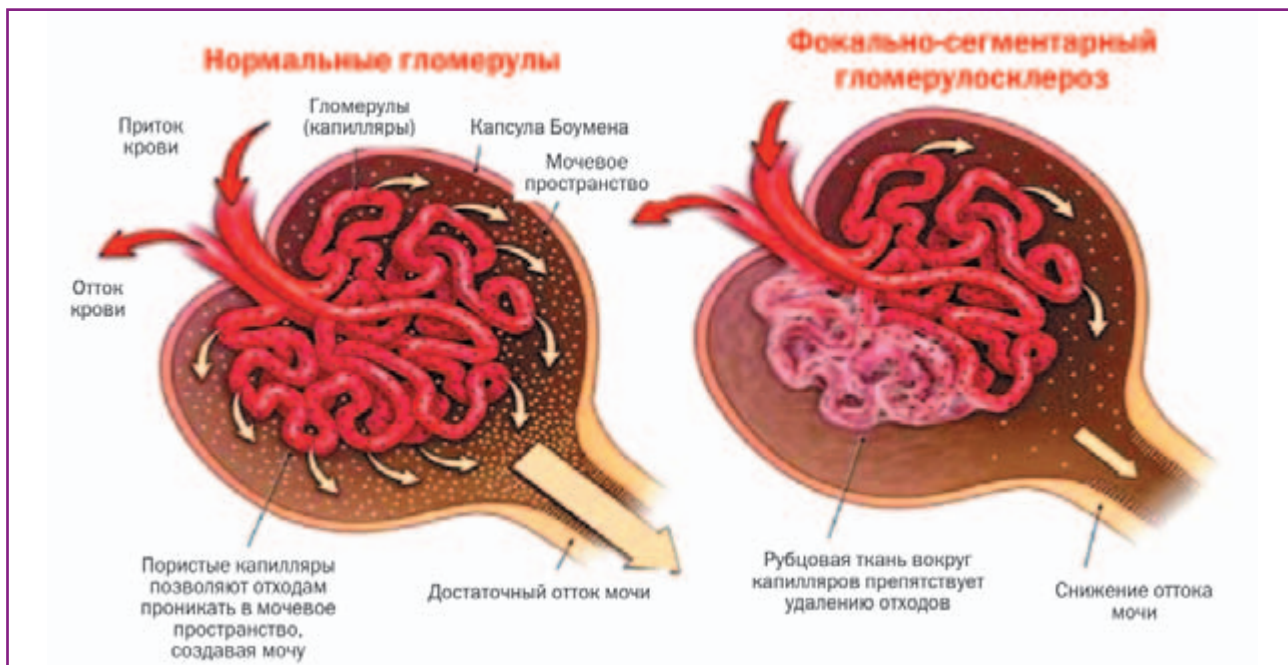


Рисунок 1. Гломерулярные капилляры в норме и при фокально-сегментарном гломерулосклерозе

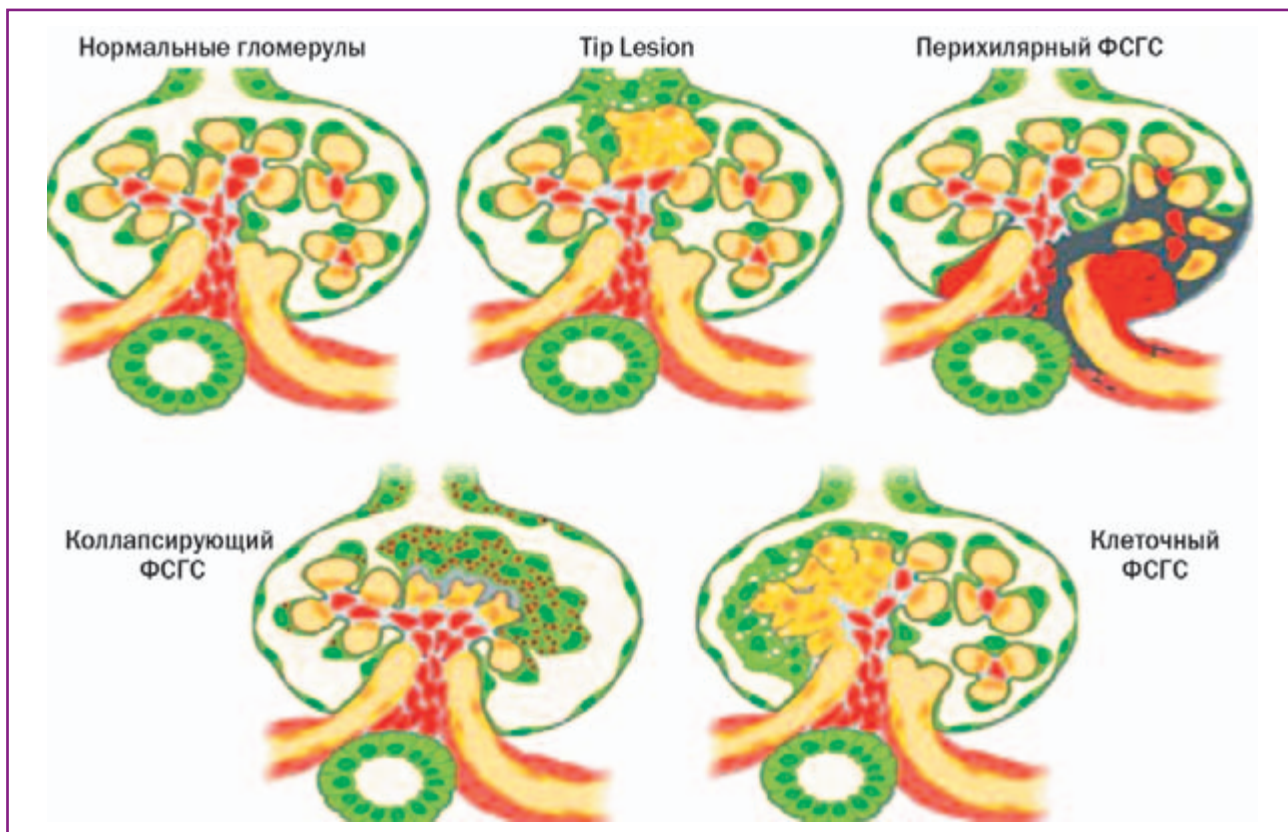


Рисунок 2. Гистологические варианты ФСГС

ется наиболее часто и имеет 3,6% частоту аллелей в популяции. Также отмечена связь варианта R229Q с микроальбуминурией [30]. Мутантная форма NPHS2 с вариантом R138Q (одна из наиболее часто встречающихся мутаций) приводит к мутации подоцина в эндоплазматическом ретикулуме. Оба мутантных белка не способны взаимодействовать с нефрином, в результате чего нефрин теряет свои свойства сигнального белка [31]. У пациентов с мутацией NPHS2 не было отмечено рецидивов ФСГС после трансплантации почки по сравнению с пациентами с идиопатической ФСГС [32]. Пациенты с гетерозиготной мутацией NPHS2 имеют более высокий риск ФСГС в отличие от пациентов с гомозиготными мутациями [33].

### 3. CD2-ассоциированный белок

CD2-ассоциированный белок (CD2AP) представляет собой молекулу, первоначально идентифицированную как лиганд для Т-клеточного адгезивного белка 2. CD2AP — цитоплазматический белок с м.в. 80 кДа, который экспрессируется во всех тканях, кроме мозга. Играет ключевую роль в почках, где он необходим для функционирования щелевой диафрагмы для обеспечения фильтрационных функций. Первично экспрессируется в клубочках подоцитов и взаимодействует с нефрином и подоцином [34, 35]. Отсутствие гломерулярной экспрессии CD2AP у животных способствует продуцированию пролиферации мезангиальных клеток с осаждением внеклеточного матрикса и гломе-

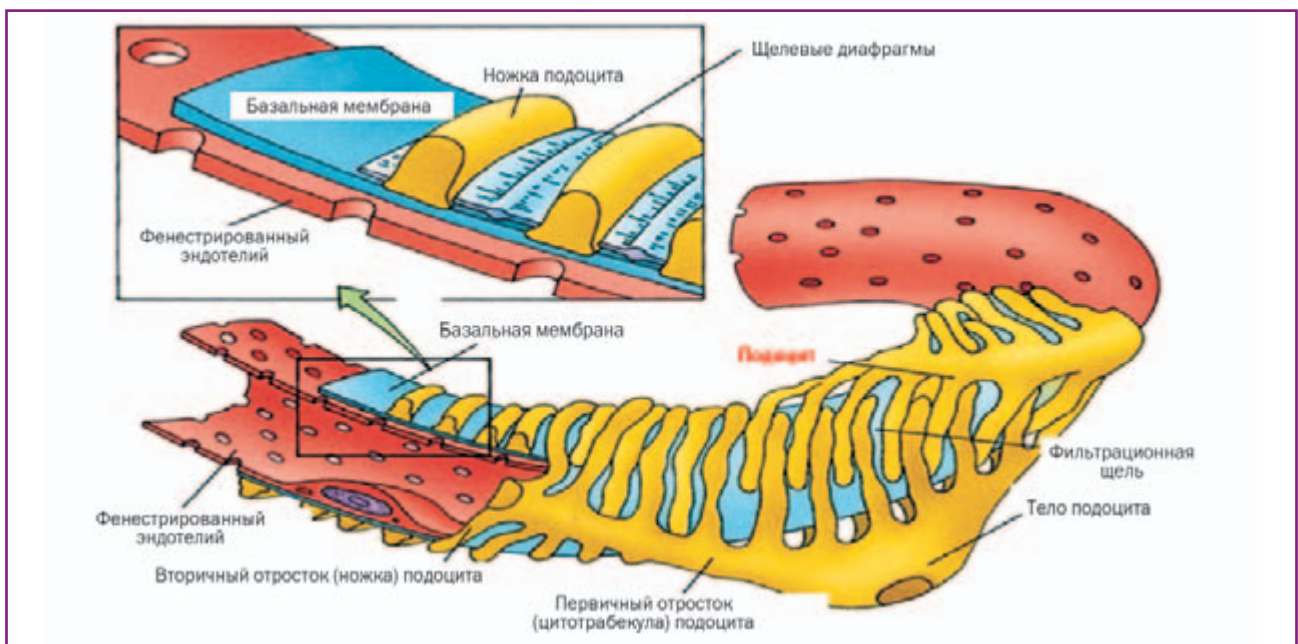


Рисунок 3. Подоциты образуют наружный слой фильтрационного барьера

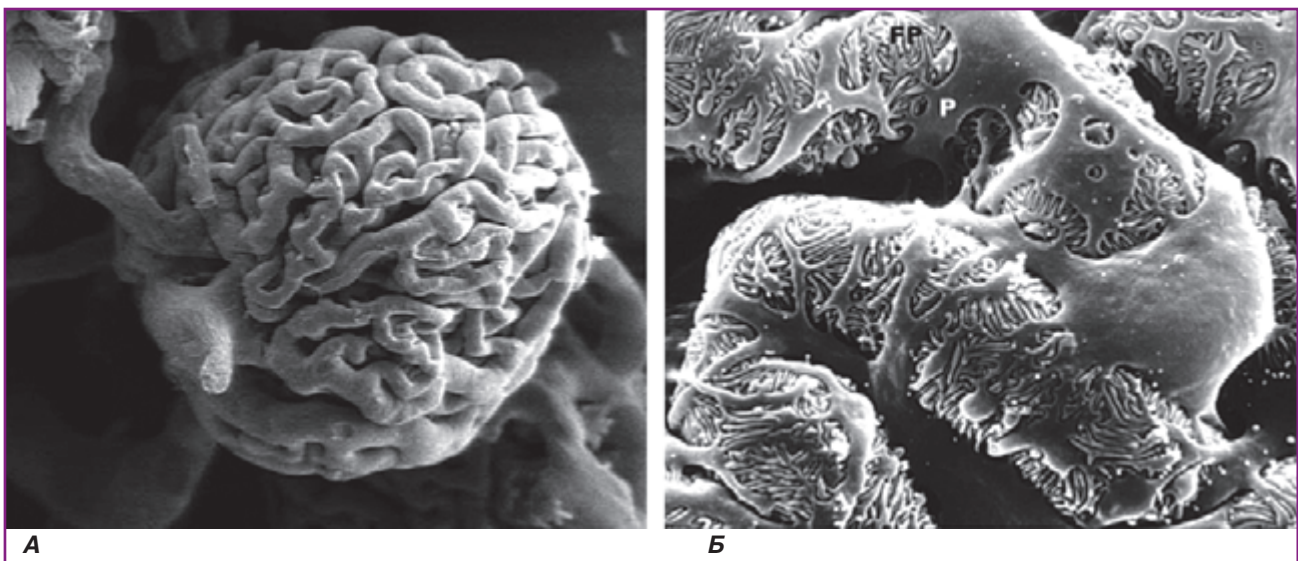


Рисунок 4. Электронная фотография гломерулярных капилляров (А), обертывание подоцитов вокруг гломерулярных капилляров (Б)



тидилинозитидов с образованием диацилглицерола, который напрямую активирует TRPC6 [41]. В почках TRPC6 обнаруживается вдоль гломерул и собирающего канальца. TRPC6 взаимодействует с подоцином, белком щелевой диафрагмы, интегрированным в сигнальный комплекс подоцита. Описано шесть мутаций TRPC6 (P112Q, N143S, S270T, K874\*, R895C и E897K) [42, 43], а также мутации в гене TRPC6 человека (P15S, N110H, G109S, N125S, L780P, M132T, R175Q, R360H, L395A, A404V, Q889K, G757D, H218L, R895L) [44]. При функциональном исследовании мутантных кДНК TRPC6 обнаружено увеличение поступления кальция по сравнению с диким типом [45, 46]. Повышение поступления кальция в подоциты приводит к гибели подоцитов и развитию ФСГС.

### 5. Альфа-актинин-4

Альфа-актинины — это стержневидные белки, образующие гомодимеры по типу «голова — хвост». Альфа-актиновые мономеры содержат три различных домена: N-терминальный актинсвязывающий домен, четыре спектринсвязывающих повтора и C-терминальный остаток. Существует четыре альфа-актинина человека (ACTN 1–4). ACTN4 представляет собой актин-связывающий белок, который играет важную роль в целостности структуры цитоскелета подоцита и связан с подвижностью клеток. Экспрессия ACTN4 значительно выражена во многих тканях человека, однако фенотип, ассоциированный с мутацией ACTN4, проявляется только в почках и связан с аутосомно-доминантной формой семейной ФСГС. У ACTN4-трансгенных мышей развиваются тяжелое гломерулярное заболевание

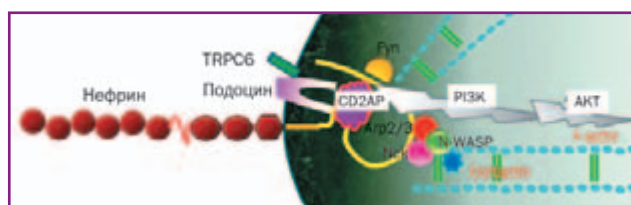


Рисунок 7. Механизм взаимодействия CD2-ассоциированного белка с нефрином и подоцином



Рисунок 8. Функциональные домены белка ACTN4 человека. Актинсвязывающий домен (ABD) содержит CH1-домен (аминокислоты 47-154) и CH2-домен (аминокислоты 165-268). Мутации ACTN4 включают W59R и I149del в CH1-домене и K255E, T259I, S262P, S262F в CH2-домене, которые ассоциированы с ФСГС

и ФСГС [47]. К настоящему времени известны следующие миссенс-мутации ACTN4: K255E, T259I, S262P, W59R, I149del V801M, R348Q, R837Q и R310Q (48) (рис. 8).

Было показано, что мутированные ACTN4-белки имеют высокую связывающую аффинность к F-актину и могут изменять механические характеристики подоцитов [49]. Кроме того, конформационные изменения также приводят к увеличению актинсвязывающей стехиометрии и резистентности в регуляции Ca<sup>2+</sup> [50].

### 6. Инвертированный формин 2

Мутация INF2 является наиболее распространенной причиной аутосомно-доминантного ФСГС. Инвертированный формин 2 (INF2) является членом субсемейства актинрегулирующих белков (mDia), которые служат эффекторами для RhoA (небольшие ГТФ-азные белки), регулируемыми актиновый цитоскелет и модулирующими клеточную поверхность, подвижность, полярность, клеточный цикл и транскрипцию. Избыточная активация RhoA индуцирует повреждение подоцитов и приводит к развитию ФСГС [51]. Большинство описанных мутаций INF2 являются гетерозиготными вариантами миссенс-мутаций, сгруппированных в экзонах 2–4, которые кодируют N-терминальный DID-белок [52]. Мутации INF2 приводят к утрате его ингибиторной функции и смещению баланса в сторону активации mDia. Мутации INF2 составляют 9–17 % семейных случаев ФСГС и редко связаны со спорадическими случаями [53].

### 7. Rho-GDP-диссоциации ингибитора 1

Мутации Rho-GDP-диссоциации ингибитора 1 (ARHGDI1) недавно были идентифицированы у младенцев [54]. ARHGDI1 регулирует GDP/GTP-связывание с RHO GTF-азами. Он может действовать как регуляторный переключатель, определяя долю RHO GTF-аз для связывания GDP (неактивная) по сравнению с GTP (активная). Экспрессия мутантного ARHGDI1 приводит к увеличению RAC1 и CDC42. Данные о мутации ARHGDI1 необходимы для информации о регуляции актинового цитоскелета при функционировании подоцитов.

### 8. Белок опухоли Вильямса

Белок опухоли Вильямса (WT1) — фактор транскрипции, регулирующий несколько программ клеточной пролиферации и дифференциации. Белок WT1 содержит 92 аминокислоты и экспрессируется в почках плода и селезенке. Ген WT1 позиционируется в связи с его ролью в развитии опухоли Вильямса, являющейся наиболее распространенной формой рака у детей [55]. Гетерозиготные мутации WT1 вызывают синдром Дениса — Драша (урогенитальные аномалии, почечная недостаточность, псевдогермафродитизм и опухоль Вильямса) и синдром Фрайзера (мужской псевдогермафродитизм,

прогрессирующая гломерулопатия). Это два перекрывающихся синдрома, характеризующиеся диффузным мезангиальным склерозом, ФСГС, мочеполовыми дефектами и высоким риском развития опухоли Вильямса [56]. Для синдрома Фрайзера характерно отсутствие опухоли Вильямса. WT1 имеет транскрипционно-регулирующий домен (экзоны 1–6) и ДНК-связывающий домен (экзоны 7–10).

### 9. Ламинин, субъединица бета-2

Мутации LAMB2 впервые были описаны у пациентов с нарушением центральной нервной системы в сочетании со сложными глазными аномалиями и тяжелыми нейродегенеративными расстройствами, например синдромом Пирсона [57]. Ген LAMB2 кодирует белок ламинин- $\beta_2$ , являющийся важным гликопротеиновым компонентом гломерулярной базальной мембраны, который связывает  $\alpha_3\beta_1$ -интегрин, тем самым способствуя связи подоцитов с ГБМ [58]. Ламинин, связавшийся с ГБМ, может индуцировать модуляцию актинового цитоскелета. Синдром Пирсона наблюдается при усеченных мутациях LAMB2, в то время как пациенты с миссенс-мутациями, такими как R246Q и C321R, имеют нефротический синдром со значительно более мягкими экстраренальными дефектами [59].

### 10. Лизосомный мембранный белок 2 (LIMP2)

Гомозиготные усеченные мутации гена SCARB2, кодирующего LIMP2 (рецептор  $\beta$ -глюкоронидазы), связаны с миоклонусуренальным синдромом [60]. Это аутосомально-рецессивный синдром, который проявляется у подростков и молодых людей как коллапсирующий ФСГС и прогрессирующий миоклонической эпилепсией. Неврологический фенотип подобен лизосомальной болезни накопления, наблюдаются дефекты аутофагии. При заболевании лизосомальной болезни накопления аутофагосомы не способны проникнуть в лизосомы, в результате чего происходит аккумуляция белков, митохондриальная дисфункция и гибель клетки [61]. Дисрегуляция аутофагии может рассматриваться как потенциальный механизм SCARB2-опосредованного повреждения подоцитов.

### 11. Митохондриальные белки

Идентификация мутаций в митохондриальных генах привела к пониманию важности митохондрий для функционирования подоцитов. Обнаруженные мутации A3243G в гене MT-TL1, кодирующем тРНК лейцина, вызывают респираторный дефект цепи и индуцируют ФСГС [62]. Некоторые генетические дефекты в синтезе митохондриального коэнзима Q10 (CoQ10) приводят к подоцитопатиям: мутации в гене COQ2 (кодирует парагидроксибензоат-полипренил-трансферазу) были идентифицированы у некоторых пациентов с ранним началом нефротического синдрома с нейромышечными симптомами или без них [63].

Мутации в гене PDSS2, кодирующем субъединицу 2 фермента декапренилдифосфатсинтазы, идентифицированы у некоторых пациентов с синдромом Leigh и нефротической протеинурией [64]. Обнаружены мутации в гене COQ6, который кодирует CoQ10-биосинтез монооксигеназы-6 в семьях с ранней стадией нефротического синдрома и сенсорно-невральной глухотой [65].

## Лечение идиопатического ФСГС

### 1. Консервативное лечение

Независимо от клинической формы ФСГС рекомендуется консервативное лечение. При ФСГС артериальное давление должно быть < 130/80 мм рт.ст. с конечным показателем 125/75 мм рт.ст. для пациентов с протеинурией > 1 г/сутки. Неотъемлемой частью терапии является модификация образа жизни (ограничение соли, нормализация веса, регулярные физические упражнения, отказ от курения, потребление адекватного количества белка (0,8–1,0 г/кг/день) и ограничение жиров).

### 2. Инициальная терапия ФСГС

Пероральные кортикостероиды являются основным методом лечения ФСГС [66] (рис. 9).

Для инициального лечения ФСГС Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 г. [67] рекомендует кортикостероидную и иммуносупрессивную терапию рассматривать только при идиопатическом ФСГС. KDIGO предлагает назначать преднизолон ежедневно в один прием в дозе 1 мг/кг (максимум 80 мг) или в режиме в один прием через день в дозе 2 мг/кг (максимально — 120 мг). KDIGO также предлагает назначать высокие дозы кортикостероидов в течение как минимум 4 недель и продолжать при удовлетворительной переносимости максимально до 16 недель или до достижения полной ремиссии, если она наступит до 16 недель. Предлагается снижать дозу кортикостероидов в течение 6 месяцев после достижения полной ремиссии. Ингибиторы кальциневрина считаются терапией первой линии для пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз кортикостероидов (неконтролируемый диабет, психические заболевания, остеопороз).

