

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ

НИРКИ KIDNEYS



www.mif-ua.com

Том 7, № 2, 2018

УАДН

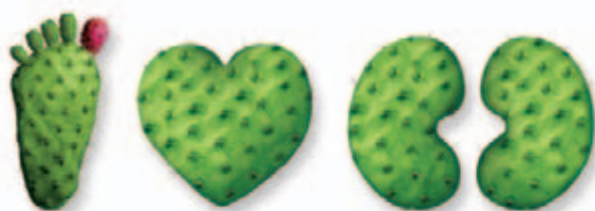


УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ
ДИТЯЧИХ НЕФРОЛОГІВ



*Используйте истинные знания,
а не чужие инструменты*

Симптоматична гіперурикемія¹



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

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



Не рекомендовано

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

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостат 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарський засіб, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза 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 лікарського засобу вивчені недостатньо. Для перорального застосування. АДЕНУРІК® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напад) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

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

Р.П. № UA/13527/01/01, UA/13527/01/02

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Почки

Флагман нефрологии

Нирки

Флагман нефрології

Kidneys

The leadership of nephrology

Рoчки

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

Том 7, № 2, 2018

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних Ulrichsweb Global Serials Directory, WorldCat, PИHЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», «Наукова періодика України», «КіберЛенінка», НБУ ім. В.І. Вернадського, CrossRef, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Journals (DOAJ), NLM-catalog, OpenAIRE, JIC index, ROAD

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 7, № 2, 2018

DOI: 10.22141/2307-1257.7.2.2018

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
14.03.2018 р., протокол № 3

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 11,62.
Зам. 2018-kidneys-24. 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, № 2, 2018

DOI: 10.22141/2307-1257.7.2.2018

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 14/03/2018,
Protocol № 3*

Folio 60x84/8. Printer's sheet 11,62.

Order 2018-kidneys-24. 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 st., 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

Запрошені статті

B.S. Lipska-Ziętkiewicz

Використання генетичного тестування при стероїд-резистентному нефротичному синдромі 8

Тема номеру

Иванов Д.Д., Курята А.В., Гармиш И.П.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск 13

Оригінальні статті

Абатуров О.Є., Вакулєнко Л.І., Савченко А.В.

Порушення ниркової й периферичної гемодинаміки в розвитку серцево-судинних розладів у дітей із хронічним пієлонефритом 23

Воронков Л.Г., Ткач Н.А.

Комбінування тiazидоподібного діуретика з петльовим при рефрактерному набряковому синдромі: результати пілотного дослідження ОКСАМІТ (застосування ксипаміду для подолання декомпенсації при серцевій недостатності) 33

Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кєнс К.А., Макух Г.В.

Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту 39

На допомогу практикуючому лікарю

Король П.О.

Діагностична роль радіонуклідної ренографії у хворих на артеріальну гіпертензію нефрогенного генезу 46

Обновления Руководства по лечению инфекций мочевых путей (EAU, 2018): комментарии конференции, посвященной Дню почки 53

Матеріали конференції

Современные подходы к лечению хронической болезни почек: в фокусе ренопротекция 59

Настанови

Janis M. Dionne, Kevin C. Harris, Geneviève Benoit, Janusz Feber, Luc Poirier, Lyne Cloutier, Meranda Nakhla, Doreen M. Rabi, Stella S. Daskalopoulou, Anne Fournier

Канадські настанови з гіпертензії (2017) щодо діагностики, обстеження, профілактики та лікування гіпертензії у дітей 62

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

Guest Articles

B.S. Lipska-Ziętkiewicz

Application of genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome 8

Cover Story

D.D. Ivanov, O.V. Kuryata, I.P. Garmysh

Renin angiotensin-aldosterone system blockers: chronic kidney disease and cardiovascular risk 13

Original Articles

O.Ye. Abatur, L.I. Vakulenko, A.V. Savchenko

Violation of renal and peripheral hemodynamics in the development of cardiovascular disorders in children with chronic pyelonephritis 23

L.H. Voronkov, N.A. Tkach

Combination of thiazide-like diuretic with loop one in refractory edema syndrome: the results of the pilot study OKSAMIT (use of xipamide to overcome decompensation in heart failure) 33

N.S. Lukianenko, M.Yu. Iskiv, K.A. Kens, H.V. Makukh

Markers of fibrillogenic disorders in children with different variants of pyelonephritis 39

To Help the Practitioner

P.O. Korol

Diagnostic role of radionuclide renography in patients with renovascular hypertension 46

Updates of the EAU Guidelines for the management of urinary tract infections 2018: comments of Kidney day conference 53

Proceedings of the Conference

Modern approaches to the treatment of chronic kidney disease: the focus on renoprotection 59

Guidelines

Janis M. Dionne, Kevin C. Harris, Geneviève Benoit, Janusz Feber, Luc Poirier, Lyne Cloutier, Meranda Nakhla, Doreen M. Rabi, Stella S. Daskalopoulou, Anne Fournier

Hypertension Canada's 2017 Guidelines for the Diagnosis, Assessment, Prevention, and Treatment of Pediatric Hypertension 62

Groot N., de Graeff N., Marks S.D., Brogan P., Avcin T., Bader-Meunier B., Dolezalova P., Feldman B.M., Kone-Paut I., Lahdenne P., McCann L., Özen S., Pilkington C.A., Ravelli A., Royen-Kerkhof A.V., Uziel Y., Vastert B.J., Wulffraat N.M., Beresford M.W., Kamphuis S.

Европейские доказательные рекомендации по диагностике и лечению люпус-нефрита у детей: инициатива SHARE..... 66

Погляд на проблему

Пиріг Л.А.

Облік, забезпечення лікування хворих на хронічну хворобу нирок III–V ст. і гостру ниркову недостатність — аналіз та оцінка 68

Головач И.Ю.

Люпус-нефрит: современная парадигма лечения 71

Огляд

Артьоменко В.В., Берлінська Л.І.

Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку преєклампсії..... 81

Клінічне спостереження

Головач И.Ю., Яременко О.Б., Стельмашук В.П., Матийко В.Н., Чипко Т.М., Корочев А.В., Михальченко Е.М., Михальская Л.В.

Клинический случай успешного лечения синдрома Гудпасчера ритуксимабом..... 87

Бевзенко Т.Б.

Ранняя диагностика и применение ритуксимаба как залог успешного лечения синдрома Гудпасчера..... 96

Для наших пацієнтів

Як визначити та що робити, якщо у дитини підвищений артеріальний тиск? 98

Рецензії

Рецензія на монографію О.Л. Сіделковського «Врачебные ошибки и врачебные девиации» 99

Groot N., de Graeff N., Marks S.D., Brogan P., Avcin T., Bader-Meunier B., Dolezalova P., Feldman B.M., Kone-Paut I., Lahdenne P., McCann L., Özen S., Pilkington C.A., Ravelli A., Royen-Kerkhof A.V., Uziel Y., Vastert B.J., Wulffraat N.M., Beresford M.W., Kamphuis S.

European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative..... 66

Looking at the Problem

L.A. Pyrih

Registration and management of patients with chronic kidney disease stage 3-5 and acute kidney injury 68

I.Yu. Golovach

Lupus nephritis: a modern treatment paradigm 71

Review

V.V. Artyomenko, L.I. Berlinska

Relevance of the modern renal biomarkers use for the screening of early development of preeclampsia 81

Clinical Observation

I.Yu. Golovach, O.B. Yaremenko, V.P. Stelmashchuk, V.N. Matijko, T.M. Chipko, A.V. Korochev, E.M. Mikhalchenko, L.V. Mikhalskaya

Clinical case of successful treatment of Goodpasture syndrome with rituximab 87

T.B. Bevzenko

Early diagnosis and use of rituximab as the key to successful treatment of Goodpasture syndrome 96

For Our Patients

How to determine and what to do if your child has high blood pressure? 98

Reviews

Review on the monograph of O.L. Sidelkovskiyi "Medical malpractice and medical deviations" 99



Шановні колеги!

14 вересня 2018 р. (у п'ятницю) кафедра нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика та Українська асоціація дитячих нефрологів за підтримки IPNA та відповідно до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій НАМН та МОЗ України проводять науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Рідкісні захворювання в нефрології» REENA (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України) із блоком питань дитячої нефрології.

Конференція відбудеться в «Гранд Адмірал Резорт і СПА» (Ірпінь), програма і реєстрація на сайті www.nephrology.kiev.ua. Реєстраційний внесок для участі в конференції — 500 гривень. Для членів УАДН участь безкоштовна. ■

Уважаемые коллеги!

Рады сообщить вам, что теперь на сервисе Google Play доступно приложение yourGFR, которое позволяет вам простым способом рассчитать значение СКФ для взрослых и детей.

Данное приложение можно скачать по ссылке:

<https://play.google.com/store/apps/details?id=yourGFR.starter> ■





Дорогие коллеги!

Слоган этого номера: «Используйте истинные знания, а не чужие инструменты».

Вот к нему притча.

Много лет назад Темный Мастер решил продать все инструменты своего ремесла. Он аккуратно выставил их в стеклянной витрине на всеобщее обозрение. Что это была за коллекция! Здесь был блестящий кинжал Зависти, а рядом с ним красовался молот Гнева.

На другой полке лежал лук Страсти, а рядом с ним живописно разместились отравленные стрелы Чревоугодия, Вожделения и Ревности.

На отдельном стенде был выставлен огромный набор сетей Лжи. Еще там были орудия Уныния, Сребролюбия и Ненависти. Все они были прекрасно представлены и снабжены ярлыками с названием и ценой.

А на самой красивой полке, отдельно ото всех остальных инструментов, лежал маленький, неказистый и довольно потрепанный на вид деревянный клинышек, на котором висел ярлык «Гордыня». На удивление, цена этого инструмента была выше, чем всех остальных вместе взятых.

Один прохожий спросил Темного Мастера, почему он так дорого ценит этот странный клинышек, и он ответил:

— Я действительно ценю его выше всех, потому что это единственный инструмент в моем арсенале, на который я могу положиться, если все остальные окажутся бессильными.

И он с нежностью погладил деревянный клинышек.

— Если мне удастся поместить этот клинышек в голову человека, — продолжал Темный Мастер, — он открывает двери и для всех остальных инструментов.

С уважением,
профессор Д. Иванов ■



B.S. Lipska-Ziętkiewicz

Clinical Genetics Unit, Department of Biology and Genetics, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

Application of genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome

Abstract. Nephrotic syndrome, one of the most frequent kidney conditions affecting patients of all ages, has significant genetic composition, especially in individuals who do not respond to glucocorticoid treatment. The recent developments in molecular biology transformed genetic testing into the first-line diagnostic tool in differential diagnosis of the condition. In this mini review current and future directions of genetic testing in nephrotic syndrome are presented.

Keywords: steroid-resistant nephrotic syndrome; genetic testing; podocytopathies

Molecular basis of the nephrotic syndrome

After decades of primarily morphological diagnostic algorithms in the clinical management of the nephrotic syndrome (NS), in the last ten years we are observing the emergence of genetic testing as an important player in reaching the final diagnosis. This echoes the general trend in modern medicine, usually referred to as “personalized medicine” where treatment is tailored for each patient according to the precise characterization of the individual both inherited and environmental particularities of the disease.