## Лечение рецидивов у пациентов с ФСГС

Рецидив после ремиссии ФСГС является обычным явлением. Так, в большой когорте взрослых с ФСГС, 52 % из которых имели частичную ремиссию и 36 % — полную ремиссию, был отмечен рецидив в последующий период наблюдения [68]. В этом случае рекомендуется повторный курс стероидов, если инициальная терапия хорошо переносится. Возможно использование циклоспорина, так как его действие связано с более длительной ремиссией. Циклоспорин может уменьшить рецидив на 80 % [69]. Однако эти пациенты, как правило, становят-

ся циклоспоринзависимыми. Скорость ремиссии выше при дозе циклоспорина от 4 до 6 мг/кг/день [70]. Однако остаются вопросы относительно продолжительности использования циклоспорина, потому что у пациентов может развиваться почечная недостаточность из-за токсичности циклоспорина. Циклофосфамид может снизить риск рецидива. Комбинация циклофосфамида с кортикостероидами увеличивает продолжительность ремиссии в отличие от использования только циклофосфамида.

### Лечение стероидзависимых пациентов с ФСГС

Пациенты с ФСГС считаются стероидзависимыми, если они имели два рецидива на протяжении 2 недель после завершения стероидной терапии. Для этих пациентов рекомендуются ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин или такролимус. Антипротеинурическое действие ингибиторов кальциневрина состоит в стабилизации актинового скелета подоцитов через их иммуномодулирующий эффект на Т-клетки. Эта стратегия требует очень тщательного мониторинга их уровней [71, 72]. В двух небольших проспективных исследованиях было описано использование такролимуса с

преднизолоном [73, 74]. В качестве второй линии могут быть предложены два альтернативных метода лечебной терапии, хотя имеется недостаточно данных об их эффективности. Они представляют собой алкилирующие агенты и моноклональные антитела против CD20. Алкилирующие агенты (пероральный циклофосфамид) связаны с высокой скоростью и более продолжительным временем ремиссии по сравнению с ингибиторами кальциневрина. Рекомендуемые дозы в различных клинических исследованиях для пациентов с ФСГС составляют от 2 до 2,5 мг/кг/день [75]. Ритуксимаб связан с более низкой скоростью рецидивов и необходим для уменьшения дозы других иммуносупрессоров у взрослых [76]. Роль ритуксимаба в физиопатологии ФСГС еще обсуждается.

### Лечение стероидрезистентных пациентов с ФСГС

Стероидрезистентный ФСГС встречается в 40–60 % случаев. Он характеризуется стойкой протеинурией, несмотря на лечение преднизолоном 1 мг/кг/день (или 2 мг/кг/через день) в течение более четырех месяцев. В некоторых рандомизированных клинических исследованиях изучались различ-

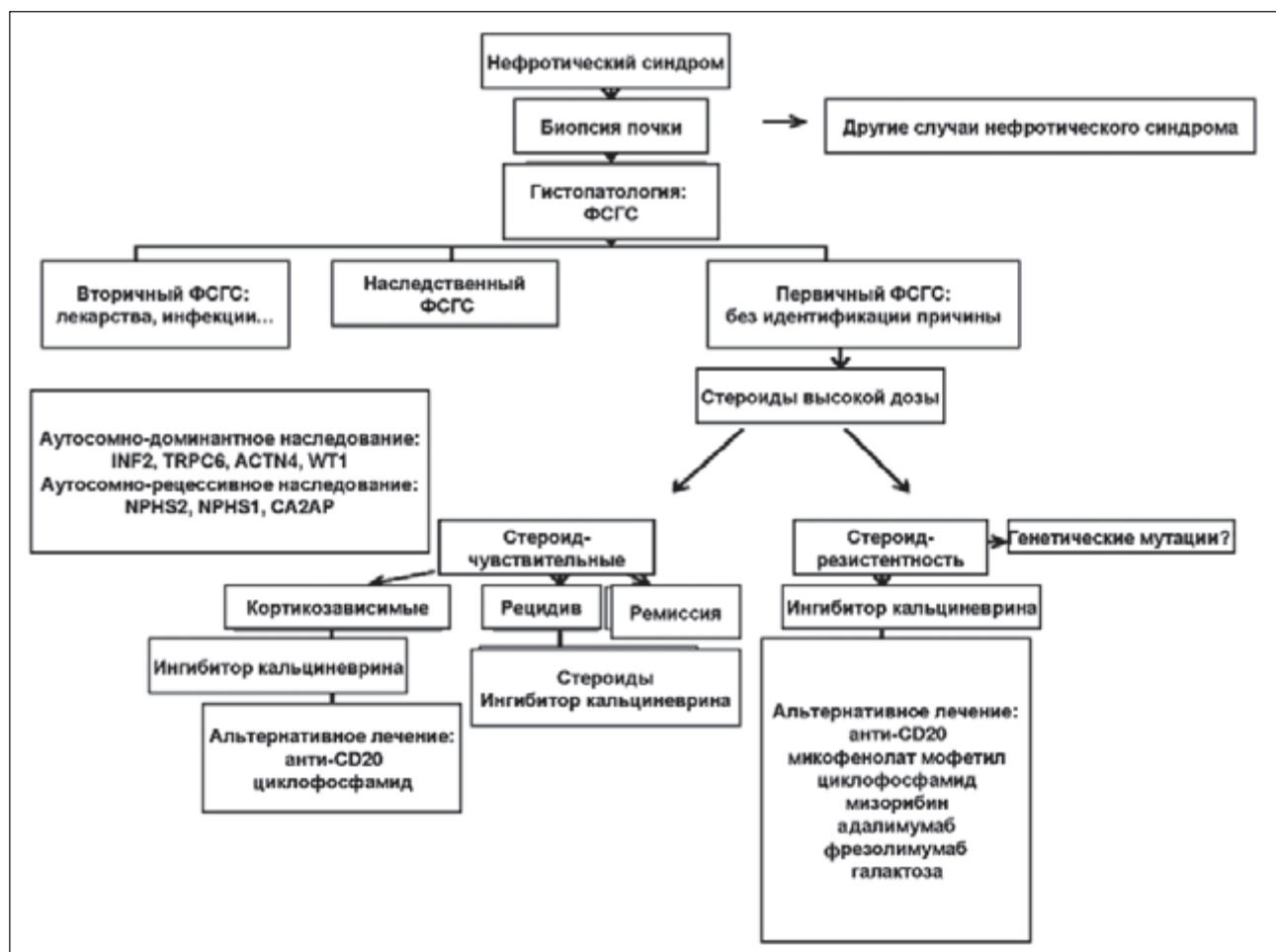


Рисунок 9. Алгоритм лечения первичного ФСГС

ные иммуносупрессивные стратегии. Были предложены ингибиторы кальциневрина (такролимус и циклоспорин), которые показали одинаковую эффективность. Так, циклоспорин может вызвать ремиссию у приблизительно 60 % пациентов, которые устойчивы к стероидам [77]. Такролимус в дозе 0,1–0,2 мг/кг/день, разделенный на две дозы, был эффективен и хорошо переносился пациентами, что привело к полной ремиссии в 81 % случаев. Однако в этом исследовании пациенты получали и другие иммунодепрессанты. Рекомендованный целевой уровень для этих пациентов составлял от 5 до 7 нг/мл. Скорость ремиссии в исследованиях, в которых лечение проводилось такролимусом у пациентов, зависимых от кортикоидов или резистентных к ним, составляла 48–100 % [78]. Не была доказана разница в нефротоксичности между циклоспорином и такролимусом, которые имели такие побочные явления, как тремор, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Альтернативным лечением для пациентов с ФСГС после инициального лечения преднизолоном в течение 4 недель является метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг/день с максимальной дозой 1 г каждый день в течение 2 недель. Протокол Mendoza относится к агрессивной стратегии лечения, основанной на высокодозовой терапии метилпреднизолоном и пероральным преднизолоном в течение 82 недель (табл. 2).

При использовании этого протокола для лечения ФСГС приблизительно 65 % пациентов имели полную ремиссию и только у 25 % было отмечено прогрессирование хронического заболевания почек. Однако длительное лечение стероидами вызывает значительные побочные явления, включающие ухудшение роста, ожирение, гипертонию, катаракту, остеопороз, подавление иммунитета, сахарный диабет, гирсутизм.

Циклофосфамид также является потенциальным вариантом для стероидрезистентных пациентов. Он может быть назначен в дозе 500 мг/м<sup>2</sup>. Циклофосфамид не должен назначаться детям.

### Дополнительные методы лечения идиопатического ФСГС

Дополнительные методы лечения ФСГС могут помочь в лечении стероидзависимой, стероидрезистентной или рецидивирующей ФСГС. Эти методы пока не подтверждены клиническими исследованиями.

### Ритуксимаб

Ритуксимаб представляет собой моноклональные антитела, действующие селективно на поверхностный антиген В-лимфоцитов CD20. Кроме того, ритуксимаб имеет прямое защитное действие на подоциты [80]. Ритуксимаб вводят в виде 2 или 4 инъекций в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в неделю или раз в две недели.

### Мизорибин

Мизорибин ингибирует инозинмонофосфатсинтетазу и гуанозинмонофосфатсинтетазу, что приводит к ингибированию синтеза ДНК и делению клеток. Мизорибин вводится в дозе 3 мг/кг один раз ежедневно до завтрака.

### Адалimumаб

Адалimumаб является моноклональным антителом человека, направленным против фактора некроза опухоли альфа. Адалimumаб уменьшает протеинурию более чем на 50 %. Не имеет серьезных побочных эффектов и хорошо переносится [81].

### Фрезолимумаб

Фрезолимумаб — рекомбинантные полностью человеческие моноклональные антитела, которые ингибируют активность всех изоформ трансформирующего фактора роста β [82].

### Синтетический аналог адренкортикотропина

Несколько лет назад инъекции синтетического аналога адренкортикотропина (АКТГ) использовались в качестве терапевтического лечения у детей с нефротическим синдромом. Недавно описано использование инъекции АКТГ у 24 взрослых с ФСГС. Вводимой дозой были 80 единиц подкожно два раза в неделю [83].

### Галактоза

Галактоза представляет собой моносахарид. Имеется всего лишь несколько сообщений о частичной ремиссии после пероральной терапии галактозой в дозе 0,2 г/кг дважды в день. Используется как нетоксический и вспомогательный агент.

### Лечение вторичных ФСГС

Первым шагом для лечения вторичного ФСГС является устранение причины заболевания. Например, при вторичном ФСГС у пациентов с ожирением или тех, которые использовали героин, не-

Таблица 2. Протокол Mendoza для стероидрезистентного нефротического синдрома

Недели	Метилпреднизолон, 30 мг/кг	Пероральный преднизолон
1–2-я	Через день, 6 доз	Нет
3–10-я	Каждую неделю, 8 доз	2 мг/кг через день
11–18-я	Каждые две недели, 4 дозы	С уменьшением/без него
19–50-я	Каждые четыре недели, 8 доз	Медленное уменьшение
51–82-я	Каждые восемь недель, 4 дозы	Медленное уменьшение

обходимо добитися зниження ваги і відмовитися від героїну [84]. Аналогічно данному прикладу являється використання високоактивної ретровірусної терапії, яка виявилася ефективною для ВІЧ-асоційованої нефропатії [85].

## Выводы

Молекулярні дослідження останніх років дозволили краще зрозуміти структуру і функцію гломерулярного фільтраційного бар'єра нирок. Генетичні дослідження пацієнтів з ФСГС являються дуже важливими для визначення стратегії лікування і дальнішого прогнозу. Наприклад, основна частина пацієнтів з мутаціями NPHS2 стійкі до стероїдної терапії, тому лікування стероїдами може бути припинено після отримання аналізу ДНК. Крім того, після ниркової трансплантації у даних пацієнтів немає рецидива нефротического синдрому. При виявленні мутації WT1 необхідні дальніші медичні регулярні дослідження з урахуванням більш високого ризику розвитку злоякісних новоутворень. Мутації мітохондріальної ДНК можуть викликати численні розлади, які вимагають неврологічного контролю і моніторингу глікемії. Аутосомно-рецесивні мутації NPHS1, NPHS2 пов'язані з більш важким захворюванням, характеризується ранньою протеїнуриєю і термінальною нирковою недостатністю, в той час як аутосомно-домінантні мутації INF2, TRPC6 і ACTN4 асоційовані з проявом більш м'якого характеру захворювань. Розуміння функції подоцитів при генетичних порушеннях допоможе пояснити дію лікарських засобів, використовуваних для лікування гломерулярних розладів. Більшість препаратів, які застосовують при лікуванні ФСГС, надають пряме вплив на подоцити (кортикостероїди, циклоспорин, мизорибін і др.). Ці нові важливі знання допоможуть клініцистам у вирішенні питання: який метод є найбільш підходящим для лікування пацієнтів з ФСГС?

**Конфликт интересов.** Автор заявляє про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список литературы

1. Braden G.L., Mulhern J.G., O'Shea M.H., Nash S.V., Ucci Jr A.A., Germain M.J. Changing incidence of glomerular diseases in adults // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — 35(5). — 878-83.
2. Fahr T. Pathologische Anatomie des Morbus Brightii // *Handb der Spez Pathol Anat und Histol.* — 1925. — 6. — 156-472. — doi: 10.1007/978-3-7091-3054-4.
3. Rich A.R. A hitherto undescribed vulnerability of the juxta-medullary glomeruli in lipid nephrosis // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* — 1957. — 100. — 173-186.
4. D'Agati V., Fogo A., Bruijn J. et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — 43. — 368-382.

5. Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults // *Kidney Int. Suppl.* — 2012. — 2(2). — 181-185.
6. Basgen J.M., Steffes M.W., Stillman A.E., Mauer S.M. Estimating glomerular number in situ using magnetic resonance imaging and biopsy // *Kidney Int.* — 1994. — 45. — 1668-72.
7. Greka A., Mundel P. Cell biology and pathology of podocytes // *Ann. Rev. Physiol.* — 2012. — 74. — 299-323. — doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153238.
8. Barisoni L., Schnaper H.W., Kopp J.B. Advance in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2009. — 133. — 201-16. — doi: 10.1043/1543-2165-133.2.201.
9. Wharram B.L., Goyal M., Wiggins J.E., Sanden S.K., Husain S., Filipiak W.E., Saunders T.L., Dysko R.C., Kohno K., Holzman L.B., Wiggins R.C. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — 16. — 2941-52. — doi: 10.1681/ASN.2005010055.
10. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases // *Lancet.* — 2010. — 375. — 1287-1295. — doi: 10.1016/S0140-6736(10)60236-X.
11. Sánchez de la Nieta M.D., Arias L.F. et al. Glomerulosclerosis focal y segmentaria familia // *Nefrologia.* — 2003. — 23(2). — 172-6.
12. Schell C., Huber T.B. New players in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — 27(9). — 3406-12. — doi: 10.1093/ndt/gfs273.
13. Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M., Lamerdin J., McCready P., Putaala H., Ruotsalainen V., Morita T., Nissinen M., Herva R. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome // *Mol. Cell.* — 1998. — 1(4). — 575-82.
14. Hvenainen E.K., Hallman N., Hjelt L. Nephrotic syndrome in newborn and young infants // *Ann. Paediatr. Fenn.* — 1956. — 2. — 227-241.
15. Khoshnoodi J., Sigmundsson K., Ofverstedt L.G. et al. Nephrin promotes cell-cell adhesion through homophilic interactions // *Am. J. Pathol.* — 2003. — 163. — 2337-2346. — doi: 10.1016/S002-9440(10)63590-0.
16. Patari-Sampo A., Ihalmo P., Holthofer H. Molecular basis of the glomerular filtration: nephrin and the emerging protein complex at the podocyte slit diaphragm // *Ann. Med.* — 2006. — 38. — 483-492. — doi: 10.1080/07853890600978149.
17. Barisoni L., Mundel P. Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte diseases // *American Journal of Nephrology.* — 2003. — Vol. 23. — № 5. — 353-360. — doi: 10.1159/000072917.
18. Lenkkeri U., Mannikko M., McCready P. et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — 64. — 51-61.
19. Beltcheva O., Martin P., Lenkkeri U. et al. Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome // *Hum. Mutat.* — 2001. — 17. — 368-373. — doi: 10.1002/humu.1111.
20. Lahdenkari A.T., Kestila M., Holmberg C. et al. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) // *Kidney Int.* — 2004. — 65. — 1856-1863. — doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00583.x.

21. Heeringa S.F., Vlangos C.N., Chernin G. et al. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — 23. — 3527-3533. — doi: 10.1093/ndt/gfn271.
22. Hinkes B.G., Mucha B., Vlangos C.N. et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) // *Pediatrics.* — 2007. — 119. — 907-919. — doi: 10.1542/peds.2006-2164.
23. Philippe A., Nevo F., Esquivel E.L. et al. Nephtrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — 19. — 1871-1878. — doi: 10.1681/ASN.2008010059.
24. Laakkonen H., Lönnqvist T., Uusimaa J. et al. Muscular dystonia and athetosis in six patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — 21. — 182-189. — doi: 10.1007/s00467-005-2116-1.
25. Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome // *Nature Genetics.* — 2006. — Vol. 24. — № 4. — 349-354. — doi: 10.1038/74166.
26. Caridi G., Bertelli R., Di Duca M. et al. Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations // *Journal of the American Society of Nephrology.* — 2003. — Vol. 14. — № 5. — 1278-1286. — doi: 10.1097/01.ASN.0000060578.79050.E0.
27. Ruf R.G., Lichtenberger A., Karle S.M. et al. Patients with mutations in NPHS2 (Podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome // *Journal of the American Society of Nephrology.* — 2004. — Vol. 15. — № 3. — 722-732. — doi: 10.1097/01.ASN.0000113552.59155.72.
28. Weber S., Gribouval O., Esquivel E.L. et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence // *Kidney International.* — 2004. — Vol. 66, № 2. — 571-579.
29. Roselli S., Heidet L., Sich M. et al. Early glomerular filtration defect and severe renal disease in podocin-deficient mice // *Mol. Cell. Biol.* — 2004. — 24. — 550-560.
30. Pereira A.C., Pereira A.B., Mota G.F. et al. NPHS2 R229Q functional variant is associated with micro-albuminuria in the general population // *Kidney Int.* — 2004. — 65. — 1026-1030. — doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00479.x.
31. Huber T.B., Simons M., Hartleben B. et al. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to lipid raft microdomains // *Hum. Mol. Genet.* — 2003. — 12. — 3397-3405. — doi: 10.1093/hmg/ddg360.
32. Bertelli R., Ginevri F., Caridi G. et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — 41. — 1314-1321.
33. Caridi G., Perfumo F., Ghiggeri G.M. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms // *Pediatr. Res.* — 2005. — 57. — 54-61. — doi: 10.1203/01.PDR.0000160446.01907.B1.
34. Shih N.Y., Li J., Cotran R. et al. CD2AP localizes to the slit diaphragm and binds to nephrin via a novel C-terminal domain // *Am. J. Pathol.* — 2001. — 159. — 2303-2308. — doi: 10.1016/S0002-9440(10)63080-5.
35. Schwarz K., Simons M., Resier J. et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin // *J. Clin. Invest.* — 2001. — 108. — 1621-1629. — doi: 10.1172/JC112849.
36. Shih N.Y., Li J., Karpitskii V. et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein // *Science.* — 1999. — 286. — 312-315.
37. Huber T.B., Hartleben B., Kim J. et al. Nephrin and CD2AP associate with phosphoinositide 3-OH kinase and stimulate AKT-dependent signaling // *Mol. Cell. Biol.* — 2003. — 23. — 4917-4928. — doi: 10.1128/MCB.23.14.4917-4928.2003.
38. Lowik M.M., Groenen P.J., Pronk I. et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation // *Kidney Int.* — 2007. — 72. — 1198-1203. — doi: 10.1038/sj.ki.5002469.
39. Harteneck C., Plant T.D., Schultz G. From worm to man: Three subfamilies of TRP channels // *Trends Neurosci.* — 2000. — 23. — 159-166.
40. Montell C., Birnbaumer L., Flockerzi V. et al. A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels // *Mol. Cell.* — 2002. — 9. — 229-231.
41. Hofmann T., Obukhov A.G., Schaefer M., Harteneck C., Gudermann T., Schultz G. Direct activation of human TRPC6 and TRPC3 channels by diacylglycerol // *Nature.* — 1999. — 397. — 259-263. — doi: 10.1038/16711.
42. Reiser J., Polu K.R., Möller C.C. et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function // *Nat. Genet.* — 2005. — 37. — 739-744. — doi: 10.1038/ng1592.
43. Winn M.P., Conlon P.J., Lynn K.L. et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis // *Science.* — 2005. — 308. — 1801-1804. — doi: 10.1126/science.1106215.
44. Santin S., Ars E., Rossetti S., Salido E. et al. TRPC6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — 24. — 3089-3096. — doi: 10.1093/ndt/gfp229.
45. Zhu B., Chen N., Wang Z.H., Pan X.X., Ren H., Zhang W., Wang W.M. Identification and functional analysis of a novel TRPC6 mutation associated with late onset familial focal segmental glomerulosclerosis in Chinese patients // *Mutat. Res.* — 2009. — 664. — 84-90. — doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.11.021.
46. Gigante M., Caridi G., Montemurno E., Soccio M., d'Apolito M., Cerullo G., Aucella F., Schirinzi A., Emma F., Massella L., Messina G., De Palo T., Ranieri E., Ghiggeri G.M., Gesualdo L. TRPC6 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome and atypical phenotype // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — 6. — 1626-1634. — doi: 10.2215/CJN.07830910.
47. Michaud J.L., Lemieux L.I., Dube M. et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in mice with podocyte-specific expression of mutant alpha-actinin-4 // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — 14. — 1200-1211.
48. Weins A., Kenlan P., Herbert S. et al. Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — 16. — 3694-3701. — doi: 10.1681/ASN.2005070706.
49. Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N. et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis // *Nat. Genet.* — 2000. — 24. — 251-256. — doi: 10.1038/73456.

50. Weins A., Schlondorff J., Nakamura F. et al. Disease-associated mutant alpha-actinin-4 reveals a mechanism for regulating its F-actin-binding affinity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2007. — 104. — 16080-16085. — doi: 10.1073/pnas.0702451104.
51. Zhu L., Jiang R., Aoudjit L., Jones N., Takano T. Activation of RhoA in podocytes induces focal segmental glomerulosclerosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — 22. — 1621-1630. — doi: 10.1681/ASN.2010111146.
52. Sun H., Schlondorff J., Higgs H.N., Pollak M.R. Inverted formin 2 regulates actin dynamics by antagonizing Rho/diaphanous-related formin signaling // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — 24. — 917-929. — doi: 10.1681/ASN.2012080834.
53. Brown E.J., Schlondorff J.S., Becker D.J., Tsukaguchi H., Tonna S.J., Uscinski A.L., Higgs H.N., Henderson J.M., Pollak M.R. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis // *Nat. Genet.* — 2010. — 42. — 72-76. — doi: 10.1038/ng.505.
54. Gee H.Y., Saisawat P., Ashraf S. et al. ARHGDI2 mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling // *J. Clin. Invest.* — 2013. — 123. — 3243-3253. — doi: 10.1172/JCI69134.
55. Gessler M., Poustka A., Cavenee W. et al. Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping // *Nature.* — 1990. — 343. — 774-778. — doi: 10.1038/343774a0.
56. McTaggart S.J., Algar E., Chow C.W. et al. Clinical spectrum of Denys-Drash and Frasier syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2001. — 16. — 335-339.
57. Zenker M., Aigner T., Wendler O. et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — 13. — 2625-2632. — doi: 10.1093/hmg/ddh284.
58. Pozzi A., Jarad G., Moeckel G.W. et al. Beta1 integrin expression by podocytes is required to maintain glomerular structural integrity // *Dev. Biol.* — 2008. — 316. — 288-301. — doi: 10.1016/j.ydbio.2008.01.022.
59. Hasselbacher K., Wiggins R.C., Matejas V. et al. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders // *Kidney Int.* — 2006. — 70. — 1008-1012. — doi: 10.1038/sj.ki.5001679.
60. Berkovic S.F., Dibbens L.M., Oshlack A. et al. Array-based gene discovery with three unrelated subjects shows SCARB2/LIMP-2 deficiency causes myoclonus epilepsy and glomerulosclerosis // *Am. J. Hum. Genet.* — 2008. — 82. — 673-684. — doi: 10.1016/j.ajhg.2007.12.019.
61. Settembre C., Fraldi A., Rubinsztein D.C., Ballabio A. Lysosomal storage diseases as disorders of autophagy // *Autophagy.* — 2008. — 4. — 113-114. — doi: 10.4161/auto.5227.
62. Lowik M.M., Hol F.A., Steenbergen E.J., Wetzels J.F., van den Heuvel L.P. Mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) mutation in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — 20. — 336-341. — doi: 10.1093/ndt/gfh546.
63. Diomedei-Camassei F., Di Giandomenico S. et al. COQ2 nephropathy: a newly described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — 18. — 2773-2780. — doi: 10.1681/ASN.2006080833.
64. Lopez L.C., Schuelke M., Quinzii C.M. et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations // *Am. J. Hum. Genet.* — 2006. — 79. — 1125-1129. — doi: 10.1086/510023.
65. Heeringa S.F., Chernin G., Chaki M. et al. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness // *J. Clin. Invest.* — 2011. — 121. — 2013-2024. — doi: 10.1172/JCI45693.
66. Beaudreuil S., Lorenzo H., Michele Elias M., Erika Nnang Obada E., Charpentier B., Durrbach A. Optimal management of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* — 2017. — 10. — 97-107. — doi: 10.2147/IJNRD.S126844.
67. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults // *Kidney Int. Suppl.* — 2012. — 2.
68. Troyanov S., Wall C.A., Miller J.A., Scholey J.W., Cattran D.C. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — 16(4). — 1061-1068. — doi: 10.1681/ASN.2004070593.
69. Niaudet P., Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1994. — 5(4). — 1049-1056.
70. Radhakrishnan J., Cattran D.C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines-application to the individual patient // *Kidney Int.* — 2012. — 82(8). — 840-856.
71. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S. et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A // *Nat. Med.* — 2008. — 14(9). — 931-938. — doi: 10.1038/nm/1857.
72. Okada T., Matsumoto H., Nagaoka Y. et al. Clinical evaluation of chronic nephrotoxicity of long-term cyclosporine A treatment in adult patients with steroid-dependent nephrotic syndrome // *Nephrology (Carlton).* — 2011. — 16(3). — 319-325.
73. Westhoff T.H., Schmidt S., Zidek W., Beige J., van der Giet M. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome // *Clin. Nephrol.* — 2006. — 65(6). — 393-400.
74. Ren H., Shen P., Li X., Pan X., Zhang W., Chen N. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial // *Am. J. Nephrol.* — 2013. — 37(1). — 84-90. — doi: 10.1159/000346256.
75. Ponticelli C., Edefonti A., Ghio L. et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1993. — 8(12). — 1326-1332.
76. Munyentwali H., Bouachi K., Audard V. et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease // *Kidney Int.* — 2013. — 83(3). — 511-516. doi: 10.1038/ki.2012.444.
77. Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A. et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group // *Kidney Int.* — 1999. — 56(6). — 2220-2226. — doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x.
78. Duncan N., Dhaygude A., Owen J. et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — 19(12). — 3062-3067. — doi: 10.1093/ndt/gfh536.

79. Gulati S., Pokhariyal S., Sharma R.K. et al. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — 16(10). — 2013-2017.
80. Fornoni A., Sageshima J., Wei C. et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis // *Sci. Transl. Med.* — 2011. — 3(85). — 85ra46. — doi: 10.1126/scitranslmed.3002231.
81. Joy M.S., Gipson D.S., Powell L. et al. Phase 1 trial of adalimumab in Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS): II. Report of the FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) study group // *Am. J. Kidney Dis.* — 2010. — 55(1). — 50-60. — doi: 10.1053/j.ajkd.2009.08.019.
82. Trachtman H., Fervenza F.C., Gipson D.S. et al. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF-beta antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Int.* — 2011. — 79(11). — 1236-1243. — doi: 10.1038/ki.2011.33.
83. Mittal T., Dedhia P., Roy-Chaudhury P. et al. Complete remission of posttransplantation recurrence of focal segmental glomerulosclerosis with the use of adrenocorticotrophic hormone gel: case report // *Transplant. Proc.* — 2015. — 47(7). — 2219-2222. — doi: 10.1016/j.transproceed.2015.07.013.
84. Fowler S.M., Kon V., Ma L., Richards W.O., Fogo A.B., Hunley T.E. Obesity-related focal and segmental glomerulosclerosis: normalization of proteinuria in an adolescent after bariatric surgery // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — 24(4). — 851-5. — doi: 10.1007/s00467-008-1024-6.
85. Lescure F.X., Flateau C., Pacanowski J., Brocheriou I., Rondeau E., Girard P.M., Ronco P., Pialoux G., Plaisier E. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — 27(6). — 2349-55. — doi: 10.1093/ndt/gfr676.

Получено 12.12.2017 ■

Мельник О.О.

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

#### Фокально-сегментарний гломерулосклероз: генетичний аналіз і цільова терапія

**Резюме.** При фокально-сегментарному гломерулосклерозі (ФСГС) відбувається початкове пошкодження подоцитів. Генетичні дослідження людини за останні кілька років показали, що ФСГС — це насамперед подоцитопатія з більш ніж 20 мутованими генами, що беруть участь у патогенезі даного захворювання. Нефрин (ген NPHS1) разом із подоцином (ген NPHS2) є основними білками щільної діафрагми подоцитів. Аутосомно-рецесивні мутації NPHS1 та NPHS2

пов'язані з більш тяжким станом пацієнтів, що проявляється ранньою протеїнурією і термінальною нирковою недостатністю, ніж аутосомно-домінуючі мутації INF2, TRPC6 і ACTN4. Для ініціального лікування ФСГС Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 р. рекомендує використовувати кортикостероїдну й імуносупресивну терапію.

**Ключові слова:** фокально-сегментарний гломерулосклероз; подоцити; мутації білків; лікування

O.O. Melnyk

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

#### Focal segmental glomerulosclerosis: genetic analysis and target therapy

**Abstract.** With focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is associated with initial damage of podocytes. Human genetic studies over the last few years have shown that FSGS is primarily a podocytopathia with more than 20 mutated genes involved in the pathogenesis of this disease. Nephtrin (NPHS1 gene) together with the podocin (NPHS2 gene) are the main proteins of podocytes slit diaphragm. Autosomal-recessive mutations of NPHS1, NPHS2 are associated with more severe condition of

patients, which is manifested by early proteinuria and end-stage renal disease compared with autosomal-dominant mutations of INF2, TRPC6 and ACTN4. For initial treatment of FSGS, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 recommends the use of corticosteroid and immunosuppressive therapy.

**Keywords:** focal segmental glomerulosclerosis; podocytes; protein mutations; treatment

## Американская диабетическая ассоциация Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете — 2018

### American Diabetes Association

#### Standards of Medical Care in Diabetes — 2018

Diabetes Care. — 2018 Jan. — 41(S. 1). — <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>.

## 2. Классификация и диагноз СД

### Классификация

СД можно разделить на следующие общие категории:

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

2. Диабет 2-го типа (прогрессирующее снижение секреции инсулина  $\beta$ -клетками, часто на фоне инсулинорезистентности).

3. Гестационный сахарный диабет (ГСД) (диабет, диагностируемый во втором или третьем триместре беременности, не предшествующий беременности или отсутствовавший до беременности).

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

### Критерии диагноза СД

— Глюкоза плазмы натощак (ГПН)  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л). Натощак определяется как отсутствие потребления пищи (отсутствие калорий) в течение как минимум 8 ч,

или

— 2-часовая глюкоза в плазме крови  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л) при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе. Тестирование должно быть выполнено, как описано Всемирной организацией здравоохранения, с использованием нагрузки глюкозой в эквиваленте 75 г глюкозы, растворенной в воде,

или

— HbA1c  $\geq 6,5$  % (48 ммоль/моль). Тест должен проводиться в лаборатории с использованием метода, сертифицированного и стандартизированного NGSP для контроля диабета и его осложнений,

## 2. Classification and diagnosis of diabetes

### Classification

Diabetes can be classified into the following general categories:

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

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

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

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

### Criteria for the diagnosis of diabetes

— FPG  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h,

or

— 2-h PG  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75-g anhydrous glucose dissolved in water,

or

— A1C  $\geq 6.5$  % (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay,

или

— у пациентов с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза при случайном определении глюкозы в плазме крови  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л);

Примечание: при отсутствии симптомов гипергликемии результаты должны быть подтверждены при повторном тестировании.

### Категории повышенного риска развития диабета (преддиабета) у бессимптомных пациентов

1. Тестирование должно быть предложено американцам с лишним весом (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> или  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup> у американских азиатов), взрослым, имеющим один или более из нижеперечисленных факторов риска:

— HbA1c  $\geq 5,7$  % (39 ммоль/моль), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или изолированный нарушенный уровень глюкозы натощак (ИГТ) при предыдущем тестировании;

— родственник первой степени с сахарным диабетом;

— раса высокого риска/этнической принадлежности (афроамериканец, латиноамериканец, коренной американец, американец азиатского происхождения, уроженец тихоокеанских островов);

— женщины, которые имели диагноз гестационного диабета;

— сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе;

— гипертензия ( $\geq 140/90$  мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов);

— уровень холестерина ЛПВП  $< 35$  мг/дл (0,90 ммоль/л) и/или уровень триглицеридов  $> 250$  мг/дл (2,82 ммоль/л);

— женщины с синдромом поликистозных яичников;

— низкая физическая активность;

— другие клинические состояния, связанные с резистентностью к инсулину (например, тяжелое ожирение, черный акантоз).

2. Всем пациентам начать тестирование в возрасте 45 лет.

3. Если результаты нормальные, тест следует повторять как минимум с 3-летним интервалом с рассмотрением возможности более частого тестирования в зависимости от полученных результатов и риск-статуса.

### HbA1c

#### Рекомендации

— Чтобы избежать ошибочного диагноза или пропущенного диагноза, тест на HbA1c должен проводиться с использованием метода, который сертифицирован NGSP и стандартизован для анализа контроля СД и осложнений (DCCT) (B).

— Отмечено несоответствие между измеренными уровнями HbA1c и уровнем глюкозы в плазме вследствие вероятного влияния на анализ HbA1c вариантов гемоглобина (т.е. гемоглобинопатий), важна интерпретация анализа HbA1c с учетом возможных влияний или использования других критериев гликемии для диагностики диабета (B).

— При увеличении обменного пула эритроцитов, например, при серповидноклеточной анемии, беременности (второй и третий триместры), гемодиализе, недавней

or

— in a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L).

Note: in the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.

### Criteria for testing for diabetes or prediabetes in asymptomatic adults

1. Testing should be considered in overweight or obese (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> or  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> in Asian Americans) adults who have one or more of the following risk factors:

— A1C  $\geq 5.7$  % (39 mmol/mol), IGT, or IFG on previous testing;

— first-degree relative with diabetes;

— high-risk race/ethnicity (e.g., African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander);

— women who were diagnosed with GDM;

— history of CVD;

— hypertension ( $\geq 140/90$  mm Hg or on therapy for hypertension);

— HDL cholesterol level  $< 35$  mg/dL (0.90 mmol/L) and/or a triglyceride level  $> 250$  mg/dL (2.82 mmol/L);

— women with polycystic ovary syndrome;

— physical inactivity;

— other clinical conditions associated with insulin resistance (e.g., severe obesity, acanthosis nigricans).

2. For all patients, testing should begin at age 45 years.

3. If results are normal, testing should be repeated at a minimum of 3-year intervals, with consideration of more frequent testing depending on initial results (e.g., those with prediabetes should be tested yearly) and risk status.

### A1C

#### Recommendations

— To avoid misdiagnosis or missed diagnosis, the A1C test should be performed using a method that is certified by the NGSP and standardized to the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) assay (B).

— Marked discordance between measured A1C and plasma glucose levels should raise the possibility of A1C assay interference due to hemoglobin variants (i.e., hemoglobinopathies) and consideration of using an assay without interference or plasma blood glucose criteria to diagnose diabetes (B).

— In conditions associated with increased red blood cell turnover, such as sickle cell disease, pregnancy (second and third trimesters), hemodialysis, recent blood loss or transfusion, or erythropoietin therapy, only plasma blood

кровопотере, переливании крови или терапии эритропоэтином для диагностики диабета следует использовать только критерии определения гликемии (B).

### **Категории повышенного риска развития сахарного диабета (преддиабета)**

#### *Рекомендации*

— Скрининг на преддиабет и риск будущего диабета с оценкой факторов риска следует рассматривать у бессимптомных взрослых (B).

— Тестирование на преддиабет и риск для будущего диабета у бессимптомных людей следует рассматривать у взрослых любого возраста, которые имеют избыточный вес или страдают ожирением (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> или  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup> у азиатских американцев) и у которых есть один или несколько дополнительных факторов риска развития диабета (B).

— Для всех людей тестирование следует начинать в возрасте 45 лет (B).

— Если результаты анализов нормальные, повторное тестирование, проведенное с минимальными интервалами в 3 года, является разумным (C).

— Для теста на преддиабет глюкоза в плазме натощак, 2-часовая глюкоза в плазме при 75-граммовой нагрузке в глюкозотолерантном тесте и HbA1c равноценны (B).

— У пациентов с преддиабетом выявляйте и при необходимости лечите другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (B).

— Тестирование на преддиабет следует рассматривать у детей и подростков, которые имеют избыточный вес или страдают ожирением (ИМС > 85-го перцентиля по возрасту и полу, весу на рост > 85-го перцентиля или весу > 120 % идеального от роста) и у которых есть дополнительные факторы риска развития СД (E).

### **Диабет 1-го типа**

#### *Рекомендации*

— Уровень глюкозы в плазме крови, а не HbA1c следует использовать для диагностики острого начала диабета 1-го типа у лиц с симптомами гипергликемии (E).

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

— Наличие двух или более аутоантител предсказывает клинический диабет и может служить показателем для вмешательства в условиях клинического исследования (B).

### **Диабет 2-го типа**

#### *Рекомендации*

— Скрининг диабета 2-го типа с оценкой риск-факторов или с помощью проверенных инструментов следует рассматривать у бессимптомных взрослых (B).

— Проведение теста для выявления сахарного диабета 2-го типа у бессимптомных людей следует считать целесообразным для взрослых любого возраста, имеющих избыточный вес или страдающих ожирением (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> или  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup> для американцев азиатского происхождения) и имеющих один или более из дополнительных факторов риска сахарного диабета (B).

glucose criteria should be used to diagnose diabetes (B).

### **Categories of increased risk for diabetes (prediabetes)**

#### *Recommendations*

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

— Testing for prediabetes and risk for future diabetes in asymptomatic people should be considered in adults of any age who are overweight or obese (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> or  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> in Asian Americans) and who have one or more additional risk factors for diabetes (B).

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

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

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

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

— Testing for prediabetes should be considered in children and adolescents who are overweight or obese (BMI > 85<sup>th</sup> percentile for age and sex, weight for height > 85<sup>th</sup> percentile, or weight > 120 % of ideal for height) and who have additional risk factors for diabetes (E).

### **Type 1 diabetes**

#### *Recommendations*

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

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

— Persistence of two or more autoantibodies predicts clinical diabetes and may serve as an indication for intervention in the setting of a clinical trial (B).

### **Type 2 diabetes**

#### *Recommendations*

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

— Testing for type 2 diabetes in asymptomatic people should be considered in adults of any age who are overweight or obese (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> or

— Для всех пациентов тестирование следует начать в возрасте 45 лет (B).

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

— Для выявления диабета 2-го типа использование ГПН, 2-часовой глюкозы плазмы крови в нагрузочном тесте с 75 г глюкозы и HbA1c является одинаково приемлемым (B).

— У пациентов с диабетом необходимы выявление и лечение других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (B).

— Необходимость проведения тестов для выявления диабета 2-го типа должна рассматриваться у детей и подростков, имеющих избыточную массу тела или ожирение (ИМС > 85-го перцентиля для возраста и пола, массы к росту > 85-го перцентиля или вес > 120 % от идеального роста), а также для тех, у кого имеются дополнительные риск-факторы развития диабета (E).

### **Гестационный сахарный диабет**

#### *Рекомендации*

— Обследуйте для выявления недиагностированного диабета при первом пренатальном визите пациенток, имеющих факторы риска, с использованием стандартных диагностических критериев (B).

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

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

— Женщины с ГСД в анамнезе должны проходить пожизненный скрининг для выявления развития диабета или преддиабета с периодичностью по крайней мере каждые 3 года (B).

— Женщины с ГСД в анамнезе и установленным преддиабетом должны соблюдать активный образ жизни или получать метформин для предупреждения развития сахарного диабета (A).

## **6. Целевые значения гликемии**

### **HbA1c-тестирование**

#### *Рекомендации*

— Проводите определение HbA1c не реже двух раз в год пациентам, у которых достигнуты цели лечения (и у тех, кто имеет стабильный контроль гликемии) (E).

— Проводите определение HbA1c ежеквартально у пациентов, чья терапия изменилась или у которых не достигнуты целевые значения гликемии (E).

— Использование выборочного определения HbA1c дает возможность более своевременного изменения лечения (E).

### **Целевые значения HbA1c**

#### *Рекомендации*

— Целесообразно достижение целевого HbA1c для большого количества небеременных взрослых < 7 % (53 ммоль/моль) (A).

— Могут рассматриваться более жесткие целевые значения HbA1c (например, < 6,5 % (48 ммоль/моль)) для отдель-

≥ 23 kg/m<sup>2</sup> in Asian Americans) and who have one or more additional risk factors for diabetes (B).

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

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

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

— In patients with diabetes, identify and treat other cardiovascular disease risk factors (B).

— Testing for type 2 diabetes should be considered in children and adolescents who are overweight or obese (BMI > 85<sup>th</sup> percentile for age and sex, weight for height > 85<sup>th</sup> percentile, or weight > 120 % of ideal for height) and who have additional risk factors for diabetes (E).

### **Gestational diabetes mellitus**

#### *Recommendations*

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

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

— Test women with gestational diabetes mellitus for persistent diabetes at 4–12 weeks postpartum, using the oral glucose tolerance test and clinically appropriate nonpregnancy diagnostic criteria (E).

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

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

## **6. Glycemic targets**

### **A1C testing**

#### *Recommendations*

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

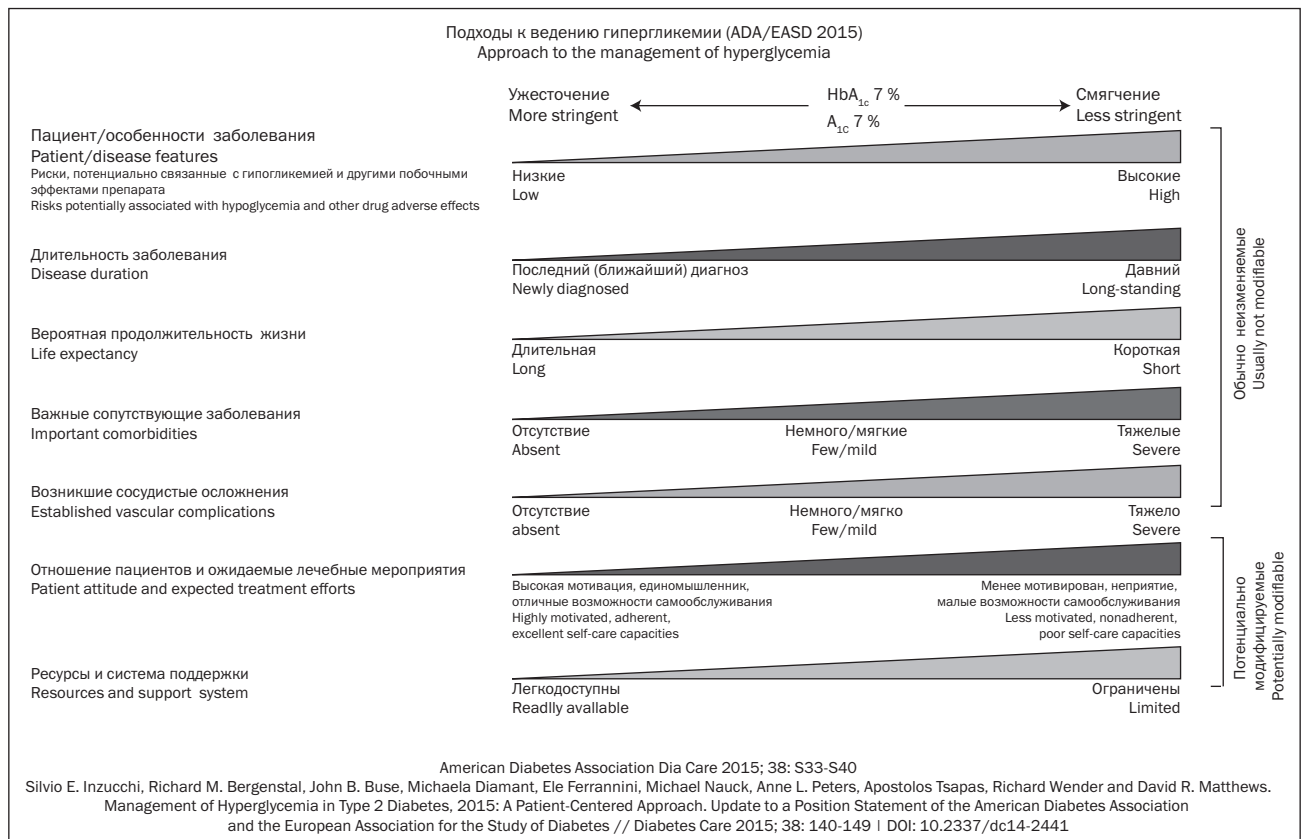
— Perform the A1C test quarterly in patients whose therapy has changed or who are not meeting glycemic goals (E).