Nephrotic syndrome is one of the most frequent kidney conditions to affect children and adults. Conditions presenting clinically as NS may be either highly kidney specific, associated with extra-renal developmental malformations or occur as complication of a systemic disease [2]. The hallmark of nephrotic syndrome is malfunction of the glomerular filtration barrier (GFB). The GFB comprises three layers: podocytes, glomerular basement membrane (GBM) and the fenestrated endothelium that together make up the ultra-filter of plasma by the kidney. Recent developments in the pathogenesis of NS point toward the central role of podocytes in maintaining barrier integrity what resulted in coining the term podocytopathy (podocytopathies) when referring to the heterogeneous group of clinical entities manifesting as NS. These include both idiopathic but also clearly genetic conditions, with a well defined pattern of extra-renal manifestations.

The recommended first choice treatment of NS is glucocorticoid therapy allowing not only for disease regression in majority of cases but also for classification of patients into responders to immunosuppression that usually will have a good prognosis and non-responders, who generally progress to renal failure but have low rate of disease relapse after successful kidney transplantation. The latter group is the one with highest chances of detecting the underlying genetic defect. It should be underlined however, that about 8–10 % of genetic cases respond, at least initially, to intensified immunosuppression. This is true with respect to calcineurin inhibitors in particular. Conversely, children with multidrug-resistant sporadic disease show better renal survival than those with genetic disease [11].

The genes associated with hereditary nephrotic syndrome

As for today, there are more than 50 genes associated with NS (for the major ones see Table 1). The encoded proteins are essential for glomerular filtration barrier integrity and function, playing a role in maintaining the proper structural characteristics of the slit diaphragm, cytoskeleton, cell-matrix interactions (GBM) or regulating podocyte functioning through various signal transduction pathways and control of the energy homeostasis.

The communication between slit diaphragm and the podocyte cytoskeleton involves a number of proteins of which the most important is nephrin (encoded by the

NPHS1 gene), the essential component of the GFB interacting with the transmembrane protein podocin (*NPHS2*) and phospholipase C epsilon 1 (*PLCE1*). Mutations in the *NPHS1* account for ~60–80 % of congenital nephrotic syndrome followed by *PLCE1*, *WT1* and *LAMB2* mutations. *NPHS2* is the single most commonly mutated gene in steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) of any, except for infants, age [12]. A gain of function mutations in another slit diaphragm protein, a calcium channel localized at podocyte foot process encoded by *TRPC6* gene, leads to increased calcium influx and subsequent dysregulation of the actin cytoskeleton.

Podocyte cytoskeleton is responsible for maintaining their specialized shape, and this is achieved through interplay of a number of actin network proteins. Among these, the most commonly mutated in SRSN are structural components encoded by *ACTN4* and *MYO1E* and actin regulatory element encoded by *INF2*. Mounting evidence for the role of major GBM proteins encoded by *COL4A5*, *COL4A3*, *COL4A4* genes that classically cause Alport syndrome in late-onset (adulthood) SRNS supports their inclusion in NGS-based diagnostic gene panels [6].

Genes encoding nuclear regulatory factors better known as transcription factors and alterations to nuc-

Table 1. Genes most commonly involved in steroid resistant nephrotic syndrome (modified after [6])

Gene	Protein	Inheritance	Age of onset	Possible extra-renal manifestation(s)
<i>Slit diaphragm proteins</i>				
<i>NPHS1</i>	Nephrin	AR	Congenital, infants, rarely toddlers	
<i>NPHS2</i>	Podocin	AR	All ages	
<i>PLCE1</i>	Phospholipase C ϵ 1	AR	Congenital, infants, toddlers	
<i>TRPC6</i>	Transient receptor potential cation channel 1	AD	Adolescents, young adults, rarely children	
<i>Cytoskeleton structural and regulatory proteins</i>				
<i>ACTN4</i>	α -actinin-4	AD	Adolescents, young adults	
<i>MYO1E</i>	Non-muscle myosin 1E	AR	Infants, toddlers, children	
<i>INF2</i>	Inverted formin 2	AD	Adolescents, young adults	Charcot — Marie — Tooth disease
<i>Glomerular basement membrane proteins</i>				
<i>COL4A5</i>	α 5 type IV collagen	XD	Adolescents, young adults, rarely children	Alport syndrome
<i>COL4A4</i>	α 4 type IV collagen	AR	Adolescents, young adults, rarely children	Alport syndrome
<i>COL4A3</i>	α 3 type IV collagen	AR (AD?)	Adolescents, young adults, rarely children	Alport syndrome
<i>Nuclear transcription factors</i>				
<i>WT1</i>	Wilms tumor 1	AD	All ages	Frasier syndrome, Denys — Drash syndrome, WAGR syndrome
<i>SMARCAL1</i>	SMARCA-like protein1	AR	Infants, toddlers, children	Schimke immuno-osseous dysplasia
<i>LMX1B</i>	LIM homeobox transcription factor 1 β	AD	Children, adolescents, young adults	Nail-patella syndrome
<i>Metabolic (mitochondrial) disorders</i>				
<i>ADCK4</i>	AarF domain containing kinase 4	AR	Adolescents, rarely children	
<i>COQ2</i>	Parahydroxybenzoate polyprenyltransferase	AR	Infants, toddlers, children	Encephalopathy, deafness, retinitis pigmentosa, cardiomyopathy
<i>COQ6</i>	Coenzyme Q10 monooxygenase	AR	Children	Deafness

lear pore complex proteins comprise another subgroup of SRNS-related genomic *loci*. Among these, the most frequently mutated are *WT1*, *SMARCAL1* and *LMX1B*. Mutations in these genes lead to a number of developmental genetic syndromes including Denys — Drash and Frasier syndromes (*WT1*), Schimke immuno-osseous dysplasia (*SMARCAL1*) and nail-patella syndrome (*LMX1B*).

Finally, a group of genes encoding proteins involved in several metabolic (mitochondrial) pathways is also involved in both syndromic and idiopathic SRNS. The most common genetic entity is *ADCK4*-related glomerulopathy followed by other disorders affecting coenzyme Q10 biosynthesis pathway.

Prevalence of genetic forms of SRNS

So far, genetic diagnosis explains not more than 1/3 of SRNS with the highest detection rate in familial, consanguineous and young (congenital/infantile) patients that drops to < 10 % in sporadic adults ([10]; PodoNet own data — unpublished). Accordingly, the mode of inheritance and the age of onset are the most important clues suggestive for a particular gene defect. These factors however are not so easy to be applied clinically. The mode of inheritance can be clearly defined in a small subset of cases only, as the majority of patients present with negative family history or with just one affected relative. More to the point, due to non-full penetrance and variable expressivity, some family members carrying pathogenic variants in late-onset autosomal dominant genes might easily be overlooked. The second of the postulated factors pointing towards hereditary nature of the condition is the age of onset. Indeed, the younger the patient is, the higher the chances to detect causative mutations, with the highest detection rates of 60–80 % in congenital NS. Nonetheless, mutations in the same gene can be responsible for SRNS from infancy to adulthood as it is the case with the most frequently affected *NPHS2* gene. In the past, a few age-wise mutational screening algorithms have been proposed, however two large NGS studies ([10]; PodoNet — own data) only partially reproduced such age-related patterns. Therefore, the current recommendation is to test all SRNS-related genes at once (using for instance NGS exome sequencing or large-gene NGS panel approach). For countries, where local medical health insurance policies obstruct such an expensive testing, two step cost-effective approaches based on the mutational yield might be proposed. Here, prior to NGS, patients could be screened at low cost for mutations in the entire coding sequence of *NPHS2* and exons 8,9 of *WT1* as these represent roughly ~50 % of genetic diagnoses.

Genotype-phenotype correlations

From clinical perspective, the genotype-phenotype correlations in SRNS are not so straightforward and easy to interpret clinically. In the past, only patients presenting a full-blown phenotype (for instance a classic Denys — Drash syndrome: an individual with sex-reversal,

bilateral Wilms tumor and infantile SRNS with DMS lesions on biopsy) were catching the attention of the “gene” hunters and could have the genetic diagnosis established. That resulted in a rather stringent diagnostic criteria and limited recommendations for genetic testing. Today, in the era of next generation sequencing offering robust parallel sequencing of numerous genes, more and more oligosymptomatic patients reach diagnosis without need of waiting for the syndrome to fully develop. That has reversed the management strategy — today genotype anticipates phenotype. Clinical geneticists play the role of a wise fairy, able to predict yet clinically silent manifestations, potential involvement of other organs and systems, as well as foretell treatment strategy and the eventual outcome. The above mentioned Denys — Drash syndrome can be used as an illustration of the aforesaid: an infant presenting NS and diagnosed with a *WT1* pathogenic mutation not only will NOT have steroid treatment initiated nor kidney biopsy performed, but rather will be put on a short-track towards kidney transplantation. Moreover, such child will also undergo an intensive oncological surveillance program aimed at Wilms tumor and gonadoblastoma detection and will be subject to in-depth endocrine assessment aimed at detection of a disorder of sex differentiation along with karyotype testing [8]. As another, even more successful example, *ADCK4*-related glomerulopathy can serve. It is an important novel genetic entity of insidious onset at adolescence with mild to moderate proteinuria and absence of relevant edema in the majority of patients resulting in an already advanced chronic kidney disease at the time of diagnosis in half of the cases. *ADCK4* gene mutations are more common in Asian (for instance Turkish, Chinese) populations. Despite belonging to coenzyme Q10 (CoQ10) biosynthesis pathway disorders, a subgroup of mitochondriopathies, in *ADCK4*-related disease extra-renal manifestations are scarce and, if present, relatively mild. CoQ10 glomerulopathy is the first hereditary form of SRNS for which a causative molecular therapy is potentially available. Oral CoQ10 supplementation may reverse proteinuria and stabilize kidney function if applied early in the disease course [5]. At PodoNet Consortium, through family testing we were able to identify ten yet-asymptomatic siblings eligible for CoQ10 supplementation who showed significant decrease in proteinuria with no effect on estimated glomerular filtration rate while on treatment [1].

There is, however, another side to the phenotype-prediction performance in SRNS. As shown for instance in the case of *SMARCAL1* mutations, a significant fraction of patients carrying pathogenic variants in this gene does not manifest clinically the phenotype consistent with Schimke immuno-osseous dysplasia. In the recently published series of 34 patients with *SMARCAL1* mutations detected through PodoNet Registry, extrarenal symptoms and patient survival varied widely and correlated with the type of mutation, whereas the proteinuric glomerulopathy invariably progressed to end-stage kidney disease within the first two decades of life [9]. Other examples include certain pathogenic variants in *WT1*

(further discussed in [8]), the mutations affecting p.R246 codon of *LMX1B* [3] or some mutations in exons 2-4(6) of *INF2* [4]. It can be expected that the detection rate of milder variants will increase with routine NGS gene panel screening hampering genetic counseling. It is also observed that patients harboring the same mutation may present completely different disease dynamics. Such a phenomenon, most likely attributed to yet unidentified factors, either modifying genes, epigenetic alterations or environmental factors, was for example observed in a series of patients — compound heterozygotes carrying p.R229Q non-neutral polymorphism and c.1032delT mutation in *NPHS2* gene [7]. Among 11 patients (5 families), all coming from a closed ethnical group occupying a relatively isolated geographical region of Pomerania in Northern Poland, a significant inter- and intra-family clinical heterogeneity was observed with the age of onset ranging from infancy till late adolescence.