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

### **A1C goals**

#### *Recommendations*

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



**Рисунок 6.1. Факторы болезни и характеристики пациента, используемые для определения оптимальных значений HbA1c. Характеристики и индикаторы, расположенные слева, отражают более интенсивные усилия по снижению уровня HbA1c; те, что справа, — менее строгие усилия. Адаптировано с разрешения Inzucchi и др. [72]**

**Figure 6.1. Depicted are patient and disease factors used to determine optimal A1C targets. Characteristics and predicaments toward the left justify more stringent efforts to lower A1C; those toward the right suggest less stringent efforts. Adapted with permission from Inzucchi et al. [72]**

**Таблица 6.2. Резюме рекомендаций по гликемии для небеременных взрослых с диабетом**

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

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

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

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

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

ных пациентов, если эти значения могут быть достигнуты без выраженной гипогликемии или других побочных эффектов лечения (т.е. полифармацевтики). К таким пациентам могут быть отнесены люди, имеющие малую длительность диабета, получающие лечение при СД 2-го типа только путем модификации стиля жизни или метформином, имеющие ожидаемую большую продолжительность жизни или не имеющие значимых сердечно-сосудистых заболеваний (С).

— Менее жесткие целевые значения HbA1c (например, < 8 % (64 ммоль/моль)) могут быть целесообразными для пациентов с тяжелой гипогликемией в анамнезе, ограниченной продолжительностью жизни, выраженными микрососудистыми или макрососудистыми осложнениями, наличием выраженных сопутствующих заболеваний, и для тех, кто давно страдает сахарным диабетом и у которых трудно достичь целевого значения гликемии, несмотря на самоконтроль диабета, соответствующий контроль глюкозы и эффективные дозы нескольких гипогликемических препаратов, включая инсулин (В).

## 8. Подходы к лечению гликемии

### Фармакологическая терапия сахарного диабета 2-го типа

#### Рекомендации

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

— Длительное применение метформина может быть связано с биохимическим дефицитом витамина В<sub>12</sub>, поэтому периодические измерения уровня витамина В<sub>12</sub> следует рассматривать у пациентов, получавших лечение метформином, особенно у лиц с анемией или периферической нейропатией (В).

— У пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и наличием выраженных симптомов и/или значительно повышенными уровнями глюкозы крови  $\geq 300$  мг/дл (16,7 ммоль/л) или уровнем HbA1c  $\geq 10$  % (86 ммоль/моль) рассмотрите вопрос о назначении инсулинотерапии (с дополнительными медикаментозными средствами или без них) (Е).

— Попробуйте начать двойную терапию у пациентов с недавно диагностированным диабетом 2-го типа, у которых HbA1c  $\geq 9$  % (75 ммоль/моль) (Е).

— Для пациентов без атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания: если монотерапия или двойная терапия не позволяет достигнуть или не поддерживает целевой уровень HbA1c в течение 3 месяцев, добавьте дополнительный антигипергликемический препарат с учетом специфики лекарства и пациента (табл. 8.1) (А).

— Для определения выбора фармакологических препаратов следует использовать подход, ориентированный на пациента. Исследования включают оценку его эффективности, риска гипогликемии, анамнез атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, влияние на вес, потенциальные побочные эффекты, почечные эффекты, метод доставки (пероральный или подкожный), стоимость и предпочтения пациента (Е).

— У пациентов с диабетом 2-го типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием антигипергликемическая терапия должна начинаться

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

— Less stringent A1C goals (such as < 8 % (64 mmol/mol)) may be appropriate for patients with a history of severe hypoglycemia, limited life expectancy, advanced microvascular or macrovascular complications, extensive comorbid conditions, or long-standing diabetes in whom the goal is difficult to achieve despite diabetes self-management education, appropriate glucose monitoring, and effective doses of multiple glucose-lowering agents including insulin (В).

## 8. Approaches to glycemic treatment

### Pharmacological therapy for type 2 diabetes

#### Recommendations

— Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacologic agent for the treatment of type 2 diabetes (А).

— Long-term use of metformin may be associated with biochemical vitamin В<sub>12</sub> deficiency, and periodic measurement of vitamin В<sub>12</sub> levels should be considered in metformin-treated patients, especially in those with anemia or peripheral neuropathy (В).

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

— Consider initiating dual therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes who have A1C  $\geq 9$  % (75 mmol/mol) (Е).

— In patients without atherosclerotic cardiovascular disease, if monotherapy or dual therapy does not achieve or maintain the A1C goal over 3 months, add an additional antihyperglycemic agent based on drug-specific and patient factors (table 8.1) (А).

— A patient-centered approach should be used to guide the choice of pharmacologic agents. Considerations include efficacy, hypoglycemia risk, history of atherosclerotic cardiovascular disease, impact on weight, potential side effects, renal effects, delivery method (oral versus subcutaneous), cost, and patient preferences (Е).

— In patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, anti-

с модификации образа жизни и назначения метформина, а затем, после изучения фармакологических и индивидуальных факторов пациента, следует включать препарат, доказавший свою эффективность для снижения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности (в настоящее время — эмпаглифлозин и лираглутид) (табл. 8.1) (A).

— У пациентов с диабетом 2-го типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием после изменения ими образа жизни и назначения лечения метформином антигипергликемический препарат canagliflozin (канаглифлозин) можно считать уменьшающим серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события на основе специфических для лекарств факторов и особенностей пациента (табл. 8.1) (C).

— Рекомендуются постоянная оценка режима лечения и его корректировка для учета особенностей пациента (табл. 8.1) и комплексности режима лечения (E).

hyperglycemic therapy should begin with lifestyle management and metformin and subsequently incorporate an agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and cardiovascular mortality (currently empagliflozin and liraglutide), after considering drug-specific and patient factors (table 8.1) (A)\*.

— In patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, after lifestyle management and metformin, the antihyperglycemic agent canagliflozin may be considered to reduce major adverse cardiovascular events, based on drug-specific and patient factors (table 8.1) (C)\*.

— Continuous reevaluation of the medication regimen and adjustment as needed to incorporate patient factors (table 8.1) and regimen complexity is recommended (E).

**Table 8.1. Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes**

	Efficacy	Hypoglycemia	Weight change	CV effects		Cost	Oral/SQ	Renal effects		Additional considerations
				ASCVD	CHF			Progression of DKD	Dosing/use considerations	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Metformin	High	No	Neutral (Potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	— Contraindicated with eGFR < 30	— Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) — Potential for B <sub>12</sub> deficiency
SGLT-2 Inhibitors	Intermediate	No	Loss	Benefit: canaglifloxin, empagliflozin	Benefit, canaglifloxin, empagliflozin	High	Oral	Benefit: canaglifloxin, empagliflozin	— Canaglifloxin: not recommended with eGFR < 45 — Dapagliflozin: not recommended with eGFR < 60; contraindicated with eGFR < 30 — Empagliflozin: contraindicated with eGFR < 30	— FDA Black Box: risk of amputation (canagliflozin) — Risk of bone fractures (canagliflozin) — DKA risk (all agents, rare in T2DM) — Genitourinary infections — Risk of volume depletion, hypotension — ↑ LDL cholesterol
GLP-1 RAs	High	No	Loss	Neutral: lixisenatide, exenatide extended release	Neutral	High	SQ	Benefit: liraglutide	— Exenatide: not indicated with eGFR < 30 — Lixisenatide: caution with eGFR < 30 — Increased risk of side effects in patients with renal impairment	— FDA Black Box: risk of thyroid C-cell tumors (liraglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide, extended release) — Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea)

Table 8.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
				Benefit: liraglutide						— Injection site reactions — Acute pancreatitis risk
DPP-4 Inhibitors	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential risk saxagliptin, alogliptin	High	Oral	Neutral	— Renal dose adjustment required; can be used in renal impairment	— Potential risk of acute pancreatitis — Joint pain
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential benefit: pioglitazone	Increased risk	Low	Oral	Neutral	— Not dose adjustment required — Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention	— FDA Black Box: congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) — Fluid retention (edema; heart failure) — Benefit in NASH — Risk of bone fractures — Bladder cancer (pioglitazone) — ↑ LDL cholesterol (rosiglitazone)
Sulfonylureas (2 <sup>nd</sup> generation)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	— Glyburide: not recommended — Glipizide & glimepiride initiate conservatively to avoid hypoglycemia	— FDA Special Warning on increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide)
Insulin	Human insulin	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ	Neutral	— Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response
	High						SQ	— Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs analogs		

— Для пациентов с диабетом 2-го типа, которые не достигают целевой гликемии, не следует откладывать интенсификацию лечения, включая рассмотрение терапии инсулином (B).

— Метформин следует продолжать в сочетании с другими препаратами, включая инсулин, если он не противопоказан и хорошо переносим.

— For patients with type 2 diabetes who are not achieving glycemic goals, drug intensification, including consideration of insulin therapy, should not be delayed (B).

— Metformin should be continued when used in combination with other agents, including insulin, if not contraindicated and if tolerated (A).

**9. Сердечно-сосудистые заболевания и управление рисками**

**Гипертензия/контроль артериального давления**

*Рекомендации*

**Скрининг и диагностика**

— Артериальное давление следует измерять при каждом регулярном клиническом визите. У пациентов с повышенным кровяным давлением (≥ 140/90 мм рт.ст.) оно

**9. Cardiovascular disease and risk management**

**Hypertension/blood pressure control**

*Recommendations*

**Screening and diagnosis**

— Blood pressure should be measured at every routine clinical visit. Patients found to have elevated blood pressure (≥ 140/90) should have

## Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes

**At diagnosis, initiate lifestyle management, set A1C target, and initiate pharmacologic therapy based on A1C:**

- A1C is less than 9 %, consider **Monotherapy**.
- A1C is greater than or equal to 9 %, consider **Dual Therapy**.
- A1C is greater than or equal to 10 %, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, consider **Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

### **Monotherapy** Lifestyle Management + Metformin

Initiate metformin therapy if no contraindications\* (See Table 8.1)

<b>A1C at target after 3 months of monotherapy?</b>	<b>Yes:</b>	- Monitor A1C every 3–6 months
	<b>No:</b>	- Assess medication-taking behavior - Consider Dual Therapy

### **Dual Therapy** Lifestyle Management + Metformin + Additional Agent

<b>ASCVD?</b>	<b>Yes:</b>	- Add agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and/or cardiovascular mortality (see recommendations with * on p. S75 and Table 8.1)
	<b>No:</b>	- Add second agent after consideration of drug-specific effects and patient factors (See Table 8.1)

<b>A1C at target after 3 months of dual therapy?</b>	<b>Yes:</b>	- Monitor A1C every 3–6 months
	<b>No:</b>	- Assess medication-taking behavior - Consider Triple Therapy

### **Triple Therapy** Lifestyle Management + Metformin + Two Additional Agents

Add third agent based on drug-specific effects and patient factors<sup>#</sup> (See Table 8.1)

<b>A1C at target after 3 months of triple therapy?</b>	<b>Yes:</b>	- Monitor A1C every 3–6 months
	<b>No:</b>	- Assess medication-taking behavior - Consider Combination Injectable Therapy (See Figure 8.2)

### **Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2)

*Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations*

должно быть подтверждено с использованием нескольких измерений, включая измерения в отдельный день, для диагностики гипертензии (B).

— Все пациенты с гипертензией и диабетом должны контролировать свое кровяное давление дома (амбулаторно) (B).

### Целевые значения давления

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

— Более низкие показатели систолического и диастолического целевого АД, такие как 130/80 мм рт.ст., могут быть рассмотрены для лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, если это достижение целевого АД не требует чрезмерных лечебных мероприятий (C).

— Для беременных с диабетом и предшествующей гипертензией, которые получают антигипертензивную терапию, целевые значения АД 120–160/80–105 мм рт.ст. могут быть предложены в интересах оптимизации долгосрочного здоровья матери и минимизации нарушений роста плода (E).

### Стратегии лечения

— У пациентов с артериальным давлением > 120/80 мм рт.ст. вмешательство в образ жизни заключается в потере веса при избыточном весе или ожирении, диетических подходах, в том числе снижении натрия и увеличении потребления калия, умеренном потреблении алкоголя и увеличении физической активности (B).

— Пациентам с подтвержденным офисным АД > 140/90 мм рт.ст. в дополнение к изменению образа жизни следует незамедлительно начинать и своевременно в последующем титровать фармакологическую терапию для достижения целевого артериального давления (A).

— Пациентам с подтвержденным офисным АД > 160/100 мм рт.ст. в дополнение к изменению образа жизни следует незамедлительно начинать и своевременно в последующем титровать фармакологическую терапию двумя препаратами или одним комбинированным препаратом, которые продемонстрировали снижение сердечно-сосудистых событий при наличии диабета (A).

— Лечение гипертензии должно включать в себя классы препаратов, продемонстрировавших способность к снижению сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, тиазидоподобные диуретики или блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда).

— Множественная лекарственная терапия, как правило, требуется для достижения целевого артериального давления. Однако комбинацию ингибиторов АПФ и БРА и комбинацию ИАПФ или БРА с прямыми ингибиторами ренина использовать не следует (A).

— Ингибиторы АПФ или БРА в максимально переносимой дозе показаны для лечения артериального давления, являются препаратами первой линии для лечения гипертензии у больных с сахарным диабетом и соотноше-

blood pressure confirmed using multiple readings, including measurements on a separate day, to diagnose hypertension (B).

— All hypertensive patients with diabetes should monitor their blood pressure at home (B).

### Treatment goals

— Most patients with diabetes and hypertension should be treated to a systolic blood pressure goal of < 140 mm Hg and a diastolic blood pressure goal of < 90 mm Hg (A).

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

— In pregnant patients with diabetes and pre-existing hypertension who are treated with antihypertensive therapy, blood pressure targets of 120–160/80–105 mm Hg are suggested in the interest of optimizing long-term maternal health and minimizing impaired fetal growth (E).

### Treatment strategies

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

— Patients with confirmed office-based blood pressure  $\geq$  140/90 mm Hg should, in addition to lifestyle therapy, have prompt initiation and timely titration of pharmacologic therapy to achieve blood pressure goals (A).

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

— Treatment for hypertension should include drug classes demonstrated to reduce cardiovascular events in patients with diabetes (ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, thiazide-like diuretics, or dihydropyridine calcium channel blockers) (A).

— Multiple-drug therapy is generally required to achieve blood pressure targets. However, combinations of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers and combinations of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers with direct renin inhibitors should not be used (A).

— An ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker, at the maximum tolerated dose indicated for blood pressure treatment, is the recommended first-line treatment for hypertension in patients

нием альбумина мочи к креатинину  $\geq 300$  мг/г креатинина (А) или 30–299 мг/г креатинина (Б). Если один класс препаратов не переносится, он должен быть заменен другим (В).

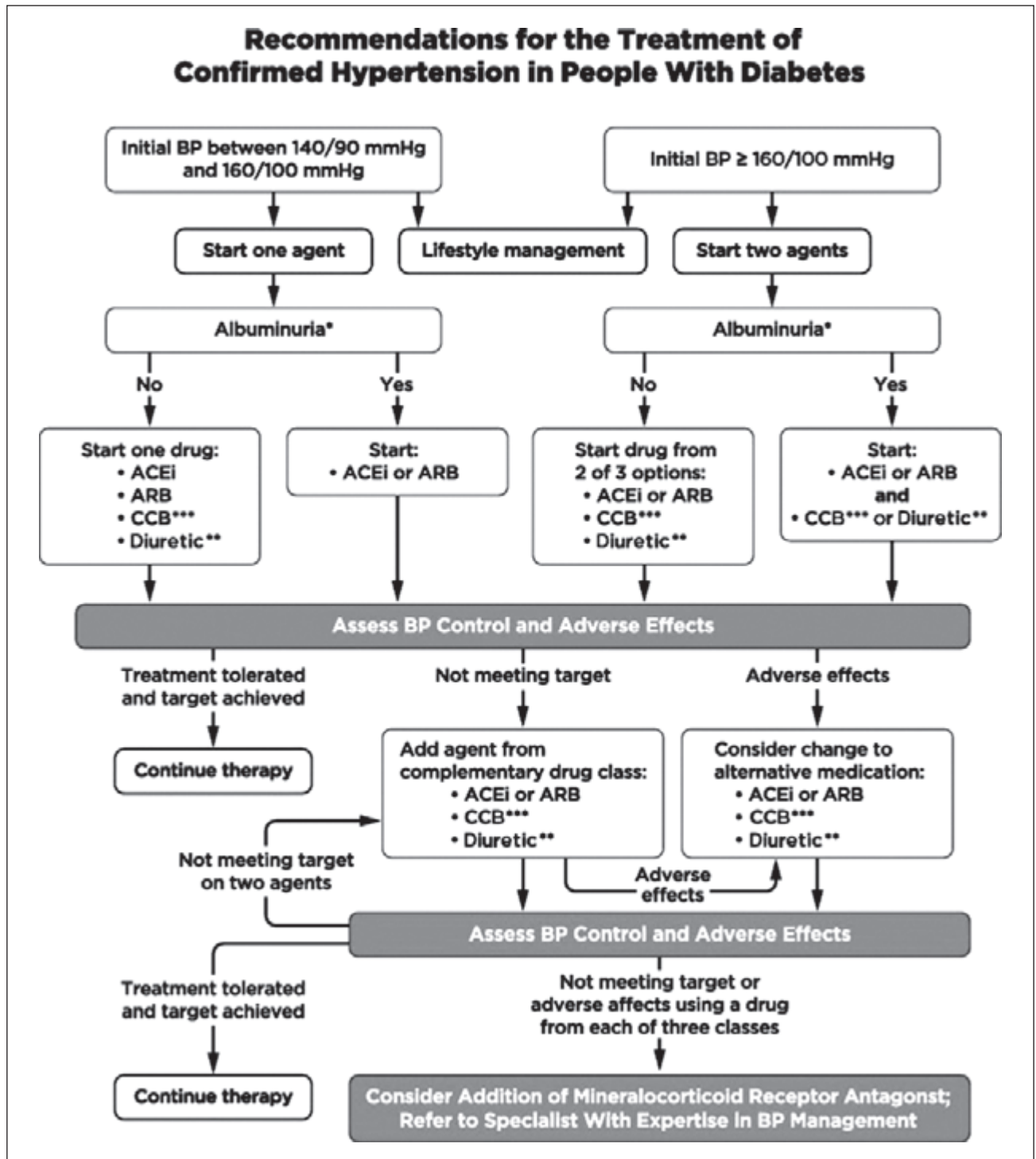
— У пациентов, которые получают лечение ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина или диуретиками, необходимо мониторировать уровень креатинина сыворотки или расчетную СКФ и сывороточный уровень калия по крайней мере ежегодно (В).

— Пациентам с гипертензией, которые не отвечают критериям целевого артериального давления при ис-

with diabetes and urinary albumin-to-creatinine ratio  $\geq 300$  mg/g creatinine A or 30–299 mg/g creatinine B. If one class is not tolerated, the other should be substituted (B).

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

— Patients with hypertension who are not meeting blood pressure targets on three classes of



пользовании трех классов антигипертензивных препаратов (включая диуретик), следует рассмотреть терапию антагонистом минералкортикоидных рецепторов (В).

### **Контроль липидов**

#### **Изменение образа жизни**

##### *Рекомендации*

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

— Интенсифицируйте изменение образа жизни и оптимизируйте гликемический контроль у пациентов с повышенными уровнями триглицеридов ( $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л)) и/или низким ХС ЛПВП ( $< 40$  мг/дл (1,0 ммоль/л)) для мужчин,  $< 50$  мг/дл (1,3 ммоль/л) для женщин) (С).

#### **Текущая терапия и мониторинг за липидной панелью**

##### *Рекомендации*

— У взрослых, не принимающих статины или другую липидоснижающую терапию, целесообразно исследовать липидный профиль, если это показано, при постановке диагноза диабета и каждые 5 лет в последующем, если возраст обследуемого до 40 лет, или чаще (Е).

— Исследуйте липидный профиль при назначении статинов или другой терапии, снижающей уровень липидов, через 4–12 недель после начала или изменения дозы и ежегодно после этого, поскольку это может помочь контролировать реакцию на терапию и оценить приверженность к ней (Е).

#### **Лечение статинами**

##### *Рекомендации*

— Для пациентов всех возрастов с диабетом и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием к терапии образа жизни следует добавить высокоинтенсивную статинотерапию (А).

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

— Пациентам с диабетом в возрасте 40–75 (А) и старше 75 лет (В) без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотрите возможность использования статинотерапии умеренной интенсивности в дополнение к изменению образа жизни.

— В клинической практике интенсивность терапии статинами регулируется на основе индивидуального ответа пациента на лекарственные средства (например, побочные эффекты, переносимость, уровни холестерина ЛПНП или процент снижения ЛПНП при терапии статинами). Для пациентов, которые не переносят предполагаемую интенсивность статина, следует использовать максимально допустимую дозу статинов (Е).

antihypertensive medications (including a diuretic) should be considered for mineralocorticoid receptor antagonist therapy (В).