Where do we go from now

It is generally acknowledged that roughly half of the SRNS is due to an underlying genetic defect. 2/3 of these will have the underlying monogenic disorder identified. The remaining cases most likely represent effect of podocyte injury by an unknown circulating factor, cytokine imbalance or other immune processes. These, although considered immunological conditions, may still have some genetic background which could play part in their pathogenesis. In brief, it cannot be excluded that some rare genomic variants determine susceptibility or resistance to immune stimuli as well as the character of the subsequent response. Actually, it is now believed that monogenic inheritance of abnormalities in podocyte-specific genes disrupting filter function is only part of the story. In fact, in some patients pathological changes are observed focally (not in all glomeruli) and/or segmentally (only in parts of the glomerulus), what suggests that there was an environmental stressor, for instance a viral infection, that exercised initial localized insult in a genetically predisposed individual [2]. Such multifactorial pattern of inheritance, otherwise called “moderately complex trait”, provides explanation why the observed genotype-phenotype correlations in NS are far from being consistent. It is eagerly anticipated that the robust analyses of NGS and clinical data from large, well characterized NS patient cohorts will allow better understanding of the observed considerable genetic heterogeneity. These analyzes have to take into account not only the gene-sequencing information which is already used in clinical (diagnostic) setting but also a number of factors under research, such as epigenetic modifications, imprinting, miRNAs, etc. Only then we will be able to have a full picture of the NS pathogenesis and hence be able to predict precisely the phenotype and tailor adequate treatment modalities.

Note from the author

Diagnostic genetic testing of the entire coding sequence of *NPHS2* and exons 8,9 of *WT1* that account for ~50 % of hereditary SRNS can be performed in the

Clinical Genetics Laboratory at the Medical University Polyclinics, Gdańsk, Poland (Smoluchowskiego 17, 80214 Gdańsk, Poland). Material: 2 × 2.5 ml (3 ml) or 1 × 5 ml EDTA blood sample shipped overnight with some ice-coolers (NO dry ice required). Further details: b.lipska@gumed.edu.pl.

Acknowledgments

The research leading to these results has received funding from the European Community’s Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) under grant agreement No. 2012-305608 (EUrenOmics), from Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) through the e-Rare initiative (PodoNet) and from the Polish Ministry of Science and Education (grant N402631840).

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

References

1. *Atmaca M., Gulhan B., Korkmaz E., Inozu M., Soylemezoglu O., Candan C. et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment // Pediatr. Nephrol. 2017; 32: 1369-1375.*
2. *Bierzyńska A., Soderquest K., Koziell A. Genes and podocytes — new insights into mechanisms of podocytopathy // Frontiers in Endocrinology. 2015; 5: 226.*
3. *Boyer O., Woerner S., Yang F., Oakeley E.J., Linghu B., Gribouval O. et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement // J. Am. Soc. Nephrol. 2013; 24: 1216-22.*
4. *Challis R.C., Ring T., Xu Y., Wong E.K., Flossmann O., Roberts I.S. et al. Thrombotic microangiopathy in Inverted Formin 2-mediated renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2017; 28: 1084-1091.*
5. *Korkmaz E., Lipska-Ziętkiewicz B.S., Boyer O., Gribouval O., Fournage C., Tabatabaei M. et al. ADCK4-Associated Glomerulopathy Causes Adolescence-Onset FSGS // J. Am. Soc. Nephrol. 2016; 27: 63-8.*
6. *Lepori N., Zand L., Sethi S., Fernandez-Juarez G., Ferrenza F.C. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults // Clin. Kidney J. 2018; 12.*
7. *Lipska B.S., Balasz-Chmielewska I., Morzuch L., Wasielewski K., Vetter D., Borzecka H. et al. Mutational analysis in podocin-associated hereditary nephrotic syndrome in Polish patients: founder effect in the Kashubian population // J. Appl. Genet. 2013; 54: 327-33.*
8. *Lipska B.S., Ranchin B., Iatropoulos P., Gellermann J., Melk A., Ozaltin F. et al. Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy // Kidney Int. 2014; 85: 1169-1178.*
9. *Lipska-Ziętkiewicz B.S., Gellermann J., Boyer O., Gribouval O., Ziętkiewicz S., Kari J.A. et al. Low renal but high extrarenal phenotype variability in Schimke immuno-osseous dysplasia // PLOS One 2017; 12: e0180926.*
10. *Sadowski C.E., Lovric S., Ashraf S., Pabst W.L., Gee H.Y., Kohl S. et al. A single-gene cause in 29.5 % of cases*

of steroid-resistant nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 1279-89.

11. Trautmann A., Schnaidt S., Lipska-Ziętkiewicz B.S., Bodria M., Ozaltin F., Emma F. et al. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 3055-3065.

12. Trautmann A., Bodria M., Ozaltin F., Gheisari A., Melk A., Azocar M. et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 592-600.

Received 01.03.2018 ■

B.S. Lipska-Ziętkiewicz

Отделение клинической генетики, факультет биологии и генетики, Гданьский медицинский университет, Гданьск, Польша

Использование генетического тестирования при стероид-резистентном нефротическом синдроме

Резюме. Нефротический синдром, одно из самых распространенных заболеваний почек, поражающих пациентов всех возрастов, отличается характерным генетическим составом, особенно у лиц, которые не отвечают на лечение глюкокортикоидами. В результате недавних разработок в области молекулярной биологии генетическое тестирование

стало диагностическим инструментом первой линии при дифференциальной диагностике заболевания. В этом мини-обзоре представлены современные и будущие направления генетического тестирования при нефротическом синдроме.

Ключевые слова: стероид-резистентный нефротический синдром; генетическое тестирование; подоцитопатия

B.S. Lipska-Ziętkiewicz

Відділення клінічної генетики, факультет біології і генетики, Гданьський медичний університет, Гданьськ, Польща

Використання генетичного тестування при стероїд-резистентному нефротичному синдромі

Резюме. Нефротичний синдром, одне з найпоширеніших захворювань нирок, що уражають пацієнтів різного віку, відрізняється характерним генетичним складом, особливо в осіб, які не відповідають на лікування глюкокортикоїдами. У результаті недавніх розробок у галузі молекулярної біології генетичне тестування стало діагностичним інстру-

ментом першої лінії при диференціальній діагностиці захворювання. У цьому міні-огляді наведені сучасні й майбутні напрямки генетичного тестування при нефротичному синдромі.

Ключові слова: стероїд-резистентний нефротичний синдром; генетичне тестування; подоцитопатія

Иванов Д.Д.¹, Курята А.В.², Гармиш И.П.²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

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

D.D. Ivanov¹, O.V. Kuryata², I.P. Garmysh²

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

²State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск

Renin angiotensin-aldosterone system blockers: chronic kidney disease and cardiovascular risk

Резюме. Снижение риска сердечно-сосудистых событий является одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины. Пациенты с хроническим заболеванием почек III стадии или ниже, согласно международным рекомендациям, относятся к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. В настоящее время авторы всех существующих рекомендаций разделяют мнение о том, что препаратами первой линии для снижения артериального давления у таких пациентов являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При сочетании почечной и сердечно-сосудистой патологии, помимо традиционных, существуют и нетрадиционные почечные факторы риска (анемия, гипергидратация, гиперкоагуляция и т.д.). Для достижения более значительного снижения глобального сердечно-сосудистого риска и более тщательного контроля артериального давления предпочтительнее использовать комбинированную антигипертензивную терапию.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; сердечно-сосудистый риск; комбинированная антигипертензивная терапия

Abstract. Reducing the risk of cardiovascular events is one of the most topical issues of modern medicine. Patients with chronic kidney disease stage 3 or lower, according to international guidelines, refer to the group with high and very high cardiovascular risk. At the moment, all the existing recommendations share the view that the first-line drugs for lowering blood pressure among this group of patients are renin-angiotensin-aldosterone system blockers. When renal and cardiovascular pathologies are combined, in addition to traditional risk factors, there are non-traditional kidney risk factors too (anaemia, hyperhydration, hypercoagulation, etc.). Combined antihypertensive therapy is preferable in order to achieve more significant reduction in global cardiovascular risk and closer control of blood pressure.

Keywords: chronic kidney disease; cardiovascular risks; combined antihypertensive therapy

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) входят в список наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире. Известно, что активация этого нейрогуморального комплекса играет ключевую роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), ее осложнений и метаболических нарушений на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Помимо АГ, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II и симпатического гипертенуза включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличение массы тела.

К блокаторам РААС относят: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БРА) и прямые ингибиторы ренина. Все эти препараты имеют большую доказательную базу, не вызывает сомнений и их эффективность в качестве антигипертензивных препаратов. Также общеизвестна их способность уменьшать уровень протеинурии, снижать скорость развития ремоделирования миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), улучшать прогноз пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ).

Современная медицина уделяет много внимания больным с коморбидной патологией, в частности сочетанием заболевания сердечно-сосудистой системы с ХБП. Общеизвестно, что смертность нефрологических пациентов формируется в основном за счет кардиоваскулярных событий. Поэтому современная тактика ведения лиц с ХБП строится: 1) на лечении самой патологии почек,

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers make the list of the most commonly prescribed drugs worldwide. The activation of this neurohumoral complex plays a key role in the pathogenesis of arterial hypertension (AH), its complications and metabolic disorders at all stages of the cardiovascular continuum. Besides AH, long-term effects of increased production of renin, angiotensin II and sympathetic hypertonia include dyslipidaemia, arrhythmia, hypercoagulation, endothelial dysfunction, insulin resistance, and weight gain.

RAAS blockers include: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor blockers (ARB) and direct renin inhibitors. All these drugs have a large evidence base, and their efficacy as antihypertensive drugs is in no doubt. Their ability to reduce proteinuria, to decrease the rate of myocardial remodelling in patients with cardiovascular diseases (CVD), to improve the prognosis in patients with chronic kidney disease (CKD) and chronic heart failure with reduced ejection fraction is also commonly known.

Modern medicine pays much attention to patients with comorbid pathology, in particular to the combination of a cardiovascular disease with CKD. It is well known that the mortality in nephrological patients is formed mainly due to cardiovascular events. Therefore, the modern tactics of managing patients with CKD is based on: 1) the treatment of renal pathology itself, if possible, 2) reducing cardiovascular risks [1].