### **Lipid management**

#### **Lifestyle Intervention**

##### *Recommendations*

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

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

#### **Ongoing therapy and monitoring with lipid panel**

##### *Recommendations*

— In adults not taking statins or other lipid-lowering therapy, it is reasonable to obtain a lipid profile at the time of diabetes diagnosis, at an initial medical evaluation, and every 5 years thereafter if under the age of 40 years, or more frequently if indicated (Е).

— Obtain a lipid profile at initiation of statins or other lipid-lowering therapy, 4–12 weeks after initiation or a change in dose, and annually thereafter as it may help to monitor the response to therapy and inform adherence (Е).

#### **Statin treatment**

##### *Recommendations*

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

— For patients with diabetes aged  $< 40$  years with additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, the patient and provider should consider using moderate-intensity statin in addition to lifestyle therapy (С).

— For patients with diabetes aged 40–75 years (А) and  $> 75$  years (В) without atherosclerotic cardiovascular disease, use moderate-intensity statin in addition to lifestyle therapy.

— In clinical practice, providers may need to adjust the intensity of statin therapy based on individual patient response to medication (e.g., side effects, tolerability, LDL cholesterol levels, or percent LDL reduction on statin therapy). For patients who do not tolerate the intended intensity of statin, the maximally tolerated statin dose should be used (Е).

— Для пациентов с диабетом и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, если холестерин ЛПНП составляет  $\geq 70$  мг/дл при максимально допустимой дозе статинов, рассмотрите возможность добавления дополнительной ЛПНП-снижающей терапии (такой как эзетимиб или ингибитор PCSK9) после оценки потенциала дальнейшего снижения риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, побочных эффектов, специфичных для лекарств, и предпочтения пациентов. Эзетимиб может быть предпочтительным из-за более низкой стоимости (A).

— Лечение статинами противопоказано при беременности (B).

— У пациентов с уровнем триглицеридов натощак  $\geq 500$  мг/дл (5,7 ммоль/л) оцените вторичные причины гипертриглицеридемии и рассмотрите медицинскую терапию для снижения риска панкреатита (C).

— Комбинированная терапия (статины/фибрат), как было показано, не улучшает результаты атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и, как правило, не рекомендуется (A).

— Комбинированная терапия (статины/ниацин) не оказывает дополнительного позитивного сердечно-сосудистого эффекта в сравнении с терапией статинами, может увеличить риск развития инсульта с дополнительными побочными эффектами и, как правило, не рекомендуется (A).

### Антитромбоцитарные препараты

#### Рекомендации

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

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

— Двойная антитромбоцитарная терапия (низкая доза аспирина и ингибитор P2Y12) является целесообразной в течение года после острого коронарного синдрома (A) и может иметь преимущества после этого периода (B).

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

### Коронарная болезнь сердца

#### Рекомендации

#### Скрининг

— У бессимптомных пациентов рутинный скрининг для выявления ишемической болезни сердца не рекомендуется, так как он не улучшает результаты лечения при

— For patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease, if LDL cholesterol is  $\geq 70$  mg/dL on maximally tolerated statin dose, consider adding additional LDL-lowering therapy (such as ezetimibe or PCSK9 inhibitor) after evaluating the potential for further atherosclerotic cardiovascular disease risk reduction, drug-specific adverse effects, and patient preferences. Ezetimibe may be preferred due to lower cost (A).

— Statin therapy is contraindicated in pregnancy (B).

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

— Combination therapy (statin/fibrate) has not been shown to improve atherosclerotic cardiovascular disease outcomes and is generally not recommended (A).

— Combination therapy (statin/niacin) has not been shown to provide additional cardiovascular benefit above statin therapy alone, may increase the risk of stroke with additional side effects, and is generally not recommended (A).

### Antiplatelet agents

#### Recommendations

— Use aspirin therapy (75–162 mg/day) as a secondary prevention strategy in those with diabetes and a history of atherosclerotic cardiovascular disease (A).

— For patients with atherosclerotic cardiovascular disease and documented aspirin allergy, clopidogrel (75 mg/day) should be used (B).

— Dual antiplatelet therapy (with low-dose aspirin and a P2Y12 inhibitor) is reasonable for a year after an acute coronary syndrome A and may have benefits beyond this period (B).

— Aspirin therapy (75–162 mg/day) may be considered as a primary prevention strategy in those with type 1 or type 2 diabetes who are at increased cardiovascular risk. This includes most men and women with diabetes aged  $\geq 50$  years who have at least one additional major risk factor (family history of premature atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia, smoking, or albuminuria) and are not at increased risk of bleeding (C).

### Coronary heart disease

#### Recommendations

#### Screening

— In asymptomatic patients, routine screening for coronary artery disease is not recommended as it does not improve outcomes as long as atherosclerotic cardiovascular disease risk factors are treated (A).

условии проводимой терапии факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (А).

— Рассматривайте необходимость исследований при болезни коронарных артерий при наличии любого из следующих признаков: атипичные кардиальные симптомы (например, необъяснимая одышка, дискомфорт в грудной клетке); признаки или симптомы, связанные с сосудистыми болезнями, в том числе сонных артерий; транзиторные ишемические атаки; инсульты; перемежающаяся хромота или болезни периферических артерий; изменения на ЭКГ (например, Q-зубцов) (Е).

### Лечение

— У пациентов с известным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием рассмотрите применение ингибитора АПФ или терапии БРА с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых событий (В).

— У пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда прием  $\beta$ -блокаторов следует продолжать в течение не менее 2 лет после перенесенного события (В).

— Метформин может быть использован у пациентов с СД 2-го типа и стабильной сердечной недостаточностью (ХСН), если расчетная СКФ > 30 мл/мин, однако его назначения следует избегать у нестабильных или госпитализированных больных с ХСН (В).

— У пациентов с диабетом 2-го типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием антигипергликемическая терапия должна начинаться с управления образом жизни и метформина, а затем включать препарат, доказавший свою эффективность для снижения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности (в настоящее время — эмпаглифлозин и лираглутид), после анализа его лекарственных свойств и факторов пациента (табл. 8.1) (А).

— У пациентов с диабетом 2-го типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием после модификации образа жизни и назначения метформина антигипергликемический препарат канаглифлозин (канаглифлозин) можно рассматривать для уменьшения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с учетом специфических для лекарства свойств и факторов пациента (табл. 8.1) (С).

## 10. Микроваскулярные осложнения и уход за ногами

### Диабетическая болезнь почек

#### Рекомендации

#### Скрининг

— По крайней мере раз в год выполняйте анализ экскреции альбумина с мочой (например, соотношение альбумин/креатинин мочи) и проводите расчет скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диабетом 1-го типа длительностью  $\geq 5$  лет и у всех больных диабетом 2-го типа, а также у пациентов с сопутствующей гипертензией (В).

#### Лечение

— Оптимизируйте контроль глюкозы для снижения риска прогрессирования диабетической болезни почек (А).

— Consider investigations for coronary artery disease in the presence of any of the following: atypical cardiac symptoms (e.g., unexplained dyspnea, chest discomfort); signs or symptoms of associated vascular disease including carotid bruits, transient ischemic attack, stroke, claudication, or peripheral arterial disease; or electrocardiogram abnormalities (e.g., Q waves) (E).

### Treatment

— In patients with known atherosclerotic cardiovascular disease, consider ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker therapy to reduce the risk of cardiovascular events (B).

— In patients with prior myocardial infarction,  $\beta$ -blockers should be continued for at least 2 years after the event (B).

— In patients with type 2 diabetes with stable congestive heart failure, metformin may be used if estimated glomerular filtration rate remains > 30 mL/min but should be avoided in unstable or hospitalized patients with congestive heart failure (B).

— In patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, anti-hyperglycemic therapy should begin with lifestyle management and metformin and subsequently incorporate an agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and cardiovascular mortality (currently empagliflozin and liraglutide), after considering drug-specific and patient factors (table 8.1) (A).

— In patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, after lifestyle management and metformin, the antihyperglycemic agent canagliflozin may be considered to reduce major adverse cardiovascular events, based on drug-specific and patient factors (table 8.1) (C).

## 10. Microvascular complications and foot care

### Diabetic kidney disease

#### Recommendations

#### Screening

— At least once a year, assess urinary albumin (e.g., spot urinary albumin-to-creatinine ratio) and estimated glomerular filtration rate in patients with type 1 diabetes with duration of  $\geq 5$  years, in all patients with type 2 diabetes, and in all patients with comorbid hypertension (B).

#### Treatment

— Optimize glucose control to reduce the risk or slow the progression of diabetic kidney disease (A).

— Optimize blood pressure control to reduce the risk or slow the progression of diabetic kidney disease (A).

— Оптимизируйте контроль АД для снижения риска или замедления прогрессирования диабетической болезни почек (А).

— Для людей с додиализной диабетической болезнью почек диетическое потребление белка должно составлять 0,8 г/кг массы тела в день (рекомендуемая суточная доза). У пациентов, находящихся на диализе, должны рассматриваться более высокие уровни потребления диетического белка (А).

— Ингибиторы АПФ или БРА рекомендуются для лечения небеременных пациентов с диабетом и умеренно повышенной альбуминурией (30–299 мг/24 ч) (В) и настоятельно рекомендуются для пациентов, имеющих уровень экскреции альбумина с мочой  $\geq 300$  мг/24 ч или расчетную СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (А).

— При использовании ингибиторов АПФ, БРА или диуретиков следует периодически контролировать уровень креатинина и калия сыворотки крови для установления повышения креатинина или изменения концентрации калия (В).

— Для оценки ответа на лечение и прогрессирования диабетической болезни почек целесообразен постоян-

— For people with nondialysis-dependent diabetic kidney disease, dietary protein intake should be 0.8 g/kg body weight per day (the recommended daily allowance). For patients on dialysis, higher levels of dietary protein intake should be considered (А).

— In nonpregnant patients with diabetes and hypertension, either an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is recommended for those with modestly elevated urinary albumin excretion (30–299 mg/day) (В) and is strongly recommended for those with urinary albumin excretion  $\geq 300$  mg/day and/or estimated glomerular filtration rate  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (А).

— Periodically monitor serum creatinine and potassium levels for the development of increased creatinine or changes in potassium when ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, or diuretics are used (В).

— Continued monitoring of urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with albuminuria treated with an ACE inhibitor or an angiotensin re-

**Таблица 10.1. Стадии ХБП и соответствующая направленность лечения, связанного с почками, ADA 2018**

Стадии ХБП				Фокус лечения, связанного с почками		
Стадия	рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Доказательства повреждения почек	Диагностика причины повреждения почек	Оценка и лечение факторов риска развития ХБП	Оценка и лечение осложнений ХБП	Подготовка для заместительной почечной терапии
Никаких клинических доказательств ХБП	$\geq 60$	–				
1-я	$\geq 90$	+	✓	✓		
2-я	60–89	+	✓	✓		
3-я	30–59	±	✓	✓	✓	
4-я	15–29	±		✓	✓	✓
5-я	$< 15$	±			✓	✓

**Table 10.1. CKD stages and corresponding focus of kidney related care**

CKD stages				Focus of kidney related care		
Stage	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Evidence of kidney damage	Diagnose cause of kidney injury	Evaluate and treat risk factors for CKD progression	Evaluate and treat CKD complications	Prepare for renal replacement therapy
No clinical evidence of CKD	$\geq 60$	–				
1 <sup>st</sup>	$\geq 90$	+	✓	✓		
2 <sup>nd</sup>	60–89	+	✓	✓		
3 <sup>rd</sup>	30–59	±	✓	✓	✓	
4 <sup>th</sup>	15–29	±		✓	✓	✓
5 <sup>th</sup>	$< 15$	±			✓	✓

**Таблица 10.2. Отдельные осложнения ХБП**

Осложнение	Медицинская и лабораторная оценка
Повышенное кровяное давление	Кровяное давление, вес
Объемная перегрузка	Анамнез, физический осмотр, вес
Электролитные аномалии	Электролиты сыворотки
Метаболический ацидоз	Электролиты сыворотки
Анемия	Гемоглобин: оценка статуса железа, если необходимо
Метаболическая болезнь костей	Сывороточный кальций, фосфор, ПТГ, витамин 25(OH)D

**Table 10.2. Selected complications of CKD**

Complication	Medical and laboratory evaluation
Elevated blood pressure	Blood pressure, weight
Volume overload	History, physical examination, weight
Electrolyte abnormalities	Serum electrolytes
Metabolic acidosis	Serum electrolytes
Anemia	Hemoglobin; iron testing if indicated
Metabolic bone disease	Serum calcium, phosphate, PTH, vitamin 25(OH)D

ный мониторинг соотношения альбумин/креатинин у пациентов с альбуминурией, получающих лечение ингибитором АПФ или БРА (E).

— ИАПФ или БРА не рекомендуются для первичной профилактики диабетической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом, которые имеют нормальное артериальное давление, нормальное соотношение альбумин/креатинин (< 30 мг/г) и нормальную скорость клубочковой фильтрации (B).

— Когда скорость клубочковой фильтрации составляет < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, оценивайте и управляйте возможными осложнениями ХБП (E).

— Пациенты должны быть направлены для оценки необходимости начала почечной заместительной терапии, если у них расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (A).

— Незамедлительно обращайтесь к врачу, имеющему опыт в лечении заболеваний почек, при неопределенности в этиологии заболевания почек, появлении сложных вопросов ведения таких пациентов или быстро прогрессирующей болезни почек (B).

## 12. Дети и подростки

### Гликемический контроль

#### Рекомендация

— Целевой уровень HbA1c < 7,5 % (58 ммоль/л) рекомендуется для детей всех возрастных групп (E).

### Коррекция сердечно-сосудистых факторов риска

#### Гипертензия

#### Рекомендации

#### Скрининг

— Артериальное давление следует измерять при каждом очередном визите. Дети с установленным высо-

ceptor blocker is reasonable to assess the response to treatment and progression of diabetic kidney disease (E).

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

— When estimated glomerular filtration rate is < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, evaluate and manage potential complications of chronic kidney disease (E).

— Patients should be referred for evaluation for renal replacement treatment if they have estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (A).

— Promptly refer to a physician experienced in the care of kidney disease for uncertainty about the etiology of kidney disease, difficult management issues, and rapidly progressing kidney disease (B).

## 12. Children and adolescents

### Glycemic Control

#### Recommendation

— An A1C goal of < 7.5 % (58 mmol/mol) is recommended across all pediatric age-groups (E).

### Management of cardiovascular risk factors

#### Hypertension

#### Recommendations

#### Screening

— Blood pressure should be measured at each routine visit. Children found to have high-normal

ким нормальным артериальным давлением (САД или ДАД  $\geq 90$ -го перцентиля по возрасту, полу и росту) или гипертензией (САД или ДАД  $\geq 95$ -го перцентиля по возрасту, полу и росту) должны получить подтверждение этих значений артериального давления в течение трех отдельных дней (В).

#### Лечение

— Начальное лечение высокого нормального артериального давления (САД или ДАД постоянно  $\geq 90$ -го перцентиля для данного возраста, пола и роста) включает в себя диетические мероприятия и физические упражнения, направленные на контроль массы тела и увеличение физической активности, если это необходимо. Если целевое артериальное давление не достигнуто в течение 3–6 месяцев после таких изменений в образе жизни, должно быть рассмотрено назначение медикаментозного лечения (Е).

— В дополнение к модификации стиля жизни необходимость медикаментозного лечения гипертензии (САД или ДАД постоянно  $\geq 95$ -го перцентиля для данного возраста, пола и роста) следует рассматривать, как только гипертензия подтверждена (Е).

— Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина могут рассматриваться для лечения повышенного ( $> 30$  мг/г) соотношения альбумин/креатинин (В) и гипертензии (Е) у детей и подростков после репродуктивного консультирования и внедрения эффективного контроля над рождаемостью из-за потенциальных тератогенных эффектов обоих классов препаратов (Е).

— Цель лечения заключается в достижении артериального давления  $< 90$ -го перцентиля по возрасту, полу и росту (Е).

#### Дислипидемия

##### Рекомендации

##### Тестирование

— Исследуйте тощаковый липидный профиль у детей в возрасте  $\geq 10$  лет после постановки диагноза нормализации гликемии. Если он не на уровне нормы, повторите липидный профиль натощак (Е).

— Если липиды отличаются от нормы, целесообразно проводить ежегодный мониторинг их значений. Если значения холестерина ЛПНП в пределах уровней принимаемого риска ( $< 100$  мг/дл (2,6 ммоль/л)), липидный профиль целесообразно повторять каждые 5 лет (Е).

#### Лечение

— Начальная терапия должна состоять из оптимизации контроля гликемии и применения 2-го шага диеты Американской ассоциации сердца (АНА), направленной на уменьшение количества насыщенных жиров в рационе (В).

— Назначение статина целесообразно после 10-летнего возраста тем пациентам, которые, применяя диету и изменив образ жизни, имеют уровень холестерина ЛПНП  $> 160$  мг/дл (4,1 ммоль/л) или  $> 130$  мг/дл (3,4 ммоль/л) и один или более рисков сердечно-сосудистых заболеваний, после репродуктивного консультиро-

blood pressure (systolic blood pressure or diastolic blood pressure  $\geq 90^{\text{th}}$  percentile for age, sex, and height) or hypertension (systolic blood pressure or diastolic blood pressure  $\geq 95^{\text{th}}$  percentile for age, sex, and height) should have blood pressure confirmed on 3 separate days (B).

#### Treatment

— Initial treatment of high-normal blood pressure (systolic blood pressure or diastolic blood pressure consistently  $\geq 90^{\text{th}}$  percentile for age, sex, and height) includes dietary modification and increased exercise, if appropriate, aimed at weight control. If target blood pressure is not reached with 3–6 months of initiating lifestyle intervention, pharmacological treatment should be considered (E).

— In addition to lifestyle modification, pharmacological treatment of hypertension (systolic blood pressure or diastolic blood pressure consistently  $\geq 95^{\text{th}}$  percentile for age, sex, and height) should be considered as soon as hypertension is confirmed (E).

— ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers may be considered for the treatment of elevated ( $> 30$  mg/g) urinary albumin-to-creatinine ratio (B) and hypertension (E) in children and adolescents, following reproductive counseling and implementation of effective birth control due to the potential teratogenic effects of both drug classes (E).

— The goal of treatment is blood pressure consistently  $< 90^{\text{th}}$  percentile for age, sex, and height (E).

#### Dyslipidemia

##### Recommendations

##### Testing

— Obtain a fasting lipid profile in children  $\geq 10$  years of age soon after the diagnosis (after glucose control has been established). If abnormal, repeat lipid profile after fasting (E).

— If lipids are abnormal, annual monitoring is reasonable. If LDL cholesterol values are within the accepted risk level ( $< 100$  mg/dL (2.6 mmol/L)), a lipid profile repeated every 5 years is reasonable (E).

#### Treatment

— Initial therapy should consist of optimizing glucose control and medical nutrition therapy using a Step 2 American Heart Association diet to decrease the amount of saturated fat in the diet (B).

— After the age of 10 years, addition of a statin is suggested in patients who, despite medical nutrition therapy and lifestyle changes, continue to have LDL cholesterol  $> 160$  mg/dL (4.1 mmol/L) or LDL cholesterol  $> 130$  mg/dL (3.4 mmol/L) and one or more cardiovascular disease risk factors,

вания и внедрения эффективного контроля над рождаемостью из-за потенциальных тератогенных эффектов статинов (B).

— Цель терапии состоит в достижении значения холестерина ЛПНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (E).

### **Микрососудистые осложнения**

#### **Нефропатия**

#### *Рекомендации*

#### **Скрининг**

— Ежегодный скрининг альбуминурии со случайным выборочным анализом мочи для определения соотношения альбумин/креатинин должен проводиться в период полового созревания, или в возрасте  $\geq 10$  лет, или ранее при длительности заболевания диабетом более 5 лет (B).

#### **Лечение**

— При постоянно повышенном соотношении альбумин/креатинин ( $> 30$  мг/г), задокументированном по меньшей мере в двух из трех образцов мочи, следует рассмотреть лечение ингибитором АПФ или БРА и титровать дозу для поддержания артериального давления в пределах нормы, соответствующей возрасту. Образцы мочи должны быть получены в течение 6-месячного интервала после попыток улучшить гликемический контроль и нормализовать артериальное давление (B). ■

following reproductive counseling and implementation of effective birth control due to the potential teratogenic effects of statins (B).

— The goal of therapy is an LDL cholesterol value < 100 mg/dL (2.6 mmol/L) (E).

### **Microvascular Complications**

#### **Nephropathy**

#### *Recommendations*

#### **Screening**

— Annual screening for albuminuria with a random spot urine sample for albumin-to-creatinine ratio should be performed at puberty or at age  $\geq 10$  years, whichever is earlier, once the child has had diabetes for 5 years (B).

#### **Treatment**

— When persistently elevated urinary albumin-to-creatinine ratio ( $> 30$  mg/g) is documented with at least two of three urine samples, treatment with an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker may be considered and the dose titrated to maintain blood pressure within the age-appropriate normal range. The urine samples should be obtained over a 6-month interval following efforts to improve glycemic control and normalize blood pressure (B). ■

**Перевод: проф. Д. Иванов, к.м.н. М. Иванова**  
**Научный консультант: д.м.н. Л. Соколова** ■

Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al.

## Рекомендації

**щодо профілактики, виявлення, оцінки високого кров'яного тиску в дорослих та управління ним: доповідь Американського коледжу кардіологів/Американської асоціації серця. Робоча група керівних напрямків клінічної практики // J. Am. Coll. Cardiol. — 2017. — 13 листопада**

<http://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2017/11/09/11/41/2017-guideline-for-high-blood-pressure-in-adults>

Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al.

**ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Clinical Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2017. — Nov 13**

<http://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2017/11/09/11/41/2017-guideline-for-high-blood-pressure-in-adults>

Нижче наведені основні моменти, які слід пам'ятати з Настанов 2017, щодо запобігання, виявлення, оцінки високого кров'яного тиску в дорослих та управління ним.

### Частина 1. Загальний підхід, скринінг та подальші дії

Настанови 2017 року — це оновлення «Сьомого звіту об'єднаного національного комітету із запобігання, виявлення, оцінки та лікування високого кров'яного тиску» (JNC 7), опублікованого у 2003 році. Настанови 2017 року є комплексним керівництвом, що включає нову інформацію з досліджень щодо пов'язаного з артеріальним тиском (АТ) ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), амбулаторного моніторингу АТ (АМАТ), домашнього моніторингу АТ (ДМАТ), граничних показників АТ для ініціювання антигіпертензивної терапії, цілей лікування АТ, стратегій покращення лікування та контролю рівня гіпертензії, а також з інших важливих питань.

Дуже важливо, щоб медичні працівники дотримувалися стандартів точного вимірювання АТ. АТ слід класифікувати як нормальний, підвищений або 1-шу чи 2-гу стадії гіпертензії для запобігання високому АТ та лікування його.

The following are key points to remember from the 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults:

### Part 1: General Approach, Screening, and Follow-up

The 2017 guideline is an update of the “Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure” (JNC 7), published in 2003. The 2017 guideline is a comprehensive guideline incorporating new information from studies regarding blood pressure (BP)-related risk of cardiovascular disease (CVD), ambulatory BP monitoring (ABPM), home BP monitoring (HBPM), BP thresholds to initiate antihypertensive drug treatment, BP goals of treatment, strategies to improve hypertension treatment and control, and various other important issues.

It is critical that health care providers follow the standards for accurate BP measurement. BP should

Нормальний АТ визначається як < 120/< 80 мм рт.ст.; підвищений АТ — 120–129/< 80 мм рт.ст.; 1-й ступінь гіпертензії становить 130–139 або 80–89 мм рт.ст., а 2-й ступінь гіпертензії —  $\geq 140$  або  $\geq 90$  мм рт.ст. Перед встановленням гіпертензії людині важливо використовувати середнє значення на основі  $\geq 2$  показників, отриманих  $\geq 2$  рази для оцінки індивідуального рівня АТ. Для підтвердження діагнозу гіпертензії та титрування антигіпертензивних препаратів, рекомендується використання позаофісного та самостійного вимірювання АТ у поєднанні з клінічним втручанням та віддаленим (теле-) консультуванням. Рівні АТ, що відповідають застосованим методам вимірювання, становлять: офіс/клініка — 140/90 мм рт.ст., домашній моніторинг АТ — 135/85 мм рт.ст., денний АМАТ — 135/85 мм рт.ст., нічний АМАТ — 120/70 мм рт.ст. та цілодобовий АМАТ — 130/80 мм рт.ст. У дорослих із нелікованим систолічним АТ (САТ)  $> 130$  мм рт.ст., але  $< 160$  мм рт.ст. або діастолічним АТ (ДАТ)  $> 80$  мм рт.ст., але  $< 100$  мм рт.ст. доцільно провести скринінг на наявність «гіпертензії білого халата», використовуючи денний АМАТ або ДМАТ перед встановленням діагнозу гіпертензії. У дорослих з підвищеним офісним АТ (120–129/< 80 мм рт.ст.), але таким, що не відповідає критеріям гіпертензії, доцільним є обстеження для виявлення прихованої гіпертензії за допомогою АМАТ або ДМАТ.

Для 45-річного дорослого без гіпертензії 40-річний ризик розвитку гіпертензії становить 93 % для афроамериканців, 92 % — для латиноамериканців, 86 % — для білих та 84 % — для дорослих китайців. У 2010 році гіпертензія була провідною причиною смерті та коригування років життя в усьому світі, а також була переважною причиною (несприятливих) подій у жінок та афроамериканців порівняно з білими. Часто не помічають, що ризик серцево-судинних захворювань збільшується в логарифмічно-лінійній закономірності від рівнів САТ  $< 115$  мм рт.ст. до  $> 180$  мм рт.ст. та від рівнів ДАТ  $< 75$  мм рт.ст. до  $> 105$  мм рт.ст. Кожне збільшення САТ на 20 мм рт.ст. або ДАТ на 10 мм рт.ст. пов'язане з подвоєнням ризику смерті від інсульту, хвороби серця або інших судинних захворювань. В осіб віком  $\geq 30$  років високий рівень САТ та ДАТ пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, стенокардії, інфаркту міокарда (ІМ), серцевої недостатності (СН), інсульту, захворювань периферичних артерій та аневризми черевної аорти. САТ послідовно асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань після адаптації до САТ або в межах його стадій; такої залежності немає для ДАТ.

Важливо проводити моніторинг та контроль інших факторів ризику серцево-судинних захворювань у дорослих з гіпертензією: куріння, діабет, дисліпідемія, надмірна вага, низький фітнес-рівень, нездорова дієта, психосоціальні стреси та апное сну. Базове тестування на первинну гіпертензію включає вміст глюкози в крові натще, загальний аналіз крові, ліпіди, основну метаболічну панель, тиреотропний гормон, аналіз сечі, електрокардіограму з (необов'язковою) ехокардіограмою, сечову кислоту та співвідношення альбуміну/креатиніну сечі.

Скринінг вторинних причин гіпертензії необхідний при нововиниклій або неконтрольованій гіпертензії в до-

be categorized as normal, elevated, or stages 1 or 2 hypertension to prevent and treat high BP. Normal BP is defined as  $< 120/< 80$  mm Hg; elevated BP 120–129/< 80 mm Hg; hypertension stage 1 is 130–139 or 80–89 mm Hg, and hypertension stage 2 is  $\geq 140$  or  $\geq 90$  mm Hg. Prior to labeling a person with hypertension, it is important to use an average based on  $\geq 2$  readings obtained on  $\geq 2$  occasions to estimate the individual's level of BP. Out-of-office and self-monitoring of BP measurements are recommended to confirm the diagnosis of hypertension and for titration of BP-lowering medication, in conjunction with clinical interventions and telehealth counseling. Corresponding BPs based on site/methods are: office/clinic 140/90, HBPM 135/85, daytime ABPM 135/85, night-time ABPM 120/70, and 24-hour ABPM 130/80 mm Hg. In adults with an untreated systolic BP (SBP)  $> 130$  but  $< 160$  mm Hg or diastolic BP (DBP)  $> 80$  but  $< 100$  mm Hg, it is reasonable to screen for the presence of white coat hypertension using either daytime ABPM or HBPM prior to diagnosis of hypertension. In adults with elevated office BP (120–129/< 80) but not meeting the criteria for hypertension, screening for masked hypertension with daytime ABPM or HBPM is reasonable.

For an adult 45 years of age without hypertension, the 40-year risk for developing hypertension is 93 % for African Americans, 92 % for Hispanics, 86 % for whites, and 84 % for Chinese adults. In 2010, hypertension was the leading cause of death and disability-adjusted life-years worldwide, and a greater contributor to events in women and African Americans compared with whites. Often overlooked, the risk for CVD increases in a log-linear fashion; from SBP levels  $< 115$  mm Hg to  $> 180$  mm Hg, and from DBP levels  $< 75$  mm Hg to  $> 105$  mm Hg. A 20 mm Hg higher SBP and 10 mm Hg higher DBP are each associated with a doubling in the risk of death from stroke, heart disease, or other vascular disease. In persons  $\geq 30$  years of age, higher SBP and DBP are associated with increased risk for CVD, angina, myocardial infarction (MI), heart failure (HF), stroke, peripheral arterial disease, and abdominal aortic aneurysm. SBP has consistently been associated with increased CVD risk after adjustment for, or within strata of, SBP; this is not true for DBP.

It is important to screen for and manage other CVD risk factors in adults with hypertension: smoking, diabetes, dyslipidemia, excessive weight, low fitness, unhealthy diet, psychosocial stress, and sleep apnea. Basic testing for primary hypertension includes fasting blood glucose, complete blood cell count, lipids, basic metabolic panel, thyroid stimulating hormone, urinalysis, electrocardiogram with optional echocardiogram, uric acid, and urinary albumin-to-creatinine ratio.

Screening for secondary causes of hypertension is necessary for new-onset or uncontrolled

рослих, у тому числі резистентній ( $\geq 3$  препарати), такій, що виникла раптово, у віці  $< 30$  років, з надмірним пошкодженням органів організму (захворювання мозкових судин, ретинопатія, гіпертрофія лівого шлуночка, СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) і СН зі зниженою ФВ (СНзнФВ), ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна хвороба нирок (ХХН), захворювання периферичної артерії, альбумінурія) або початку діастолічної гіпертензії в літніх людей чи за наявності безпричинної або надмірної гіпокаліємії. Скринінг включає тестування на ХХН, реноваскулярне захворювання, первинний альдостеронізм, обструктивне апное сну, гіпертензію, викликану лікарськими засобами (нестероїдні протизапальні препарати, стероїди/андрогени, протизапальні засоби, кофеїн, інгібітори моноаміноксидази) та алкогольну гіпертензію. За наявності більш специфічних клінічних характеристик показаний скринінг на незвичайні причини вторинної гіпертензії (феохромочитома, синдром Кушинга, вроджена гіперплазія надниркових залоз, гіпотиреоз, гіпертиреоз та коарктація аорти). Лікарям рекомендують направляти пацієнтів із результатами позитивного скринінгу на ці стани до клініциста з відповідним досвідом.

Нефармакологічні втручання для зниження АТ включають: зниження ваги для пацієнтів з надмірною вагою або ожирінням за допомогою дієти для здорового серця, обмеження натрію та додавання калію в рамках дієти і збільшення фізичної активності за допомогою структурованої програми вправ. Чоловіки повинні бути обмежені не більше ніж 2 і жінки — не більше ніж 1 стандартним алкогольним напоєм на день. Звичайний вплив зміни кожного способу життя знижує на 4–5 мм рт.ст. САТ та 2–4 мм рт.ст. — діастолічний АТ; але дієта з низьким вмістом натрію, насичених жирів та загального жиру та збільшеним вмістом фруктів, овочів та зерен може зменшити рівень САД приблизно на 11 мм рт.ст.

Перевага фармакологічного лікування в зниженні АТ пов'язана з ризиком атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АССЗ). Для отримання зниження АТ менша кількість людей з високим ризиком АССЗ повинна бути пролікована для запобігання появі серцево-судинних захворювань (тобто меншу кількість необхідно пролікувати), таких як у людей похилого віку, людей з ішемічною хворобою, діабетом, гіперліпемією, курців і з ХХН. Застосування препаратів, що знижують АТ, рекомендується для вторинної профілактики рецидивуючих серцево-судинних подій у пацієнтів із клінічними ССЗ та середнім САД  $\geq 130$  мм рт.ст. або ДАТ  $\geq 80$  мм рт.ст. або для первинної профілактики в дорослих, у яких відсутній анамнез серцево-судинних захворювань, але з оціненим 10-річним ризиком АССЗ  $\geq 10\%$  та САТ  $\geq 130$  мм рт.ст. або ДАТ  $\geq 80$  мм рт.ст. Застосування препаратів, що знижують АТ, також рекомендовано для первинної профілактики серцево-судинних захворювань у дорослих без історії серцево-судинних захворювань та з оціненим 10-річним ризиком АССЗ  $< 10\%$  та САТ  $\geq 140$  мм рт.ст. або ДАТ  $\geq 90$  мм рт.ст. Поширеність артеріальної гіпертензії у жінок нижча порівняно з чоловіками до приблизно п'ятого десятиліття, але вища в більш пізньому віці.

hypertension in adults including drug-resistant ( $\geq 3$  drugs), abrupt onset, age  $< 30$  years, excessive target organ damage (cerebral vascular disease, retinopathy, left ventricular hypertrophy, HF with preserved ejection fraction [HFpEF] and HF with reserved EF [HFrEF], coronary artery disease [CAD], chronic kidney disease [CKD], peripheral artery disease, albuminuria) or for onset of diastolic hypertension in older adults or in the presence of unprovoked or excessive hypokalemia. Screening includes testing for CKD, renovascular disease, primary aldosteronism, obstructive sleep apnea, drug-induced hypertension (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, steroids/androgens, decongestants, caffeine, monoamine oxidase inhibitors), and alcohol-induced hypertension. If more specific clinical characteristics are present, screening for uncommon causes of secondary hypertension is indicated (pheochromocytoma, Cushing's syndrome, congenital adrenal hyperplasia, hypothyroidism, hyperthyroidism, and aortic coarctation). Physicians are advised to refer patients screening positive for these conditions to a clinician with specific expertise in the condition.

Nonpharmacologic interventions to reduce BP include: weight loss for overweight or obese patients with a heart healthy diet, sodium restriction, and potassium supplementation within the diet; and increased physical activity with a structured exercise program. Men should be limited to no more than 2 and women no more than 1 standard alcohol drink(s) per day. The usual impact of each lifestyle change is a 4–5 mm Hg decrease in SBP and 2–4 mm Hg decrease in DBP; but diet low in sodium, saturated fat, and total fat and increase in fruits, vegetables, and grains may decrease SBP by approximately 11 mm Hg.

The benefit of pharmacologic treatment for BP reduction is related to atherosclerotic CVD (ASCVD) risk. For a given magnitude reduction of BP, fewer individuals with high ASCVD risk would need to be treated to prevent a CVD event (i.e., lower number needed to treat) such as in older persons, those with coronary disease, diabetes, hyperlipidemia, smokers, and CKD. Use of BP-lowering medications is recommended for secondary prevention of recurrent CVD events in patients with clinical CVD and an average SBP  $\geq 130$  mm Hg or a DBP  $\geq 80$  mm Hg, or for primary prevention in adults with no history of CVD but with an estimated 10-year ASCVD risk of  $\geq 10\%$  and SBP  $\geq 130$  mm Hg or DBP  $\geq 80$  mm Hg. Use of BP-lowering medication is also recommended for primary prevention of CVD in adults with no history of CVD and with an estimated 10-year ASCVD risk  $< 10\%$  and a SBP  $\geq 140$  mm Hg or a DBP  $\geq 90$  mm Hg. The prevalence of hypertension is lower in women compared with men until about the fifth decade, but is higher later in life.

Незважаючи на відсутність рандомізованих контрольованих досліджень, що використовуються для оцінки результатів, особливо для жінок (наприклад, SPRINT), окрім спеціальних рекомендацій щодо лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності, немає жодних доказів того, що поріг АТ для початку медикаментозного лікування, ціль лікування, вибір первинного антигіпертензивного препарату або комбінація ліків для зниження АТ відрізняється в жінок порівняно з чоловіками. Для дорослих із підтвердженою гіпертензією та відомими серцево-судинними захворюваннями або 10-річним ризиком виникнення АССЗ 10 % або вище рекомендується показник АТ < 130/80 мм рт.ст. Для дорослих із підтвердженою гіпертензією, але без додаткових маркерів підвищеного ризику серцево-судинних захворювань доцільний АТ < 130/80 мм рт.ст.

Подальше спостереження: у дорослих із низьким рівнем ризику й підвищенням артеріальним тиском або 1-ю стадією гіпертензії та низьким рівнем ризику АССЗ вимірювання АТ слід повторити через 3–6 місяців без проведення фармакологічної терапії. Дорослим із гіпертензією 1-го ступеня та високим ризиком АССЗ ( $\geq 10\%$  10-річного ризику АССЗ) слід проводити як нефармакологічне, так антигіпертензивне лікування з повтором вимірювання АТ через 1 місяць. Дорослим з гіпертензією другої стадії показаний огляд лікарем первинної допомоги протягом 1 місяця після встановлення діагнозу та отримання комбінації нефармакологічної терапії та 2 антигіпертензивних препаратів різних класів з повторною оцінкою АТ через 1 місяць. Для дорослих із дуже високим середнім АТ (наприклад,  $\geq 160$  мм рт.ст. або ДАТ  $\geq 100$  мм рт.ст.) рекомендується провести оперативну оцінку, медикаментозна терапія супроводжується подальшим уважним контролем і коригуванням дози в сторону збільшення.

## Частина 2. Принципи медикаментозного лікування та окремі групи населення

Принципи медикаментозної терапії: хлорталідон (12,5–25 мг) є переважно сечогінним засобом через тривалий період напіврозпаду та доведене зниження ризику серцево-судинних захворювань. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів до ангіотензину (БРА) та прямі інгібітори реніну не повинні використовуватися в комбінації. Інгібітори АПФ і БРА підвищують ризик гіперкаліємії при ХХН та прийомі додаткових препаратів, що є джерелом  $K^+$  або поглинають  $K^+$ . Прийом інгібіторів АПФ та БРА слід припинити під час вагітності. Блокатори кальцієвих каналів (БКК) дигідропіридини викликають набряк. Недигідропіридинові БКК асоціюються з брадикардією та серцевим блоком, і їх слід уникати при СНзНФВ. Канальцевим діуретикам віддають перевагу при СН та при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв. Амilorид та триамтерен можна застосовувати з тіазидами в дорослих з низьким рівнем сироваткового  $K^+$ , але їх слід уникати при ШКФ < 45 мл/хв.

Спіронолактон або еплеренон застосовують переважно для лікування первинного альдостеронізму та резистентної гіпертензії. Бета-блокатори не є терапією

While no randomized controlled trials have been powered to assess outcome specifically in women (e.g., SPRINT), other than special recommendations for management of hypertension during pregnancy, there is no evidence that the BP threshold for initiating drug treatment, the treatment target, the choice of initial antihypertensive medication, or the combination of medications for lowering BP differs for women compared with men. For adults with confirmed hypertension and known CVD or 10-year ASCVD event risk of 10 % or higher, a BP target of < 130/80 mm Hg is recommended. For adults with confirmed hypertension, but without additional markers of increased CVD risk, a BP target of < 130/80 mm Hg is recommended as reasonable.

Follow-up: In low-risk adults with elevated BP or stage 1 hypertension with low ASCVD risk, BP should be repeated after 3–6 months of nonpharmacologic therapy. Adults with stage 1 hypertension and high ASCVD risk ( $\geq 10\%$  10-year ASCVD risk) should be managed with both nonpharmacologic and antihypertensive drug therapy with repeat BP in 1 month. Adults with stage 2 hypertension should be evaluated by a primary care provider within 1 month of initial diagnosis, and be treated with a combination of nonpharmacologic therapy and 2 antihypertensive drugs of different classes with repeat BP evaluation in 1 month. For adults with a very high average BP (e.g.,  $\geq 160$  mm Hg or DBP  $\geq 100$  mm Hg), prompt evaluation and drug treatment followed by careful monitoring and upward dose adjustment is recommended.

## Part 2: Principles of Drug Therapy and Special Populations

Principles of drug therapy: Chlorthalidone (12.5–25 mg) is the preferred diuretic because of long half-life and proven reduction of CVD risk. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin-receptor blockers (ARBs), and direct renin inhibitors should not be used in combination. ACE inhibitors and ARBs increase the risk of hyperkalemia in CKD and with supplemental  $K^+$  or  $K^+$ -sparing drugs. ACE inhibitors and ARBs should be discontinued during pregnancy. Calcium channel blocker (CCB) dihydropyridines cause edema. Non-dihydropyridine CCBs are associated with bradycardia and heart block and should be avoided in HFrEF. Loop diuretics are preferred in HF and when glomerular filtration rate (GFR) is < 30 ml/min. Amiloride and triamterene can be used with thiazides in adults with low serum  $K^+$ , but should be avoided with GFR < 45 ml/min.

Spiroglactone or eplerenone is preferred for the treatment of primary aldosteronism and in resistant hypertension. Beta-blockers are not first-line therapy except in CAD and HFrEF. Abrupt cessation of beta-blockers should be avoided.

першого ряду вибору, за винятком САТ і СНзнФВ. Різкої відміни бета-блокаторів слід уникати. Бісопрололу та метопрололу сукцинату віддають перевагу при гіпертензії із СНзнФВ, бісопрололу — коли це необхідно для лікування гіпертензії на тлі бронхоспастичної хвороби дихальних шляхів. Бета-блокатори з активністю як альфа-, так і бета-рецепторів, такі як карведилол, мають перевагу при СНзнФВ.

Альфа-1-блокатори асоціюються з ортостатичною гіпотензією; цей клас препаратів може розглядатися в чоловіків із симптомами доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Необхідно уникати центральних альфа-1-агоністів; вони повинні залишатися препаратами останньої лінії через побічні ефекти та необхідність уникнення їх раптової відміни. Вазодилатори прямої дії асоціюються із сечогінними засобами та води й повинні використовуватися із сечогінними засобами та бета-блокаторами.

Початкова терапія першої лінії для гіпертензії 1 стадії включає тiazидні діуретики, БКК та інгібітори АПФ або БРА. Два препарати першої лінії різних класів рекомендуються при гіпертензії 2-го ступеня та у випадку, якщо середній АТ на 20/10 мм рт.ст. вищий за цільовий АТ. Прихильність до продовження лікування може бути досягнута шляхом застосування одноразової дози препарату, а не кількох доз, а також при призначенні комбінованої терапії проти використання окремих вільних компонентів.

Для дорослих із підтвердженою гіпертензією та відомими стабільними серцево-судинними захворюваннями або  $\geq 10\%$  10-річним ризиком АССЗ рекомендується цільовий АТ  $< 130/80$  мм рт.ст. Стратегія полягає в тому, щоб у першу чергу дотримуватися стандартної рекомендації щодо лікування САТ, СНзнФВ, попереднього ІМ та стабільної стенокардії з додаванням інших ліків, необхідних для подальшого контролю АТ. При СНзнФВ і симптомах перевантаження об'єму діуретики слід застосовувати для контролю артеріальної гіпертензії, після чого інгібітори АПФ або БРА і бета-блокатори слід титрувати до САТ  $< 130$  мм рт.ст. Лікування гіпертензії за допомогою БРА може бути корисним для запобігання рецидиву фібриляції передсердь.

ХХН: цільовий АТ повинен бути  $< 130/80$  мм рт.ст. За наявності 3-ї стадії ХХН або вище або 1-ї чи 2-ї стадії ХХН з альбумінурією ( $> 300$  мг/добу) лікування інгібітором АПФ є доцільним з метою сповільнення прогресування хвороби нирок. БРА є розумною альтернативою, якщо інгібітор АПФ не переноситься.

Дорослих з інсультом та церебральними судинними захворюваннями складно лікувати. Для врахування різноманітних важливих моментів, пов'язаних із керуванням АТ у хворих на інсульт, рекомендації щодо лікування потребують визнання гостроти інсульту, типу інсульту та терапевтичних цілей, які разом із ідеальним антигіпертензивним терапевтичним класом не були повністю вивчені в клінічних дослідженнях. У дорослих із гострим внутрішньочерепним крововиливом і САТ  $> 220$  мм рт.ст. може бути доцільним використання безперервної внутрішньовенної інфузії препарату з пильним монітуванням АТ для зниження САТ. Негайне зниження САТ до  $< 140$  мм рт.ст. із 150–220 мм

Bisoprolol and metoprolol succinate are preferred in hypertension with HFrEF and bisoprolol when needed for hypertension in the setting of bronchospastic airway disease. Beta-blockers with both alpha- and beta-receptor activity such as carvedilol are preferred in HFrEF.