Таблица 1. Уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП

Рекомендации/уровень сердечно-сосудистого риска	Высокий риск	Очень высокий риск	Сверхвысокий риск
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	–
2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	–
2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias	–	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	–
2017 AACE Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (без других факторов риска)	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (с ≥ 1 фактором риска)	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² + установленное ССЗ

Table 1. Level of cardiovascular risk in patients with CKD

Guidelines/Level of cardiovascular risk	High risk	Very high risk	Extremely high risk
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension	GFR < 60 mL/min/1.73 m ²	GFR < 30 mL/min/1.73 m ²	–
2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice	GFR < 60 mL/min/1.73 m ²	GFR < 30 mL/min/1.73 m ²	–
2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias	–	GFR < 60 mL/min/1.73 m ²	–
2017 AACE Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease	GFR < 60 mL/min/1.73 m ² (with no other risk factors)	GFR < 60 mL/min/1.73 m ² (with ≥ 1 risk factor)	GFR < 60 mL/min/1.73 m ² + diagnosed CVD

если это возможно; 2) снижении сердечно-сосудистых рисков [1].

Сердечно-сосудистые риски в основном формируются за счет наличия гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, сахарного диабета. Практически у каждого пациента с ХБП они присутствуют в той или иной мере (табл. 1). Доказательная база ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями несоизмеримо больше и богаче, чем в нефрологии, что и определяет заинтересованность нефролога в знании современных кардиологических рекомендаций и умении их правильно использовать при ХБП.

Все существующие рекомендации едины в том, что при наличии ХБП или диабетической нефропатии или без нее, но при наличии альбуминурии стартовым препаратом в лечении гипертензии являются иАПФ/БРА (табл. 2). Другие блокаторы ренин-ангиотензиновой системы либо не зарегистрированы в Украине (алискирен — прямой ингибитор ренина), либо не являются препаратами первой линии (альдактон, эплеренон).

Основной ренопротекторного эффекта иАПФ/БРА является их способность к вазодилатации эфферентной артерии клубочка, приводящей к снижению градиента фильтрации и улучшению кровообращения в

Cardiovascular risks are mainly formed due to the presence of hypertension, ischemic heart disease, heart failure, and diabetes mellitus. Almost every patient with CKD has them to any extent (Table 1). The evidence base for managing patients with cardiovascular diseases is larger than for nephrological patients that exactly determines the interest of nephrologists in modern cardiology guidelines and their correct use in CKD.

All existing guidelines recommended that in the presence of CKD or diabetic nephropathy or without it, but with albuminuria, ACE inhibitors/ARBs are the first-line drugs in the treatment of hypertension (Table 2). Other renin-angiotensin system blockers are either not registered in Ukraine (aliskiren — a direct renin inhibitor) or not the first-line drugs (aldactone, eplerenone).

The renoprotective effect of ACE inhibitors/ARBs is based on their ability to vasodilate the efferent glomerular arteriole leading to a decrease in the filtration gradient and improvement of the blood circulation in the tubular system of kidneys. Thus, lowering blood pressure (BP) is accompa-

Таблица 2. Рекомендации по назначению иАПФ/БРА

Рекомендации	Патология	Препарат выбора	Комментарий
Hypertension Canada's 2017 Guidelines	Недиабетическая ХБП с протеинурией	иАПФ (БРА при непереносимости иАПФ)	У пациентов, находящихся на терапии иАПФ или БРА, следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия. Пациентам без протеинурии не рекомендуется применять комбинацию иАПФ + БРА
	СД + микроальбуминурия, ХБП, ССЗ или наличие дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска	иАПФ или БРА	Заболевания сердечно-сосудистой системы с клиническими или субклиническими проявлениями или ХБП (недиабетическая нефропатия, протеинурия < 1 г/сутки, расчетная СКФ 20–59 мл/мин/1,73 м ²) относятся к клиническим показаниям для интенсификации лечения АГ
2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines	АГ + ХБП	иАПФ (БРА при непереносимости иАПФ)	Целевой уровень АД < 130/80 мм рт.ст. У пациентов с АГ и ХБП (стадии 3 и выше или стадии 1 или 2 с альбуминурией (≥ 300 мг/дл или соотношение альбумин/креатинин ≥ 300 мг/г)) предпочтительно лечение иАПФ с целью замедления прогрессирования ХБП
KDIGO 2012	Недиабетическая ХБП + АГ	БРА или иАПФ	Индивидуализация целевого АД и выбора препарата в зависимости от возраста, имеющих сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний, риска прогрессирования ХБП, наличия или отсутствия ретинопатии (у пациентов с ХБП и сахарным диабетом)
	Диабетическая ХБП + АГ		
Hypertension in adults: diagnosis and management NICE 2016	ХБП + АГ	иАПФ (БРА при непереносимости иАПФ)	Не рекомендуется комбинировать иАПФ и БРА
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension	АГ + ХБП	БРА или иАПФ	Целевой уровень АД < 140/90 мм рт.ст. Не рекомендуется комбинировать иАПФ и БРА

Table 2. Guidelines on ACE inhibitors/ARBs administration

Guidelines	Pathology	Agent of choice	Comments
Hypertension Canada's 2017 Guidelines	Nondiabetic CKD with proteinuria	ACE inhibitor (ARB with intolerance to ACE inhibitors)	Patients treated with ACE inhibitors or ARBs should be carefully monitored for the renal function and potassium level. Patients without proteinuria are not recommended to use the combination of ACE inhibitors + ARB
	DM + microalbuminuria, CKD, CVD, or presence of additional cardiovascular risk factors	ACE inhibitor or ARB	Cardiovascular diseases with clinical or subclinical symptoms or CKD (non-diabetic nephropathy, proteinuria < 1 g/day, estimated GFR 20–59 mL/min/1.73 m ²) refers to clinical indications for the intensification of AH treatment
2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines	AH + CKD	ACE inhibitor (ARB with intolerance to ACE inhibitors)	Target BP level < 130/80 mmHg In patients with AH and CKD (stage 3 and higher, or stages 1 or 2 with albuminuria (≥ 300 mg/dL or albumin/creatinine ratio ≥ 300 mg/g)), treatment with ACE inhibitors is preferred to slow the progression of CKD
KDIGO 2012	Non-diabetic CKD + AH	ARB or ACE inhibitor	Individualization of the target BP and the drug choice depending on the age, cardiovascular and other underlying diseases, risk of CKD progression, presence or absence of retinopathy (in patients with CKD and diabetes mellitus)
	Diabetic CKD + AH		
Hypertension in adults: diagnosis and management NICE 2016	CKD + AH	ACE inhibitor (ARB with intolerance to ACE inhibitors)	Combination of ACE inhibitors and ARBs is not recommended
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension	AH + CKD	ARB or ACE inhibitor	Target BP level < 140/90 mmHg Combination of ACE inhibitors and ARBs is not recommended

канальцевой системе почек. Таким образом, снижение артериального давления (АД) сопровождается одновременным улучшением микроциркуляции в периферических тканях.

Но, несмотря на многочисленные исследования эффективности и безопасности этих групп препаратов, все еще имеются нерешенные вопросы. Одним из побочных эффектов использования иАПФ/БРА является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что в ряде случаев требует уменьшения дозы либо полного отказа от их применения. Исходя из вышеизложенного, говорить о ренопротекции при назначении иАПФ/БРА, очевидно, следует в непосредственной привязке к расчетной СКФ (рСКФ) у конкретного пациента, то есть персонализировать подход к лечению. С этой целью в первую очередь стоит обратить внимание на фармакокинетику того или иного препарата. Не стоит забывать, что почечная экскреция — главный путь элиминации всех известных активных ингибиторов АПФ и активных диацидных метаболитов большинства исходно неактивных препаратов [2]. Поэтому у больных со сниженной рСКФ обычно рекомендуется начинать терапию с назначения более низких доз ингибиторов, чем у больных с нормальной функцией почек. Среди иАПФ выделяют несколько препаратов, активные диацидные метаболиты которых выводятся не только через почки, но и с желчью и калом. К ингибиторам АПФ с двумя основными путями элиминации или с

нижен одновременно улучшением периферической микроциркуляции.

Despite numerous efficacy and safety studies of these drug groups, there are still outstanding issues. One of the side effects resulting from ACE inhibitor/ARB use is the decrease in glomerular filtration rate (GFR), which in some cases requires a dose reduction or discontinuation. In view of the foregoing, we should evidently speak about renoprotection while prescribing ACE inhibitors/ARBs in direct linkage to the estimated GFR (eGFR) in a particular patient, i.e. to personalize the treatment approach. For this purpose, first of all, it is worth noting the pharmacokinetics of any drug. Do not forget that renal excretion is the main way of elimination of all known active ACE inhibitors and active diacid metabolites of most initially inactive drugs [2]. Therefore, in patients with reduced eGFR, it is usually recommended to start therapy with lower doses of inhibitors than in patients with normal renal function. Among ACE inhibitors, there are several drugs, active diacid metabolites of which are excreted not only by the kidneys, but also with bile and faeces. ACE inhibitors with two main elimination ways or with predominantly hepatic elimination include zofenopril, ramipril, moexipril, and fosinopril. Perhaps, these ACE

преимущественно печеночной элиминацией относятся зофеноприл, рамиприл, моэксиприл и фозиноприл. Возможно, эти ингибиторы АПФ более безопасны при длительном применении, чем препараты с преимущественно почечной элиминацией [2, 3].

Также необходимо помнить, что снижение СКФ может быть вызвано интенсификацией снижения АД. Краеугольным камнем является вопрос оптимальных минимальных границ снижения АД. В исследовании SPRINT (2015) было продемонстрировано преимущество снижения АД < 120 мм рт.ст. по сравнению со снижением < 140 мм рт.ст. за счет значительного уменьшения частоты развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) (сердечной недостаточности), а также смерти от любых причин. В то же время согласно результатам данного исследования интенсивное снижение АД не продемонстрировало замедления прогрессирования ХБП и снижения уровня альбуминурии среди пациентов с уже выявленной почечной патологией, хотя с высокой достоверностью снизился риск развития ХБП в группе с некомпрометированными почками.

В одном из Кохрейновских обзоров, посвященных вопросу оптимального АД у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, где также сопоставляли такие конечные точки, как смертность и развитие нефатальных ССС среди пациентов с АГ и ССЗ (в первой группе целевой уровень АД был более низким по сравнению с общепринятыми показателями — ≤ 135/85 мм рт.ст., во второй — ≤ 140/90 мм рт.ст.), при сравнении результатов достоверных отличий в снижении смертности и частоты развития ССС между двумя группами отмечено не было. Авторы обзора рекомендуют дальнейшее проведение исследований для уточнения целевых цифр АД у пациентов очень высокого риска. Также согласно результатам исследования HOPE-3, которые были опубликованы в 2016 г., снижение уровня АД менее 120 мм рт.ст. не ассоциировалось с уменьшением частоты развития ССС у пациентов среднего сердечно-сосудистого риска в сравнении со снижением АД до 140 мм рт.ст. Возможно, отличие результатов SPRINT и HOPE-3 связано с тем, что в первое исследование были включены пациенты высокого кардиоваскулярного риска и с наличием ССЗ, тогда как в HOPE-3 принимали участие пациенты без ССЗ, но с наличием одного фактора риска развития ССЗ и более. Интенсивное снижение АД, преимущество которого было доказано в исследовании SPRINT, может иметь и негативный эффект. Так, согласно результатам анализа, который был проведен в Японии, уровень сердечно-сосудистого риска, инсульта или смерти от инсульта был значительно выше в группе пациентов, которые принимали антигипертензивную терапию, и с целевым уровнем АД менее 120 мм рт.ст. по сравнению с пациентами, у которых уровень АД составлял 120–129 мм рт.ст. [4]. Возможно, проводимое в настоящее время исследование ESH-CHL Stroke in Hypertension Optimal Medical Treatment (ESH-CHL-SHOT) даст дополнительную информацию об оптимальных целевых цифрах АД. В исследовании оценивается три варианта целевого снижения

inhibitors are safer for a long-term use than drugs with predominantly renal elimination [2, 3].