Alpha-1 blockers are associated with orthostatic hypotension; this drug class may be considered in men with symptoms of benign prostatic hyperplasia. Central acting alpha-1 agonists should be avoided, and are reserved as last-line due to side effects and the need to avoid sudden discontinuation. Direct-acting vasodilators are associated with sodium and water retention and must be used with a diuretic and beta-blocker.

Initial first-line therapy for stage 1 hypertension includes thiazide diuretics, CCBs, and ACE inhibitors or ARBs. Two first-line drugs of different classes are recommended with stage 2 hypertension and average BP of 20/10 mm Hg above the BP target. Improved adherence can be achieved with once-daily drug dosing, rather than multiple dosing, and with combination therapy rather than administration of the free individual components.

For adults with confirmed hypertension and known stable CVD or  $\geq 10\%$  10-year ASCVD risk, a BP target of  $< 130/80$  mm Hg is recommended. The strategy is to first follow standard treatment guidelines for CAD, HFrEF, previous MI, and stable angina, with the addition of other drugs as needed to further control BP. In HFpEF with symptoms of volume overload, diuretics should be used to control hypertension, following which ACE inhibitors or ARBs and beta-blockers should be titrated to SBP  $< 130$  mm Hg. Treatment of hypertension with an ARB can be useful for prevention of recurrence of atrial fibrillation.

CKD: BP goal should be  $< 130/80$  mm Hg. In those with stage 3 or higher CKD or stage 1 or 2 CKD with albuminuria ( $> 300$  mg/day), treatment with an ACE inhibitor is reasonable to slow progression of kidney disease. An ARB is reasonable if an ACE inhibitor is not tolerated.

Adults with stroke and cerebral vascular disease are complex. To accommodate the variety of important issues pertaining to BP management in the stroke patient, treatment recommendations require recognition of stroke acuity, stroke type, and therapeutic objectives, which along with ideal antihypertensive therapeutic class have not been fully studied in clinical trials. In adults with acute intracranial hemorrhage and SBP  $> 220$  mm Hg, it may be reasonable to use continuous intravenous drug infusion with close BP monitoring to lower SBP. Immediate lowering of SBP to  $< 140$  mm Hg from 150–220 mm Hg is not of benefit to reduce death, and may cause harm. In acute ischemic stroke, BP should be lowered slowly to  $< 185/110$  mm Hg prior to thrombolytic therapy and maintained

рт.ст. не сприяє зменшенню смертності та може спричинити шкоду. При гострому ішемічному інсульті перед початком тромболітичної терапії АТ слід повільно знижувати до < 185/110 мм рт.ст. і підтримувати на рівні < 180/105 мм рт.ст. протягом щонайменше перших 24 годин після початку медикаментозної терапії. Є розумним початок або повторне призначення антигіпертензивної терапії під час госпіталізації, коли пацієнти з ішемічним інсультом стабільні, при АТ > 140/90 мм рт.ст. У тих, хто не проходить реперфузійну терапію тромболітиками або ендоваскулярне лікування, якщо рівень АТ ≥ 220/120 мм рт.ст., перевага зниження АТ не зрозуміла, однак у перші 24 години слід розглядати як доцільне зниження артеріального тиску на 15 % після розвитку інсульту. Проте ініціювання або повторне призначення лікування при АТ < 220/120 мм рт.ст. протягом перших 48–72 годин після гострого ішемічного інсульту не є ефективним.

Вторинна профілактика після інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) повинна починатися з відновлення лікування після перших кількох днів указаної події для зменшення (імовірності) рецидиву. Корисне лікування інгібітором АПФ або БРА з тiazидним діуретиком. Ті хворі, які раніше не лікувалися з приводу гіпертензії та мають АТ ≥ 140/90 мм рт.ст., повинні почати антигіпертензивну терапію через кілька днів після вказаної події. Вибір препаратів повинен ґрунтуватися на супутніх захворюваннях. АТ < 130/80 мм рт.ст. може бути розумною метою для тих, хто страждає від інсульту, ТІА або лакунарного інсульту. Для тих, хто має ішемічний інсульт і попередньо не лікував гіпертензію, немає жодних доказів користі від лікування, якщо АТ < 140/90 мм рт.ст.

Цукровий діабет (ЦД) і гіпертензія: антигіпертензивне медикаментозне лікування слід починати при АТ ≥ 130/80 мм рт.ст. з метою досягнення АТ < 130/80 мм рт.ст. У дорослих із ЦД та гіпертензією корисні та ефективні всі класи антигіпертензивних препаратів першої лінії (тобто діуретики, інгібітори АПФ, БРА та БКК). Інгібітори АПФ або БРА можуть розглядатися за наявності альбумінурії.

Метаболічний синдром: модифікація способу життя з акцентом на покращення чутливості до інсуліну шляхом зміни харчування, зменшення ваги та фізичних вправ є основою лікування метаболічного синдрому. Оптимальна антигіпертензивна терапія для пацієнтів з гіпертензією при встановленні метаболічного синдрому не була чітко визначена. Хлорталідон був принаймні таким же ефективним для зниження серцево-судинних ускладнень, як і інші антигіпертензивні препарати в дослідженні ALLHAT. Слід уникати традиційних бета-блокаторів, якщо вони не використовуються у зв'язку з ішемічною хворобою серця.

Клапанна серцево-судинна недостатність: безсимптомний стеноз аорти з гіпертензією слід лікувати медикаментозно, починаючи з низької дози, з поступовим титруванням у бік збільшення, коли це необхідно. У пацієнтів з хронічною аортальною недостатністю є доцільним лікування систолічної гіпертензії за допомогою агентів, що не зменшують частоту серцевих скорочень (наприклад, уникати бета-блокаторів).

to < 180/105 mm Hg for at least the first 24 hours after initiating drug therapy. Starting or restarting antihypertensive therapy during the hospitalization when patients with ischemic stroke are stable with BP > 140/90 mm Hg is reasonable. In those who do not undergo reperfusion therapy with thrombolytics or endovascular treatment, if the BP is ≥ 220/120 mm Hg, the benefit of lowering BP is not clear, but it is reasonable to consider lowering BP by 15 % during the first 24 hours post onset of stroke. However, initiating or restarting treatment when BP is < 220/120 mm Hg within the first 48–72 hours post-acute ischemic stroke is not effective.

Secondary prevention following a stroke or transient ischemic attack (TIA) should begin by restarting treatment after the first few days of the index event to reduce recurrence. Treatment with ACE inhibitor or ARB with thiazide diuretic is useful. Those not previously treated for hypertension and who have a BP ≥ 140/90 mm Hg should begin antihypertensive therapy a few days after the index event. Selection of drugs should be based on comorbidities. A goal of < 130/80 mm Hg may be reasonable for those with a stroke, TIA, or lacunar stroke. For those with an ischemic stroke and no previous treatment for hypertension, there is no evidence of treatment benefit if the BP is < 140/90 mm Hg.

Diabetes mellitus (DM) and hypertension: Antihypertensive drug treatment should be initiated at a BP ≥ 130/80 mm Hg with a treatment goal of < 130/80 mm Hg. In adults with DM and hypertension, all first-line classes of antihypertensive agents (i.e., diuretics, ACE inhibitors, ARBs, and CCBs) are useful and effective. ACE inhibitors or ARBs may be considered in the presence of albuminuria.

Metabolic syndrome: Lifestyle modification with an emphasis on improving insulin sensitivity by means of dietary modification, weight reduction, and exercise is the foundation of treatment of the metabolic syndrome. The optimal antihypertensive drug therapy for patients with hypertension in the setting of the metabolic syndrome has not been clearly defined. Chlorthalidone was at least as effective for reducing CV events as the other antihypertensive agents in the ALLHAT study. Traditional beta-blockers should be avoided unless used for ischemic heart disease.

Valvular heart disease: Asymptomatic aortic stenosis with hypertension should be treated with pharmacotherapy, starting at a low dose, and gradually titrated upward as needed. In patients with chronic aortic insufficiency, treatment of systolic hypertension is reasonable with agents that do not slow the heart rate (e.g., avoid beta-blockers).

Aortic disease: Beta-blockers are recommended as the preferred antihypertensive drug class in patients with hypertension and thoracic aortic disease.

Аортальна хвороба: бета-блокатори рекомендуються як переважний клас антигіпертензивних препаратів у пацієнтів з гіпертензією та аортально-грудною хворобою.

Раса/етнічна приналежність: у дорослих афроамериканців з гіпертензією, але без СН або ХХН, у тому числі з ЦД, початкова антигіпертензивна терапія повинна включати тiazидний діуретик чи БКК. Для більшості дорослих, особливо дорослих афроамериканців з гіпертензією, рекомендується застосовувати два або більше антигіпертензивних препарати для досягнення цільового АТ < 130/80 мм рт.ст.

Проблеми, пов'язані з віком: лікування гіпертензії рекомендується для неінституціоналізованих амбулаторних дорослих (≥ 65 років) із середнім САТ ≥ 130 мм рт.ст. з метою лікування САТ < 130 мм рт.ст. Для людей похилого віку (≥ 65 років) з гіпертензією та обтяжених супутньою захворюваністю та/або з обмеженою тривалістю життя клінічні судження, вподобання пацієнта та груповий підхід для оцінки ризику/вигоди є підставою для розумних рішень щодо інтенсивності зниження АТ і вибору антигіпертензивних препаратів. Зниження АТ має бути раціональним, щоб запобігти когнітивному зниженню та слабоумству.

Передопераційні хірургічні процедури: призначення бета-блокаторів, як і інших антигіпертензивних лікарських препаратів, слід продовжувати в осіб з гіпертензією, які зазнають серйозних операцій, до хірургічного втручання. Можна розглянути питання про припинення прийому інгібіторів АПФ та БРА в періопераційному режимі. Для пацієнтів із запланованим великим хірургічним втручанням та САТ ≥ 180 мм рт.ст. або ДАТ ≥ 110 мм рт.ст. може бути розглянута відстрочена операція. Різка доопераційне припинення прийому бета-блокаторів або клонідину може бути шкідливим. Інтраоперативна гіпертензія повинна регулюватися внутрішньовенним вживанням препаратів, доки пероральний прийом ліків можна буде відновити.

Для обговорення гіпертонічних кризів із супутніми захворюваннями та без них зверніться до розділу 11.2 «Гіпертонічні кризові ситуації та надзвичайні ситуації» в настановах.

Кожен дорослий з гіпертензією повинен мати чіткий, детальний та поточний доказовий план лікування, що забезпечить досягнення цілей лікування та саморегулювання; ефективне управління супутніми станами; своєчасне спостереження з боку медичної команди і дотримання серйозних доказових правил. Ефективні поведінкові та мотиваційні стратегії рекомендовані для сприяння модифікації способу життя. Рекомендується структурований груповий підхід, що включає лікаря, медсестру та фармацевта в спільній моделі, а також інтеграцію домашніх моніторингових і телемедичних заходів. Результати можуть бути вдосконалені за допомогою стратегій підвищення якості на рівні системи охорони здоров'я, постачальника та пацієнтів. Фінансові стимули, надані провайдерам, можуть бути корисними. ■

Race/ethnicity: In African American adults with hypertension but without HF or CKD, including those with DM, initial antihypertensive treatment should include a thiazide-type diuretic or CCB. Two or more antihypertensive medications are recommended to achieve a BP target of < 130/80 mm Hg in most adults, especially in African American adults, with hypertension.

Age-related issues: Treatment of hypertension is recommended for noninstitutionalized ambulatory community-dwelling adults (≥ 65 years of age), with an average SBP ≥ 130 mm Hg with SBP treatment goal of < 130 mm Hg. For older adults (≥ 65 years of age) with hypertension and a high burden of comorbidity and/or limited life expectancy, clinical judgment, patient preference, and a team-based approach to assess risk/benefit is reasonable for decisions regarding intensity of BP lowering and choice of antihypertensive drugs. BP lowering is reasonable to prevent cognitive decline and dementia.

Preoperative surgical procedures: Beta-blockers should be continued in persons with hypertension undergoing major surgery, as should other antihypertensive drug therapy until surgery. Discontinuation of ACE inhibitors and ARBs perioperatively may be considered. For patients with planned elective major surgery and SBP ≥ 180 mm Hg or DBP ≥ 110 mm Hg, deferring surgery may be considered. Abrupt preoperative discontinuation of beta-blockers or clonidine may be harmful. Intraoperative hypertension should be managed with intravenous medication until oral medications can be resumed.

For discussion regarding hypertensive crises with and without comorbidities, refer to Section 11.2: Hypertensive Crises — Emergencies and Urgencies in the Guideline.

Every adult with hypertension should have a clear, detailed, and current evidence-based plan of care that ensures the achievement of treatment and self-management goals; effective management of comorbid conditions; timely follow-up with the healthcare team; and adheres to CVD evidence-based guidelines. Effective behavioral and motivational strategies are recommended to promote lifestyle modification. A structured team-based approach including a physician, nurse, and pharmacist collaborative model is recommended, along with integrating home-based monitoring and telehealth interventions. Outcome may be improved with quality improvement strategies at the health system, provider, and patient level. Financial incentives paid to providers can be useful. ■

*Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова, проф. Д.Д. Іванов.  
Рецензування: акад. НАМН, член-кор. НАН України проф. Л.А. Пиріг ■*

## Симпозіум № 238 «Фокально-сегментарний гломерулосклероз: генетичний аналіз і цільова терапія»

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

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

### **Шановні колеги!**

Для того щоб правильно відповісти на наведені нижче запитання, уважно ознайомтеся зі статтею О.О. Мельника «Фокально-сегментарний гломерулосклероз: генетический анализ и целевая терапия», що надрукована на с. 51 цього номера журналу.

## Питання до симпозіуму № 238 «Фокально-сегментарний гломерулосклероз: генетичний аналіз і цільова терапія»

**1. Який відсоток ідіопатичного нефротичного синдрому в дорослих становить фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС):**

- А. 10.
- Б. 25.
- В. 34.
- Г. 40.
- Д. 56.

**2. ФСГС характеризується:**

- А. Мезангіальним склерозом.
- Б. Облітерацією капілярів.
- В. Гіалінозом.
- Г. Адгезією між гломерулярним пучком і капсулою Боумена.
- Д. Все перераховане правильне.

**3. Який з 5 гістологічних варіантів ФСГС зустрічається найчастіше:**

- А. Класичний.
- Б. Перихілярний.
- В. Tip-Lesion.
- Г. Колапсуючий.
- Д. Клітинний.

**4. До етіологічних факторів розвитку вторинного ФСГС належать:**

- А. Генетичні мутації.
- Б. Вірус-асоційовані захворювання.
- В. Індукція деякими лікарськими препаратами.
- Г. Злоякісні новоутворення.
- Д. Все перераховане правильне.

**5. Втрата якої кількості подоцитів призведе до пошкоджень, що характерні для ФСГС:**

- А. 3 %.
- Б. 15 %.
- В. 20–40 %.
- Г. 45–50%.
- Д. Понад 50 %.

**6. Яка кількість мутованих генів подоцитів, відкритих за останні кілька років, бере участь у патогенезі ФСГС:**

- А. Більше 20.
- Б. 35.
- В. 60.
- Г. Більше 80.
- Д. 150.

**7. Які основні білки входять до складу подоцитів:**

- А. Компоненти цитоскелета.
- Б. Ядерні.
- В. Мітохондріальні.
- Г. Лізосомальні.
- Д. Все перераховане правильне.

**8. Вроджений нефротичний синдром фінського типу характерний для мутації гена:**

- А. NPHS2.
- Б. TRPC6.
- В. ACTN4.
- Г. NPHS1.
- Д. WT-1.

**9. Яка кількість мутацій гена NPHS2, що кодує білок подоцина, виявлена при ФСГС:**

- А. 90.
- Б. Більш 116.
- В. Більше 150.
- Г. 176.
- Д. 215.

**10. У подоцит якого з іонів транспортний рецептор білка катіонного каналу (TRPC6) забезпечує надходження:**

- А. Кальцію.
- Б. Магнію.
- В. Калію.
- Г. Натрію.
- Д. Хлору.

**11. Які з мутацій пов'язані з більш тяжкою формою ФСГС, що характеризується ранньої протеїнурією і термінальною нирковою недостатністю:**

- А. INF2.
- Б. TRPC6.
- В. ACTN4.
- Г. NPHS1 та NPHS2.

**12. Які прояви характерні для гетерозиготної мутації WT1:**

- А. Урогенітальні аномалії.
- Б. Ниркова недостатність.
- В. Псевдогермафродитизм.
- Г. Прогресуюча гломерулопатія.
- Д. Все перераховане правильне.

**13. Що рекомендується при консервативному лікуванні ФСГС:**

- А. Цільовий артеріальний тиск 125/75 мм рт.ст.
- Б. Обмеження споживання солі.
- В. Модифікація способу життя.
- Г. Регулярні фізичні вправи.
- Д. Все перераховане правильне.

**14. Яку терапію для ініціального лікування ФСГС рекомендує KDIGO:**

- А. Преднізолон в один прийом в дозі 0,5 мг/кг або в режимі в один прийом через день у дозі 1 мг/кг.
- Б. Преднізолон в один прийом у дозі 1 мг/кг або в режимі в один прийом через день у дозі 2 мг/кг.
- В. Преднізолон в один прийом у дозі 2 мг/кг або в режимі в один прийом через день у дозі 4 мг/кг.
- Г. Преднізолон в один прийом у дозі 3 мг/кг або в режимі в один прийом через день у дозі 6 мг/кг.
- Д. Преднізолон в один прийом у дозі 4 мг/кг або в режимі в один прийом через день у дозі 8 мг/кг.

**15. Додатковими методами лікування ФСГС є:**

- А. Ритуксимаб.
- Б. Мізорибін.
- В. Адалімуаб.
- Г. Фрезолімуаб.
- Д. Все перераховане правильне.

*Підготував проф. Д.Д. Іванов* ■

## Симпозіум № 239 «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті. Діабетична хвороба нирок — 2018»

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

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

### **Шановні колеги!**

Для того щоб правильно відповісти на наведені нижче запитання, уважно ознайомтеся з матеріалом «Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете — 2018 (Американская диабетическая ассоциация)», що надрукований на с. 66 цього номера журналу.

## Питання до симпозіуму № 239 «Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті. Діабетична хвороба нирок — 2018»

### **1. Цукровий діабет 2-го типу — це:**

- А. Прогресуюче зниження секреції інсуліну на тлі інсулінорезистентності.
- Б. Наслідок руйнування бета-клітин підшлункової залози, що призводить до абсолютного дефіциту інсуліну.
- В. Цукровий діабет другого-третього триместру вагітності.
- Г. Моногенно або полігенно успадковане захворювання, індуковане інфекцією.
- Д. Діабет не 1-го і 3-го типу.

### **2. Критерієм діагностики цукрового діабету є**

- А. HbA1c  $\geq 6,5\%$ .
- Б. Глюкоза плазми натще  $\geq 7,0$  ммоль/л.
- В. Двогодинна глюкоза в плазмі крові  $\geq 11,1$  ммоль / л при проведенні перорального тесту на толерантність до глюкози.
- Г. Наявність у пацієнтів із класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризу при випадковому виявленні глюкози в плазмі крові  $\geq 11,1$  ммоль/л.
- Д. Усі відповіді правильні без переваг одного метода над іншим.

### **3. Критерії підвищеного ризику розвитку діабету (предіабету) є такими:**

- А. Глюкоза натще 5,6–6,9 ммоль/л.
- Б. Двогодинна глюкоза в плазмі крові при проведенні тесту толерантності до глюкози з 75 г глюкози 7,8–11,0 ммоль/л.
- В. HbA1c 5,7–6,4 %.
- Г. Усі відповіді правильні.

### **4. Цільовими значеннями глікемії є:**

- А. HbA1c нижче 6,5 %.
- Б. HbA1c нижче 7 %, для окремих пацієнтів — менше 6,5 %.
- В. HbA1c нижче 8 %, для окремих пацієнтів — менше 7 %.
- Г. HbA1c нижче 8 %.
- Д. Індивідуальні значення.

### **5. Цільовим значенням систолічного АТ у пацієнтів із діабетом і гіпертензією є:**

- А. Менший за 140 мм рт.ст., а для окремих пацієнтів (наприклад, молодих) — менший за 130 мм рт.ст.
- Б. Менший за 140 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.

В. Менший за 130 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.  
Г. Індивідуально підібрані значення.  
Д. Цільові значення на сьогодні остаточно не встановлені.

**6. Цільовим значенням діастолічного АТ у пацієнтів із діабетом і гіпертензією є:**

А. Менший за 90 мм рт.ст., а для окремих пацієнтів (наприклад, молодих) — менший за 80 мм рт.ст.  
Б. Менший за 90 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.  
В. Менший за 80 мм рт.ст. для всіх пацієнтів.  
Г. Індивідуально підібрані значення.  
Д. Цільові значення на сьогодні остаточно не встановлені.

**7. Стартовим препаратом в лікуванні підвищеного АТ у пацієнтів із діабетичною хворобою нирок є:**

А. Тіазидний діуретик.  
Б. Блокатор кальцієвих каналів.  
В. Бета-блокатор.  
Г. ІАПФ або БРА.  
Д. Симпатолітик.

**8. Необхідність призначення терапії статинами базується:**

А. На значеннях тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, віці та атеросклеротичних факторах ризику.  
Б. Лише на значеннях тригліцеридів.  
В. Лише на віці пацієнта.  
Г. Лише на рівні ліпопротеїнів високої щільності.  
Д. Лише на показнику ступеня ризику.

**9. Для первинної профілактики в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типу і підвищеним серцево-судинним ризиком слід використовувати:**

А. Аспірин у дозі 75–162 мг/добу.  
Б. Аспірин у дозі 300 мг/добу.  
В. Клопідогрель 300 мг/добу.  
Г. Подвійну терапію аспірин/клопідогрель.  
Д. Не слід використовувати жодного антитромбоцитарного препарату.

**10. Для зниження ризику прогресування діабетичної нефропатії першочергово слід:**

А. Лише оптимізувати контроль глюкози.  
Б. Лише оптимізувати контроль артеріального тиску.  
В. Оптимізувати контроль глюкози і контроль АТ.  
Г. Оптимізувати дозу ІАПФ/БРА.  
Д. Визначити серцево-судинні ризики.