It should be borne in mind that the decrease in GFR may be caused by the intensification of blood pressure lowering. The cornerstone is a question about optimal minimum limits for BP decrease. SPRINT study (2015) showed the benefit of reducing blood pressure to < 120 mmHg compared with a decrease to < 140 mmHg due to a significant reduction in the incidence of fatal and non-fatal cardiovascular events (CVEs) (heart failure), as well as all-cause mortality. At the same time, according to the results of this study, intensive BP decrease did not demonstrate a slowdown in CKD progression and a decrease in albuminuria among patients with already diagnosed renal pathology, although the risk of CKD in an uncompromised group reduced significantly.

In one of the Cochrane reviews on the optimal BP in patients with high cardiovascular risk, which also compared the endpoints such as mortality and development of non-fatal CVEs in patients with AH and CVD (target blood pressure level in the first group was lower than the generally accepted values — ≤ 135/85 mmHg, and ≤ 140/90 mmHg in the second one), there were no significant differences in the reduction of mortality and CVE incidence between the two groups while comparing the results. The review authors recommend further studies to clarify the target BP in patients at very high risk. Also, according to HOPE-3 study results published in 2016, a decrease in BP to less than 120 mmHg was not associated with reduced incidence of CVD in patients with moderate cardiovascular risk compared to BP decrease to 140 mmHg. Perhaps, the difference between the results of SPRINT and HOPE-3 trials is determined by the fact that the first study included patients with high cardiovascular risk and CVD, whereas HOPE-3 involved patients without CVD, but with one or more CVD risk factors. An intensive reduction of BP, the advantage of which was proved in SPRINT study, can also have a negative effect. Thus, according to the analysis conducted in Japan, the level of cardiovascular risk, stroke or stroke mortality was significantly higher in patients receiving antihypertensive therapy, with target blood pressure level less than 120 mmHg, as compared to the patients, whose BP was 120–129 mmHg [4]. Perhaps, the ongoing ESH-CHL Stroke in Hypertension Optimal Medical Treatment (ESH-CHL-SHOT) study will provide additional information on the optimal target BP values. Three variants of target reduction in systolic blood pressure (SBP) are evaluated in the study: 135–145; 135–125 and less than 125 mmHg.

Also, the issue of possible combination of ACE inhibitors and ARBs remains relevant due to the hypothesis of a more apparent organ- and,

систолического АД (САД): 135–145; 135–125 и менее 125 мм рт.ст.

Также актуальным остается вопрос о возможности комбинирования иАПФ и БРА в связи с гипотезой о более выраженном органо- и, в частности, нефропротективном эффекте при использовании данной комбинации. Практически все руководства не рекомендуют использовать сочетание иАПФ и БРА у одного пациента. Основанием для такого подхода стали результаты исследования ONTARGET, продемонстрировавшего снижение рСКФ у людей, получавших на протяжении 5 лет одновременно рамиприл и телмисартан. Несмотря на более выраженный антигипертензивный эффект, у пациентов старше 65 лет отмечали прогрессирующее снижение функции почек. Другие результаты наблюдаются у молодых людей и детей: двойной блок иАПФ + БРА позволяет жестко контролировать уровень АД и добиваться более существенного снижения альбуминурии/протеинурии [5, 6]. Вероятно, высокая изначальная рСКФ и функциональный резерв позволяют без существенного снижения функции почек достичь более значимых результатов.

Основываясь на собственных наблюдениях на протяжении последних лет, мы придерживаемся дифференцированной тактики назначения иАПФ/БРА с целью нефропротекции и снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ХБП (с гипертензией/без нее):

- при наличии гиперfiltrации и нормотензии целесообразно рассматривать терапию блокатором РАС (однократно на ночь в небольшой дозе) как средство, приводящее к нормализации рСКФ;

- с целью торможения прогрессирования ХБП при СКФ в пределах 110–90–60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 0–2-я стадии) возможно рассмотрение вопроса комбинации иАПФ с БРА либо приема прямого ингибитора ренина (алискирен в дозе 300 мг), данное сочетание может иметь преимущества при выраженной протеинурии и как возможный вариант повышения эффективности лечения при сердечной недостаточности (данные пациенты должны наблюдаться нефрологом; необходим тщательный регулярный мониторинг уровня креатинина и К⁺);

- при рСКФ 60–30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3а–б) показана монотерапия блокатором РАС, возможно, приоритетным является назначение сартана;

- при снижении СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4–5-й стадии), 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;

- при любой рСКФ у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию гемодиализом (ХБП 5Д), использование иАПФ/БРА определяется кардиологическими показаниями (гипертензия, сердечная недостаточность, острый коронарный синдром). Стадия 5П требует по возможности отказа от иАПФ/БРА как антигипертензивных препаратов (как и при снижении

in particular, nephroprotective effect, when using this combination. Virtually all guidelines do not recommend using a combination of ACE inhibitor and ARB in one patient. This approach was based on the results of ONTARGET study demonstrated a decrease in eGFR in patients received ramipril and telmisartan simultaneously for 5 years. In spite of more significant antihypertensive effect, patients elder than 65 years had a progressive decrease in renal function. Other results are observed in young people and children: a double block of ACE inhibitors + ARB allows strictly controlling the level of BP and achieving a more significant decrease in albuminuria/proteinuria [5, 6]. Probably, a high initial eGFR value and a functional reserve allow achieving more meaningful results without a significant decrease in kidney function.

Based on our own observations over the past few years, we adhere to the differentiated approach when administering ACE inhibitors/ARBs for nephroprotection and reduction of cardiovascular risks in patients with CKD (with or without hypertension):

- in case of hyperfiltration and normotension, the therapy with RAS blocker (a small dose daily before bed) should be considered as a mean normalizing eGFR;

- in order to inhibit the progression of CKD with GFR between 110–90–60 mL/min/1.73 m² (CKD stages 0–2), it is possible to consider the combination of ACE inhibitor + ARB or administration of direct renin inhibitor (aliskiren 300 mg), this combination may have advantages in severe proteinuria and as a possible option to increase the efficacy of heart failure treatment (these patients should be followed up by a nephrologist; careful monitoring of the creatinine and K⁺ levels is also necessary);

- in case of eGFR less than 60–30 mL/min/1.73 m² (CKD stage 3a–3b), a monotherapy with RAS blocker is recommended; administration of sartan may have the priority;

- in GFR less than 30 mL/min/1.73 m² (CKD stage 4–5), it is likely to refuse RAS blocker therapy due to the negative effect on eGFR. In this case, the formula BRIMONEL + (aldactone/eplerenone and torasemide/xipamide) — (a)BRI(ace)MO(xonidine)NE(bivolol)L(ercanidipine) used in nephrological practice is replaced by MONEЛ + urapidil/minoxidil;

- for any eGFR in patients receiving renal replacement therapy with hemodialysis (CKD 5D), the use of ACE inhibitor/ARB is determined by cardiac indications (hypertension, heart failure, acute coronary syndrome). Stage 5P requires, if possible, refusing the use of ACE inhibitors/ARBs as antihypertensive drugs (similarly to eGFR decrease to less than 30 mL/min/1.73 m²), but their

рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²), но их использования при других показаниях со стороны сердечно-сосудистой системы;

— при ХБП 5Т, вероятно, тактика определяется уровнем рСКФ (рис. 1).

Следует оговориться, что изложенные рекомендации являются результатом собственных клинических наблюдений, которые соответствуют уровню доказательности «мнение эксперта».

Таким образом рено- и кардиопротекция представляют собой двуединую задачу, требующую комплексного подхода, поскольку прогрессирующее снижение функции почек и развитие сердечно-сосудистых осложнений тесно взаимосвязаны и каждый из этих факторов имеет решающее значение для общего прогноза [8]. Эти две патологии имеют общие традиционные факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия и др.), а при их сочетании действуют и нетрадиционные почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ [7].

Также в последнее время значительное внимание уделяется сочетанию эндокринной патологии и ХБП, и речь идет не только о диабетической нефропатии. Связь щитовидной железы (ЩЖ) и почек известна много лет — ги-

use for other indications from the cardiovascular system;

— in CKD 5T, the management is likely determined by the level of eGFR (Fig. 1).

It should be noted that the above-mentioned recommendations are the result of our own clinical observations corresponding to the “expert opinion” evidence level.

Thus, reno- and cardioprotection is a twin challenge requiring an integrated approach, since the progressive decrease in renal function and the development of cardiovascular complications are closely interrelated, and each of these factors is crucial for the overall prognosis [8]. These two pathologies have common traditional risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, dyslipidaemia, etc.), and when combined, unconventional renal factors (hyperhydration, anaemia, calcium phosphate metabolism abnormalities, systemic inflammation and hypercoagulability) can also affect the risk of CVD development and its pathogenesis [7].

Recently, much attention has also been paid to the combination of endocrine pathology and CKD, and it is not just for diabetic nephropathy. The connection of the thyroid gland and kidneys has been known for many years — hypothyroidism

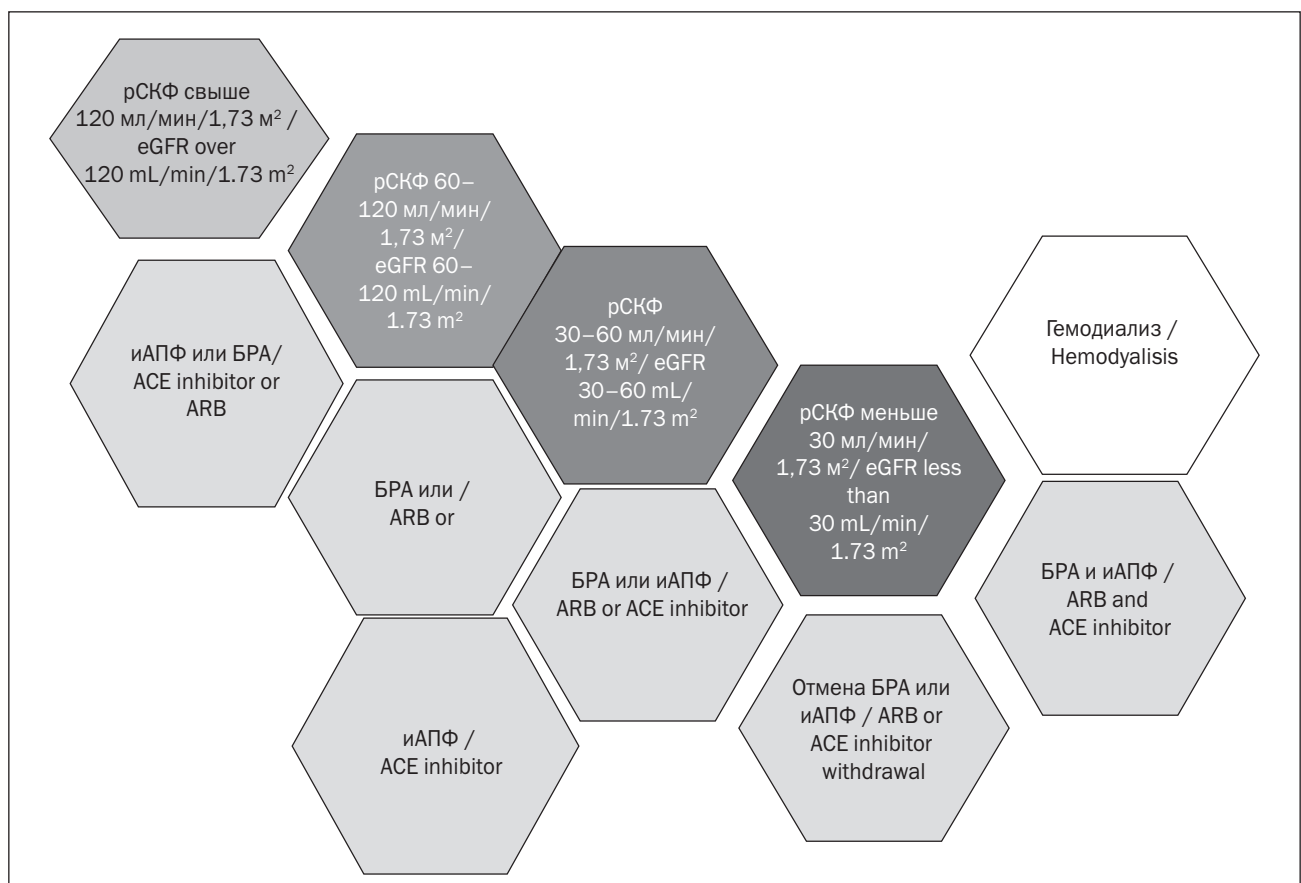


Рисунок 1. Назначение иАПФ/БРА в зависимости от рСКФ
Figure 1. Prescription of ACE inhibitors/ARBs depending of eGFR

пофунция ЩЖ является потенциальным предиктором роста летальности у пациентов с ХБП [9, 10]. С другой стороны, заболевания ЩЖ — подтвержденный фактор риска ССЗ. Но можно ли отнести субклинический гипотиреоз (СГ) к дополнительным факторам риска?

Согласно нашим данным, увеличение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в диапазоне 4,05–10 мЕд/л при сохранении нормальных показателей свободного тироксина у больных ХБП ассоциировалось с нарушением суточного профиля АД, достоверным снижением функционального состояния эндотелия и ростом уровня суточной протеинурии в сравнении с пациентами с сохраненной функцией ЩЖ (табл. 3) [10].

Следовательно, СГ должен рассматриваться как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП и АГ, который может влиять как на течение ХБП за счет увеличения показателя суточной протеинурии, так и на АГ путем нарушения суточного профиля АД и ухудшения функции эндотелия сосудов.

Таким образом, анализ современных рекомендаций говорит о том, что мы находимся на новом этапе переоценки целевых цифр АД и уровня для инициации антигипертензивной терапии. С одной стороны, идет речь об интенсификации лечения АГ, что отражено в рекомендациях АСС/АНА/ААРА (2017), а с другой — на первый план все чаще выходит индивидуализация подходов к терапии (рекомендации Канадского общества кардиологов по лечению АГ, 2017).

ИАПФ/БРА остаются препаратами выбора у пациентов с ХБП с целью ренопротекции, при сердечной недостаточности, сахарном диабете. В связи с эпидемиологической тенденцией к увеличению распространенности данных заболеваний, вероятно, будет наблюдаться дальнейшее увеличение количества пациен-

is a potential predictor of increased mortality in patients with CKD [9, 10]. On the other hand, thyroid disease is a confirmed risk factor for CVD. But can subclinical hypothyroidism (SH) be an additional risk factor?

According to our data, the increase in the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in the range of 4.05–10 mU/L while maintaining normal levels of free thyroxine in CKD patients was associated with impaired daily blood pressure profile, a significant decrease in endothelium function and daily increasing in proteinuria compared to the patients with preserved thyroid function (Table 3) [10].

Therefore, SH should be considered as an additional factor of cardiovascular risk in patients with CKD and AH, which can affect both CKD course due to increase of daily proteinuria index, and AH by violating the daily BP profile and worsening vascular endothelium function.

Thus, the analysis of modern guidelines suggests that we are at a new stage of reassessing target BP values and the level for antihypertensive therapy initiation. On the one hand, there is an emphasis on the intensification of AH treatment, which is reflected in the 2017 ACC/AHA/AAAP guidelines, on the other, the individualization of approaches to the therapy increasingly comes to the fore (Canadian Cardiovascular Society Guidelines for AH Treatment, 2017).

ACE inhibitors/ARBs remain the drugs of choice in patients with CKD for renoprotection, with heart failure, and diabetes mellitus. Due to the epidemiological trend to increased prevalence of these diseases, a further increase in the number

Таблица 3. Характеристика обследованных пациентов с ХБП и АГ в зависимости от функционального состояния щитовидной железы (Ме [25 %; 75 %])

Показатели	Пациенты с ХБП и АГ в сочетании с СГ (n = 30)	Пациенты с ХБП и АГ с сохраненной функцией щитовидной железы (n = 35)	p
Мужчины/женщины, n (%)	17/13 (56,7/43,3)	18/17 (51,4/48,6)	–
Средний возраст, лет	54 (48; 58)	53 (47; 59)	0,201
Средняя продолжительность ХБП, лет	5 (3; 8)	5 (4; 9)	0,187
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77,6 (62,1; 94,3)	78,2 (61,9; 93,2)	0,131
ТТГ, мЕд/л	7,4 (4,3; 9,4)	2,2 (1,7; 3,8)	< 0,001
Т4св, пмоль/л	15,2 (9,6; 17,9)	15,6 (10,9; 18,2)	0,142
Офисное САД, мм рт.ст.	167,8 (148,5; 179,1)	169,6 (144,8; 176,6)	0,096
Офисное ДАД, мм рт.ст.	98,6 (91,1; 99,6)	94,2 (90,9; 96,3)	0,108
Структура суточного профиля АД, n (%): — дипперы — нон-дипперы — овер-дипперы	5 (16,67) 22 (73,33) 3 (10)	12 (34,28) 22 (62,86) 1 (2,86)	– – –
Диаметр до компрессии, см	0,41 (0,31; 0,46)	0,49 (0,41; 0,52)	< 0,05
Диаметр после компрессии, см	0,43 (0,37; 0,47)	0,54 (0,44; 0,57)	< 0,05
Прирост диаметра плечевой артерии после компрессии, %	7,2 (5,4; 7,6)	9,8 (8,5; 9,9)	< 0,01
Уровень суточной протеинурии, г/сутки	1,29 (0,88; 1,39)	0,81 (0,62; 1,05)	< 0,01

Table 3. Characteristics of examined patients with CKD and AH depending on the thyroid gland function (Me [25 %; 75 %])

Indices	Patients with CKD and AH combined with SH (n = 30)	Patients with CKD and AH with preserved function of the thyroid gland (n = 35)	P
Males/Females, n (%)	17/13 (56.7/43.3)	18/17 (51.4/48.6)	–
Average age, years	54 [48; 58]	53 [47; 59]	0.201
Mean duration of CKD, years	5 [3; 8]	5 [4; 9]	0.187
GFR, mL/min/1.73 m ²	77.6 [62.1; 94.3]	78.2 [61.9; 93.2]	0.131
TSH, mU/L	7.4 [4.3; 9.4]	2.2 [1.7; 3.8]	< 0.001
T4f, pmol/L	15.2 [9.6; 17.9]	15.6 [10.9; 18.2]	0.142
Office SBP, mmHg	167.8 [148.5; 179.1]	169.6 [144.8; 176.6]	0.096
Office DBP, mmHg	98.6 [91.1; 99.6]	94.2 [90.9; 96.3]	0.108
Structure of daily BP profile, n (%):			
— deepers	5 [16.67]	12 [34.28]	–
— non-deepers	22 [73.33]	22 [62.86]	–
— over-deepers	3 [10]	1 [2.86]	–
Diameter before compression, cm	0.41 [0.31; 0.46]	0.49 [0.41; 0.52]	< 0.05
Diameter after compression, cm	0.43 [0.37; 0.47]	0.54 [0.44; 0.57]	< 0.05
Increase of the brachial artery diameter after compression, %	7.2 [5.4; 7.6]	9.8 [8.5; 9.9]	< 0.01
Level of daily proteinuria, g/day	1.29 [0.88; 1.39]	0.81 [0.62; 1.05]	< 0.01

тов, нуждающихся в данной группе препаратов. Однако следует признать, что для снижения глобального кардиоваскулярного риска и достижения более жестких целевых уровней АД закономерен переход на комбинированную антигипертензивную терапию: иАПФ/БРА с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда, небивололом, моксонидином, петлевыми диуретиками на выбор или одновременно (комбинация БРИМОНЕЛ: БРА/иАПФ + Моксонидин + НЕбиволол + Лерканидипин и петлевые диуретики).

of patients who need these drugs is likely to be observed. However, it must be admitted that in order to reduce global cardiovascular risk and to achieve more stringent target BP levels, the trend is to switch to combined antihypertensive therapy: ACE inhibitors/ARB with dihydropyridine calcium antagonists, nebivolol, moxonidine, loop diuretics at option or simultaneously (BRIMONEL combination: ARB/ACE inhibitors + MOxonidine + NEBivolol + Lercanidipine and loop diuretics).