**11. У всіх пацієнтів із діабетом 1-го типу понад 5 років і з моменту встановлення діабету 2-го типу слід визначати:**

А. Екскрецію альбуміну/креатиніну сечі і швидкість клубочкової фільтрації принаймні щомісяця.  
Б. Екскрецію альбуміну/креатиніну сечі і швидкість клубочкової фільтрації принаймні щоквартально.  
В. Екскрецію альбуміну/креатиніну у сечі і швидкість клубочкової фільтрації принаймні щорічно.  
Г. Розмір нирок за даними УЗД щорічно.  
Д. Загальний аналіз крові щомісячно.

**12. Пацієнтам з екскрецією альбуміну з сечею 30 мг/добу і вище ІАПФ або БРА призначаються:**

А. Лише при документованій артеріальній гіпертензії.  
Б. Незалежно від значень артеріального тиску.  
В. Лише при супутньому зниженні швидкості клубочкової фільтрації.  
Г. Лише при одночасному зниженні клубочкової фільтрації і підвищеному артеріальному тиску.  
Д. Лише при тривалості діабету понад 5 років.

**13. При призначенні ІАПФ/БРА слід:**

А. Регулярно контролювати рівень креатиніну і калію сироватки крові.  
Б. Контролювати рівень ліпідів крові.  
В. Контролювати рівень глікемії.  
Г. Контролювати рівень еритроцитурії.  
Д. Контролювати рівень лейкоцитурії.

**14. Для людей із діабетичною хворобою нирок рекомендується обмеження дієтичного білка:**

А. До 0,4 г/кг/добу.  
Б. 0,6 г/кг/добу.  
В. 0,8 г/кг/добу.  
Г. 1,0 г/кг/добу.  
Д. Не рекомендується таке обмеження взагалі.

**15. Дітям із цукровим діабетом та підвищеною екскрецією альбуміну із сечею (понад 30 мг):**

А. Не рекомендується призначення ІАПФ.  
Б. Рекомендується призначення БРА.  
В. Не рекомендується призначення БРА.  
Г. Рекомендується призначення ІАПФ або БРА.  
Д. Рекомендується призначення мембраностабілізаторів.

**Підготував: проф. Д.Д. Іванов** ■

## Симпозіум № 240 «Рекомендації щодо профілактики, виявлення, оцінки та управління високим кров'яним тиском у дорослих (згідно з АСС/АНА, 2017)»

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

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

### *Шановні колеги!*

Для того щоб правильно відповісти на наведені нижче запитання, уважно ознайомтеся з матеріалом «Рекомендації щодо профілактики, виявлення, оцінки та управління високим кров'яним тиском у дорослих: доповідь Американського коледжу кардіологів/Американської асоціації серця», що надрукований на с. 84 цього номера журналу.

## Питання до симпозіуму № 240 «Рекомендації щодо профілактики, виявлення, оцінки та управління високим кров'яним тиском у дорослих (згідно з АСС/АНА, 2017)»

**1. Нормальний АТ визначається як:**

- А. <120/< 80 мм рт.ст.
- Б. <130/< 90 мм рт.ст.
- В. <140/< 90 мм рт.ст.
- Г. <130/< 85 мм рт.ст.
- Д. <140/< 80 мм рт.ст.

**2. Підвищений АТ визначається як:**

- А. 120–129/< 80 мм рт.ст.
- Б. 120–129/85–89 мм рт.ст.
- В. 130–139 / < 80 мм рт.ст.
- Г. 130–139/80–89 мм рт.ст.
- Д. 140–149/90 мм рт.ст.

**3. При першому ступені гіпертензії АТ становить:**

- А. 130–139 або 80–89 мм рт.ст.
- Б. 140–149 або 80–89 мм рт.ст.
- В. 130–139 та 80–89 мм рт.ст.
- Г. 140–149 та 80–89 мм рт.ст.
- Д. 130–139 або 90–99 мм рт.ст.

**4. При другому ступені гіпертензії АТ становить:**

- А.  $\geq 140$  або  $\geq 90$  мм рт.ст.
- Б.  $\geq 140$  та  $\geq 90$  мм рт.ст.
- В.  $\geq 150$  або  $\geq 90$  мм рт.ст.
- Г.  $\geq 160$  або  $\geq 90$  мм рт.ст.
- Д.  $\geq 160$  та  $\geq 90$  мм рт.ст.

**5. Початкова терапія першої лінії для гіпертензії 1-ї стадії включає:**

- А. Тіазидові діуретики.
- Б. БКК.
- В. Інгібітори АПФ.
- Г. БРА.
- Д. Тіазидові діуретики, БКК та інгібітори АПФ або БРА.

**6. Два препарати першої лінії різних класів рекомендуються:**

- А. При гіпертензії 2-го ступеня та в разі, якщо середній АТ на 20/10 мм рт.ст. вищий від цільового АТ.

- Б. За наявного цукрового діабету.
- В. За наявної ішемічної хвороби нирок.
- Г. За наявної хронічної хвороби нирок.
- Д. За наявної непереносимості одного із класів препаратів.

**7. Прихильність до продовження лікування може бути досягнута шляхом:**

- А. Одноразової дози препарату, а не кількох доз, та при призначенні комбінованої терапії проти використання окремих вільних компонентів.
- Б. Пояснення пацієнту важливості призначення.
- В. Пояснення пацієнту ризиків.
- Г. Всі відповіді неправильні.
- Д. Всі відповіді правильні.

**8. Для дорослих із підтвердженою гіпертензією та відомими стабільними серцево-судинними захворюваннями або  $\geq 10\%$  10-річним ризиком атеросклеротичного захворювання рекомендується починати антигіпертензивну терапію, коли АТ:**

- А.  $> 130/80$  мм рт.ст.
- Б.  $140/80$  мм рт.ст.
- В.  $130/90$  мм рт.ст.
- Г.  $140/90$  мм рт.ст.
- Д.  $140/85$  мм рт.ст.

**9. Для дорослих із підтвердженою гіпертензією та відомими стабільними серцево-судинними захворюваннями або  $\geq 10\%$  10-річним ризиком атеросклеротичного захворювання рекомендується цільовий АТ:**

- А.  $< 130/80$  мм рт.ст.
- Б.  $< 140/80$  мм рт.ст.
- В.  $< 130/90$  мм рт.ст.
- Г.  $< 140/90$  мм рт.ст.
- Д.  $< 140/85$  мм рт.ст.

**10. Для дорослих із хронічною хворобою нирок будь-якої стадії антигіпертензивну медикаментозну терапію слід починати при АТ:**

- А.  $> 130/80$  мм рт.ст.
- Б.  $140/80$  мм рт.ст.
- В.  $130/90$  мм рт.ст.
- Г.  $140/90$  мм рт.ст.
- Д.  $140/85$  мм рт.ст.

**11. За наявності хронічної хвороби нирок будь-якої стадії цільовий АТ повинен бути:**

- А.  $< 130/80$  мм рт.ст.
- Б.  $< 140/80$  мм рт.ст.
- В.  $< 130/90$  мм рт.ст.
- Г.  $< 140/90$  мм рт.ст.
- Д.  $< 140/85$  мм рт.ст.

**12. За наявності 3-ї стадії хронічної хвороби нирок або вище або 1-ї чи 2-ї стадії хронічної хвороби нирок з альбумінурією ( $> 300$  мг/добу) показано починати лікування:**

- А. Лише ІАПФ.
- Б. Лише БРА.
- В. ІАПФ або БРА.
- Г. ІАПФ, БРА або БКК.
- Д. ІАПФ, БРА або бета-блокатором.

**13. За наявності цукрового діабету і гіпертензії антигіпертензивне медикаментозне лікування слід починати при АТ:**

- А.  $> 130/90$  мм рт.ст.
- Б.  $> 130/80$  мм рт.ст.
- В.  $140/80$  мм рт.ст.
- Г.  $140/90$  мм рт.ст.
- Д.  $140/85$  мм рт.ст.

**14. За наявності цукрового діабету і гіпертензії будь-якої стадії цільовий АТ повинен бути:**

- А.  $< 130/80$  мм рт.ст.
- Б.  $< 140/80$  мм рт.ст.
- В.  $< 130/90$  мм рт.ст.
- Г.  $< 140/90$  мм рт.ст.
- Д.  $< 140/85$  мм рт.ст.

**15. У дорослих із цукровим діабетом та гіпертензією:**

- А. Слід починати терапію завжди тільки з ІАПФ або БРА.
- Б. Слід починати терапію завжди з БКК.
- В. Слід починати терапію завжди з діуретика.
- Г. Корисні та ефективні всі класи антигіпертензивних препаратів першої лінії (тобто діуретики, інгібітори АПФ, БРА та БКК). Інгібітори АПФ або БРА можуть бути першим рядом вибору за наявної альбумінурії.

*Підготував проф. Д.Д. Іванов* ■

## Пам'ятка пацієнту

### Коли починати лікувати артеріальну гіпертензію та до яких значень знижувати артеріальний тиск?

Як сьогодні визначають нормальний, підвищений артеріальний тиск та артеріальну гіпертензію?

Категорія	Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.		Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.
Нормальний	< 120	та	< 80
Підвищений	120–129	та	< 80
<i>Артеріальна гіпертензія</i>			
1-ша стадія	130–139	або	80–89
2-го стадія	≥ 140	або	≥ 90

Який артеріальний тиск вважати артеріальною гіпертензією при окремих захворюваннях і до яких значень знижувати артеріальний тиск?

Захворювання	Це гіпертензія, мм рт.ст.	Це значення артеріального тиску, яких бажано досягнути в лікуванні, мм рт.ст.
Серцево-судинні захворювання та 10-річний ризик ≥ 10 %	≥ 130/80	< 130/80
Немає серцево-судинних захворювань та 10-річний ризик < 10 %	≥ 140/90	< 130/80
Вік людини ≥ 65 років	≥ 130 (SBP)	< 130 (SBP)
Цукровий діабет	≥ 130/80	< 130/80
Хронічна хвороба нирок	≥ 130/80	< 130/80
Хронічна хвороба нирок після трансплантації	≥ 130/80	< 130/80
Серцева недостатність	≥ 130/80	< 130/80
Ішемічна хвороба серця	≥ 130/80	< 130/80
Профілактика після перенесеного інсульту	≥ 140/90	< 130/80
Профілактика після перенесеного геморагічного інсульту	≥ 130/80	< 130/80
Хвороба периферичних артерій	≥ 130/80	< 130/80

Групи першого ряду вибору: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, діуретики.

Препарати вибору при хронічній хворобі нирок: формула БРІМОНЕЛ — БР(а)І(апф)МО(ксонідин) НЕ(біволлол)Л(ерканідипін) + (альдактон/еплеренон і торасемід/ксипамід).

Адаптовано ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults Published on November 13, 2017, available at: Hypertension and Journal of the American College of Cardiology ■

## Шановні колеги!

**6 березня в «Гранд Адмірал Резорт і СПА» (Ірпінь)** відбудеться щорічна науково-практична конференція, присвячена Всесвітньому дню нирки, яку організовує кафедра нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика. Слідкуйте за інформацією і програмою на сайті [www.nephrology.kiev.ua](http://www.nephrology.kiev.ua) та на facebook-сторінці «Кафедра нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика» <https://www.facebook.com/search/top/?q=кафедра%20нефрології%20та%20нзт%20нмапо%20імені%20п.л.шупика>

Запрошуємо нефрологів, дитячих нефрологів та лікарів інших спеціальностей.

У наступному номері **журналу «Нирки»** читайте переклад настанов з клінічної практики Американської академії педіатрії «Керівництво з клінічної практики для скринінгу та лікування високого артеріального тиску в дітей та підлітків».

Розпочато партнерство з новим журналом «Journal of Nephrology & Renal Diseases» (США).

Розміщення статей у ньому платне, але для вас за спеціальними цінами.

Звертайтеся: [ivanovdd@i.ua](mailto:ivanovdd@i.ua)



## Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — Всесвітній день нирки 2018» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України)

Conference with International Participation "Actual Problems of Nephrology, Dialysis and Transplantation — WKD 2018" (to the 100<sup>th</sup> anniversary of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine)

**6 березня 2018 року / March 6<sup>th</sup>, 2018**

[http://www.worldkidneyday.org/2018-campaign/worldwide-events/events-list/?filter\\_country=Ukraine&filter\\_year=2018](http://www.worldkidneyday.org/2018-campaign/worldwide-events/events-list/?filter_country=Ukraine&filter_year=2018)

**Організатор проведення:** кафедра нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика (01112, Київ, вул. Дорогожицька, 9)

**Місце проведення:** Grand Admiral Resort & SPA. Фактична адреса: вул. Варшавська, 116 (заїзд із вул. 11-та лінія), м. Ірпінь, 08205, Київська обл., Україна. Координати GPS: 50.539727,30.267836

**Трансфери:** метро «Академмістечко» — «Гранд Адмірал Резорт і СПА» 6 березня о 8:15  
«Гранд Адмірал Резорт і СПА» (Ірпінь) — метро «Академмістечко» 6 березня о 16:30

**Реєстрація** через [www.nephrology.kiev.ua](http://www.nephrology.kiev.ua). Для зареєстрованих участь безкоштовна. За відсутності попередньої реєстрації участь коштуватиме 400 гривень.

**9:00.** Вітальна кава

**9:30.** Вступне слово. Академік НАМН України, член-кор. НАН України професор Пиріг Любомир Антонівич

**9:45–10:45.** Prof. Beata Lipska, Beata S. Lipska-Ziętkiewicz  
Medical University of Gdansk, Poland  
**Genetics of SRNS and FSGS**

**10:50–11:20.** Шевчук А.О., к.м.н., г.н.с., Кушніренко С.В., к.м.н., доцент  
ДУ «Інститут урології НАМН України», НМАПО імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

**Дуель уролога і нефролога: персоніфікований підхід до діагностики і лікування СКХ — в фокусі жінка (майстер-клас)**

**11:25–11:45.** Таран О.І., к.м.н., доцент, Томин К.В., Кучма І.Л., Калантаренко Ю.В.  
НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології та НЗТ, Олександрівська клінічна лікарня, Київ, Україна  
**Успішна вагітність у пацієнтки з ХХН 5-ї стадії**

**11:45–12:00.** Перерва

**12:00–12:45.** Іванов Д.Д., д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та НЗТ,  
НМАПО імені П.Л. Шупика, Київ, Україна  
**Диференціальна тактика ренопротекції залежно від стадії рШКФ (майстер-клас)**

**12:50–13:10.** Курята О.В., д.м.н., проф., Фролова Є.О., к.м.н., ас.  
Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна  
**Кардіоваскулярні ризики при ХХН з позиції кардіології**

**13:10–13:30.** Курята О.В., д.м.н., проф., Семенов В.В.  
Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна  
**ІАПФ в кардіоренопротекції**

**13:35–13:55.** Стусь В.П., д.м.н., професор  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна  
**Урологія для нефролога**

**14:00–14:20.** Перерва

**14:20–14:35.** Bevzenko T.V., д.м.н., доцент  
НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології та НЗТ Київ, Україна  
**Rheumatic diseases, pregnancy and kidney damage (master class)**

**14:40–15:10.** Дядик О.О., д.м.н., професор, зав. кафедри патологічної та топографічної анатомії, Івано-  
ва М.Д., к.м.н.  
НМАПО імені П.Л. Шупика, Київ, Україна; Університет Мілана-Бікокка, Мілан, Італія  
**IgG4-асоційовані захворювання: сучасні уявлення, морфологічні особливості ураження нирок.  
Власний досвід**

**15:15–15:30.** Ротова С.О., к.м.н., доцент, Білик С.Д., Слизюк А.С.  
НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології та НЗТ, Київ, Україна; Київська обласна лікарня  
**Післяпологова кровотеча як причина ГУН: як попередити? (клінічний випадок)**

**15:35–16:00.** Іванов Д.Д., д.м.н., професор  
НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології та НЗТ, Київ, Україна  
**Нестероїдні протизапальні препарати і ХХН (дискусійний клуб)**

**16.00–16.15.** Будник Т.В., к.м.н., доцент  
НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології та НЗТ, Київ, Україна  
**Інфекції сечової системи та сучасна жінка: актуальність комплаєнсу**

**16.15.** Фінальні коментарі

Сертифікати online для зареєстрованих безкоштовно. Паперові сертифікати коштуватимуть 30 гривень.

## **Шановні колеги!**

**Запрошуємо на День нирки в Україні, що відбудеться 28 березня 2018 року (педіатрична нефрологія) у м. Львові**

**Для нотаток учасника  
Науково-практичної конференції з міжнародною участю  
«Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації —  
Всесвітній день нирки 2018»**



## IX Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

25–27 квітня 2018 року у виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза» відбудеться ключова подія у сфері охорони здоров'я України — IX Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації».

Форум є масштабним міжнародним діловим майданчиком, який об'єднує вчених, лікарів різних спеціальностей, інвесторів, виробників і дистриб'юторів медичного та лабораторного обладнання, розробників нових технологій, програмних продуктів, інструментарію, товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції й дає наочне уявлення про досягнення й тенденції розвитку світової й вітчизняної медицини. Форум включає потужну науково-практичну програму й найбільші в Україні спеціалізовані виставки.

**Організаторами Форуму** є Національна академія наук України, Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, компанія LMT.

Форум відбудеться **за підтримки** Президента України та **під патронатом** Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я. **За сприяння** медичних асоціацій, громадських об'єднань, вищих медичних навчальних закладів, соціальних фондів України та зарубіжжя.

**Генеральний партнер Форуму:** CANON.

**Офіційний партнер:** Medical School.

**Генеральний стратегічний інформаційний партнер:** ВД «Заславський».

За вісім років роботи Форуму його відвідали понад **85 000 спеціалістів** охорони здоров'я з усіх регіонів України та інших країн, відбулося понад **500 науково-практичних заходів**, доповідачами виступили понад **4000 експертів охорони здоров'я**.

**Експозиційна частина Форуму** буде представлена більше ніж **400 учасниками** — провідними компаніями ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя.

— Повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення вітчизняного та зарубіжного виробництва компанії продемонструють спеціалістам на **Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICAEXPO**.

— Лікарські препарати, парафармацевтична продукція, товари медичного призначення, лікувальна косметика, комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку буде представлено на **Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO**.

### VII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

**Конгрес** — міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, навчання, обміну досвідом та конструктивного діалогу вчених, практикуючих лікарів та експертів різних сфер медицини. Саме тут будуть обговорюватись останні інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування, що вже найближчим часом впроваджуватимуться в практику охорони здоров'я.

**Тематичні напрями Конгресу:** «Організація і управління охороною здоров'я», «Дні приватної медицини», «Дні лабораторної медицини», «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека», «Функціональна діагностика», «e-Health та інформаційні технології в медицині», «Військова медицина», «Медицина невідкладних станів», «Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія», «Медична реабілітація і фізична терапія», «Травматологія та ортопедія», «Онкологія», «Терапія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія, ендокринологія, гематологія та трансфузіологія», «Загальна практика — сімейна медицина», «Гінекологія, репродуктологія, акушерство, перинатологія, неонатологія, педіатрія», «Офтальмологія», «Урологія і нефрологія», «Організація і управління фармацією», «Сестринська справа».

**Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій».**

Учасники науково-практичної програми Конгресу після закінчення заходів отримують СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації.

### Одночасно з Міжнародним медичним форумом відбудуться:

— **Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я»** — професійна платформа для конструктивного діалогу й обміну досвідом представників органів влади, керівників державних та приватних медичних закладів, головних лікарів та їх заступників, власників та представників бізнесу, а також міжнародних експертів.

— **VII Міжнародна виставка медичного туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo** — головна виставка медичного туризму України, що об'єднує лідерів галузі та дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінюватися досвідом, підвищувати кваліфікацію фахівців за кордоном.

**Вхід на заходи вільний** за умови попередньої реєстрації.

Чекаємо на вас 25–27 квітня 2018 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза»  
(Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б, метро «Нивки»)

### Додаткова інформація

#### 3 питань участі у виставках:

Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98

E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

#### 3 питань участі в Конгресі:

Тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18

E-mail: marketing@medforum.in.ua

[www.medforum.in.ua](http://www.medforum.in.ua)

---

# 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.



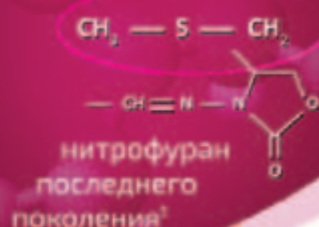
ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ  
КНИГИ ОБРАЩАЙТЕСЬ:

WWW.AKSIMED.UA • (067) 675 71 04

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

# МАКМИРОР

нифуратель, табл. 200 мг



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

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

6-9  
лет

9-12  
лет

12 лет и  
взрослые



**Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР таблетки, покрытые оболочкой.** Р/С № 04/5045/01/01, приказ МЗ Украины № 128 от 23.02.2012 г. **Состав:** 1 таблетка содержит нифурателя 200 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания:** вульвовагинальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, трихомонадами, трибадами, дрожжами, кламидиями, трибадами рода *Giardia*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пилосомит, пиелит). **Противопоказания:** острая индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или 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 - нифуратель. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также оказана антипротозойная и оралогрибковая активность. Нифуратель является противобактериальным средством для трипаносомных и трипаносомных аэробных и анаэробных бактерий. Нифуратель не действует на *Giardia lamblia* spp. Нифуратель не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. **Фармакокинетика.** Нифуратель быстро метаболизируется практически во все ткани организма. Период полураспада составляет 2,75 ± 0,30 часа. Приблизительно 0,5% нифурателя выводится с мочой в неизмененном виде. Остальная часть выводится в виде метаболитов. Нифуратель не выводится во внутримочевниковой циркуляции. Для получения детальной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. Информация для специалистов здравоохранения и распространена на время стандарта, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий по медицинской тематике.

1. Dubin E, Ferreri P. Antimicrobial activity of Nitafural / *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 12: 545, 1965. 2. Chert J. The treatment of urinary infection with Nitafural / *J Fam Med*, 23(4): 1978. 3. Nitafural in urinary tract infections / *Kalish A.M., Carter A., Dupont and Oronotology of Urinary Infections*, 1972. 4. Nitafural in chronic urinary infections. Fujita H, et al., *The Mansfield Group of Hospital Nephrologists (UK)*, *Growth and Urology Month J J Int* 1972; 105: 112-116. 5. Коваленко С.Ю., Стрелец Г.А. Эффективность применения нифурата при лечении дисбактериоза у детей / *Вопросы практической педиатрии*. 2006. Том 1, № 4. 6. Инструкция для медицинского назначения препарата Макмирор, зарегистрированное 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. Вилла Вольтурно, ИТ - Понте-де-Станья - 20088 Редцане (МН) - Италия.

**Dileo**  
**FARMA**

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