Конфликт интересов. Не заявлен. ■

Conflicts of interests. Not declared. ■

Список литературы/References

1. Иванов Д.Д. Наступний крок в лікуванні хронічної хвороби нирок // *Нирки*. — 2016. — 2(16). — С. 10-13. Ivanov D. Next step in chronic kidney disease therapy // *Kidneys*. — 2016. — 2(16). — P. 10-13.
2. Карпов Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и лечение артериальной гипертензии // *Практикующий врач*. — 2002. — № 4. — С. 5-10.
3. Артериальная гипертензия: новый взгляд на ингибиторы АПФ [электронный ресурс] / Яблучанский Н.И. // *Medicus Aticus* — 2007. Режим доступа к журн.: http://medicus-aticus.com/index.php?action=edpr-art_hyper_1
4. Tsuji H., Shiojima I. Blood Pressure Lowering Less Than 130 mmHg is Best but Less Than 120 mmHg is Worst in a General Japanese Population // *Circulation*. — 2016. — 134. — A14133.
5. Функціональний нирковий резерв: Монографія / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москоленко, В.М. Сірман. — Одеса: Фенікс, 2015. — 182 с.
6. Иванов Д.Д., Савицька Л.М., Бабенко З.В. Гиперурикемия и прогноз хронической болезни почек // *Почки*. — 2017. — 6(3). — С. 155-160.
7. Иванов Д.Д. Блокаторы РАС, СКФ и АД // *Почки*. — 2018. — 7(1). — С. 13-17. Ivanov D.D. Renin-angiotensin system antagonists, glomerular filtration rate and blood pressure // *Kidneys*. — 2018. — 7(1). — P. 13-17.
8. Cooper D. Subclinical thyroid disease / D. Cooper, B. Biondi // *Lancet*. — 2012. — № 379(9821). — С. 1142-1154.
9. Курята А.В. Возможности коррекции когнитивных функций и тревожно-депрессивных расстройств в комплексной терапии артериальной гипертензии в зависимости от функционального состояния почек / А.В. Курята, К.Г. Карапетян, Н.И. Бардаченко, И.П. Гармиш // *Journal of neuroscience of V.M. Mankovskiyi*. — 2015. — 3(3). — С. 5-10.
10. Курята О.В. Ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом / О.В. Курята, І.П. Гармиш // *Семейная медицина*. — 2017. — № 3(71). — С. 22-27.

Получено/Received 05.03.2018 ■

Іванов Д.Д.¹, Курята А.В.², Гарміш І.П.²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

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

**Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи:
хронічна хвороба нирок і серцево-судинний ризик**

Резюме. Зниження ризику серцево-судинних подій є одним із найбільш актуальних питань сучасної медицини. Пацієнти з хронічним захворюванням нирок III стадії або нижче, згідно з міжнародними рекомендаціями, належать до групи високого і дуже високого серцево-судинного ризику. На сьогодні автори всіх існуючих рекомендацій поділяють думку про те, що препаратами першої лінії для зниження артеріального тиску в таких пацієнтів є блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. При

поєднанні ниркової та серцево-судинної патології, крім традиційних, існують і нетрадиційні ниркові фактори ризику (анемія, гіпергідратація, гіперкоагуляція тощо). Для досягнення більш значного зниження глобального серцево-судинного ризику і більш ретельного контролю артеріального тиску краще використовувати комбіновану антигіпертензивну терапію.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; серцево-судинний ризик; комбінована антигіпертензивна терапія

Абатуров О.Є.¹, Вакуленко Л.І.¹, Савченко А.В.²¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна²Медичний центр «СантаЛен», м. Ірпінь, Україна

Порушення ниркової й периферичної гемодинаміки в розвитку серцево-судинних розладів у дітей із хронічним пієлонефритом

Резюме. Актуальність. Своєчасне виявлення змін з боку серцево-судинної системи в дітей із хронічним пієлонефритом важливе для уповільнення розвитку артеріальної гіпертензії, прогресування хронічної хвороби нирок. На сьогодні сучасними неінвазивними методами ранньої діагностики серцево-судинних порушень є добове моніторування артеріального тиску та ультразвукова доплерографія судин нирок. **Мета:** визначити прогностичне значення ультрасонографічної симптоматики порушень ниркової гемодинаміки та показників добового артеріального тиску в дітей із хронічним пієлонефритом. **Матеріали та методи.** Проведено кореляційний аналіз показників добового моніторування артеріального тиску та ультразвукового доплерографічного обстеження в 107 дітей із хронічним пієлонефритом віком 3–17 років. **Результати.** Статистично вірогідні зв'язки були виявлені між такими показниками: пульсаційним індексом, індексом резистентності, систоло-діастолічним співвідношенням на рівні стовбурової й сегментарних ниркових артерій і добовими індексами (артеріального тиску, систолічного й діастолічного тиску), коефіцієнтом варіації нічним, середнім діастолічним тиском та діастолічним тиском вночі. Кореляційні зв'язки між ультрасонографічними показниками ниркової гемодинаміки та добового моніторування артеріального тиску на рівні інтерлобарних ниркових артерій були статистично невірогідними. У дітей із хронічним пієлонефритом на фоні аномалій сечовивідних шляхів був найбільш сильний зв'язок між індексами периферичного опору на рівні стовбурової ниркової артерій та показниками добового моніторування артеріального тиску. **Висновки.** Показники ниркової гемодинаміки — пульсаційний індекс, індекс резистентності, систоло-діастолічне співвідношення на рівні стовбурової й сегментарних артерій нирки можуть бути використані для характеристики ниркової гемодинаміки й прогнозування розвитку ренальної АГ у дітей із хронічним пієлонефритом. У 57 % випадків вираженість відхилень цих показників від норми ниркової гемодинаміки визначає тяжкість артеріальної гіпертензії. **Ключові слова:** ниркова гемодинаміка; хронічний пієлонефрит; діти; добове моніторування артеріального тиску; артеріальна гіпертензія

Вступ

Однією з проблем, що стоять перед педіатричною нефрологією, є ренальна артеріальна гіпертензія (АГ) [1]. У цілому поширеність клінічної АГ у дітей та підлітків становить близько 3,5 %, при цьому майже 20 % педіатричної АГ пов'язують з хронічною хворобою нирок (ХХН) [2]. У кожної другої дитини або підлітка ХХН перебігає з АГ [2]. Необхідно також відзначити, що АГ при хронічному пієлонефриті (ХПН), навіть при ще збереженій

функції нирок, спостерігається у 2–4 рази частіше, ніж у загальній популяції, і в 12–20 % випадків має злякисний перебіг [3]. Взаємодія патологічних процесів з боку серцево-судинної системи й нирок становить кардіоренальний континуум [4]. Виникнення АГ на будь-якому етапі хронічного запального процесу в нирках, зокрема ХПН, погіршує його прогноз, прискорюючи прогресування нефросклерозу, що супроводжується зменшенням кількості функціонуючих нефронів і гіпоксією паренхіми,

та ниркової недостатності [4–9]. Тобто зв'язок нефросклерозу й АГ двосторонній і взаємно обумовлений: при нефросклерозі формується АГ, а АГ, у свою чергу, сприяє розвитку й прогресуванню нефросклерозу [7, 9, 10]. Підвищений артеріальний тиск (АТ) є основним предиктором прогресування ХХН та підвищення рівня смертності серед цього контингенту дітей [11–14]. Зміни з боку серцево-судинної системи супроводжують початок ХХН [12]. Розвиток склеротичних змін у нирках у результаті запального процесу супроводжується закономірним залученням інтратренальних судин [14]. Але також є деякі підтвердження того, що ранні серцево-судинні зміни оборотні [15]. Це підкреслює важливість своєчасного виявлення та можливість корегування змін з боку серцево-судинної системи. На сьогодні одним із сучасних неінвазивних методів ранньої діагностики змін з боку серцево-судинної системи є добове моніторування АТ (ДМАТ). Порівняно з випадковим вимірюванням артеріального тиску ДМАТ є значно об'єктивнішим щодо виявлення маскованої гіпертонії, оцінки адекватності контролю АТ і прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка в дітей із ХХН [7, 13, 16]. Рівень АТ у дітей і підлітків більшою мірою, ніж у дорослих, залежить від вегетативного впливу центральної нервової системи, тому проведення ДМАТ є діагностично більш чутливим і прогностично значущим для виявлення АГ [16, 17].

У свою чергу, рання діагностика гіпертонії за допомогою ДМАТ і визначення субклінічних серцево-судинних змін забезпечують вікно для втручання, що дозволяє впливати на ранні прояви змін з боку серцево-судинної системи, тим самим відстрочуючи проведення діалізу, покращувати прогноз серцево-судинного ускладнення [7, 15].

Проблема порушення ренальної гемодинаміки як патогенетичної ланки при запальних процесах у нирках є надзвичайно актуальною [8, 18]. Адаже відомо, що функція нирок значною мірою визначається ефективністю кровообігу в них [8]. Високоінформативним неінвазивним методом діагностики стану внутрішньониркової гемодинаміки серцево-судинної системи у дітей із ХПН, ХХН є ультразвукова доплерографія (УЗДГ) судин нирок, яка завдяки своїй високій роздільній здатності та візуалізації найдрібніших судин, аж до системи мікроциркуляторного русла, дає змогу досконало оцінити внутрішньоорганну гемодинаміку [8, 9]. УЗДГ дозволяє визначити ступінь компенсації артеріального й венозного судинного тону — найбільш ранній і прогностично більш значимий, ніж підвищення АТ, критерій дисциркуляторних розладів [8].

Мета дослідження: визначити прогностичне значення ультрасонографічної симптоматики порушень ниркової гемодинаміки та показників добового артеріального тиску в дітей із хронічним піелонефритом.

Матеріали та методи

Усього було обстежено 137 дітей віком від 3 до 17 років, із них 107 дітей, які хворіють на хронічний піелонефрит, увійшли в основну групу, а 30 клінічно здорових дітей становили контрольну групу. Групи обстежених було сформовано за нозологічним принципом. За розподілом дітей за віком та статтю дослідна та контрольна групи статистично не відрізнялися ($p > 0,1$). Діагноз ХПН встановлювався дітям, якщо ознаки запалення в нирках мали місце понад 3 місяці або були наявні 2–3 рецидиви піелонефриту протягом 1 року від початку захворювання.

Латентний перебіг запального процесу було встановлено в 47 (43,9 %) осіб, рецидивуючий — у 60 хворих (56,1 %). Серед обстежених хворих найменшою була частка дітей із первинним піелонефритом — 19,6 % випадків. Розвитку вторинного піелонефриту сприяли уропатії, пов'язані з аномаліями сечовивідних шляхів (АСВШ), — 27,1 % усіх випадків (синдром Фролея, гідронефроз, мегауретер, нефроптоз, міхурово-сечовідний рефлюкс тощо), нейрогенними дисфункціями сечового міхура — 20,6 %, а також дисметаболічними нефропатіями — 32,7 %. У всіх обстежених ХПН не супроводжувався порушенням азотовидільної функції нирок і зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

Добове моніторування артеріального тиску проводилося за допомогою програмно-апаратного комплексу «Кардіотехніка-04-АД-1» («Инкарт», м. Санкт-Петербург, РФ). При аналізі даних ДМАТ оцінювалися такі параметри: середні значення систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) за добу, день і ніч; максимальні й мінімальні значення АТ у різні періоди доби; показники навантаження тиском (індекс часу (ІЧ) й індекс площі (ІП) гіпертензії) за добу, день і ніч; тривалість гіпотонічних епізодів (індекс часу та індекс площі гіпотензії) в різні періоди доби; розрахунковий показник коефіцієнт варіації (КВ) денний (КВд) і нічний (КВн), ранковий підйом АТ (величина й швидкість ранкового підйому АТ); варіабельність АТ; добовий індекс (ДІ). Усі параметри ДМАТ аналізували окремо за САТ і ДАТ для кожного часу доби (день — САТд/ДАТд; ніч — САТн/ДАТн) та в сукупності за добу. Індекс часу гіпертензії (гіпотензії), або частка підвищеного (зниженого) артеріального тиску, дозволяв оцінити час підвищення (зниження) АТ протягом доби. Індекс часу гіпертензії, що перевищував 25 % для САТ, однозначно розглядався як патологічний. У цьому випадку встановлювався діагноз АГ. При стабільній АГ ІЧ гіпертензії наближався до 100 % і втрачав свою інформативність. У даному випадку визначали індекс площі або навантаження тиском. ІП відображав гіпертонічне навантаження, що діє на організм пацієнта, тобто протягом якого часу за 24 години (або за день, ніч) і в середньому на яку величину артеріальний тиск перевищував верхню допустиму межу. Діагностика й верифікація АГ у роботі ґрунтувалась на рекомендаціях Європей-

ського товариства з питань гіпертензії (ESH, 2016) і Європейського товариства кардіологів (ESC, 2014).

З метою оцінки стану регіонарної гемодинаміки всім дітям проводили ультразвукове доплерографічне дослідження ниркової гемодинаміки на ультразвуковому апараті Honda Electronics Co (Japan) у режимі кольорового доплерівського картування в положенні лежачи на спині, на лівому та правому боці з використанням конвексного датчика з частотою від 4 до 7 МГц. У режимі кольорового доплерівського картування проводили послідовну локацію ниркових артерій у ділянці воріт нирок, а також сегментарних і інтерлобарних артерій. Якщо в однієї дитини вдавалося отримати доплерограми на кількох судинах одного рівня, то враховувалися середні значення показника.

Як числові характеристики артеріального ренального кровотоку використовували кількісні кутозалежні параметри, а саме: максимальну швидкість кровотоку в систолу, мінімальну швидкість кровотоку в діастолу, усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку впродовж усього серцевого циклу. За зазначеними параметрами обчислювали відносні показники: систоло-діастолічне співвідношення (S/D), пульсаційний індекс (PI), індекс резистентності (IR).

З урахуванням значного об'єму первинної інформації, отриманої при виконанні обстежень та в результаті її постобробки, на етапі планування дослідження була створена єдина база даних на основі інструментального середовища Microsoft Office Excel 2007.

Математичне та статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводилося на персональ-

ній електронно-обчислювальній машині за допомогою параметричних та непараметричних методів, рекомендованих для медичних досліджень. Застосовано критерії варіаційного, дисперсного, альтернативного й кореляційного статистичного аналізу. Порівняння сукупностей за кількісними показниками проводилося за допомогою дисперсного аналізу та розрахунку критерію Стюдента (t). Для виявлення зв'язку між досліджуваними параметрами розраховували показник лінійної кореляції Пірсона або показник рангової кореляції Кендалла.

Результати та обговорення

Спочатку було проведено кореляційний аналіз показників УЗДГ на рівні стовбурової ниркової артерії. При визначенні парної кореляції між показниками УЗДГ і ДМАТ у дітей із хронічним пієлонефритом у цілому найбільш сильний кореляційний зв'язок був виявлений між індексом периферичного опору PI на рівні стовбурової ниркової артерії та показниками ДМАТ (рис. 1).

На рівні стовбурової ниркової артерії в дітей, які хворіють на хронічний пієлонефрит, був виявлений виражений прямий кореляційний зв'язок між індексами периферичного опору IR і PI та ДІ (АТ, САТ, ДАТ), а з ІЧ, ІП, середнім ДАТ, ДАТн та КВн — негативний кореляційний зв'язок. Показник S/D мав помірний прямий кореляційний зв'язок з КВн і ДІ (АТ, ДАТ) та зворотний — з показниками ІЧ, ІП, середнім ДАТ, ДАТн.

Аналіз кореляційних відношень показників УЗДГ на рівні сегментарних артерій нирки з

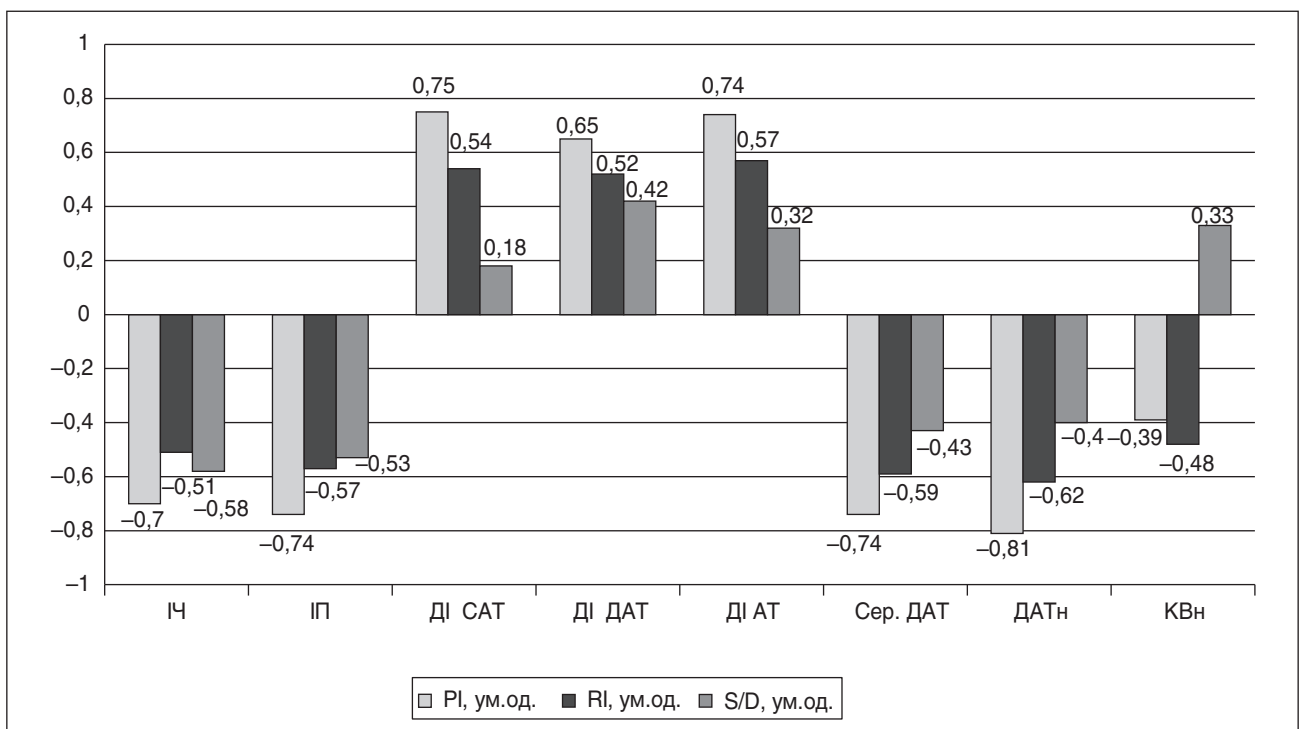


Рисунок 1. Кореляційний зв'язок між показниками УЗДГ на рівні стовбурової ниркової артерії та ДМАТ

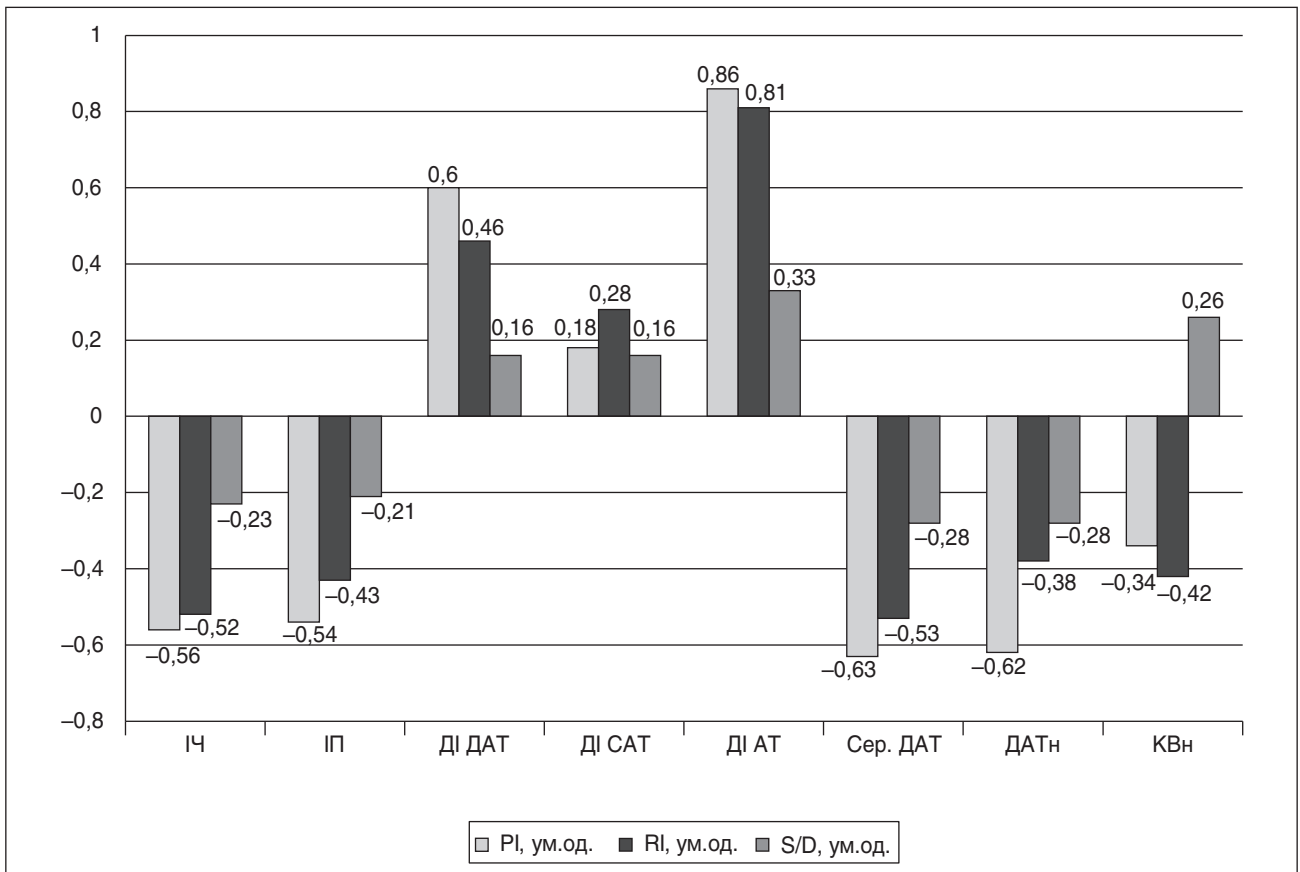


Рисунок 2. Кореляційний зв'язок між УЗДГ на рівні сегментарних артерій нирки та показниками ДМАТ

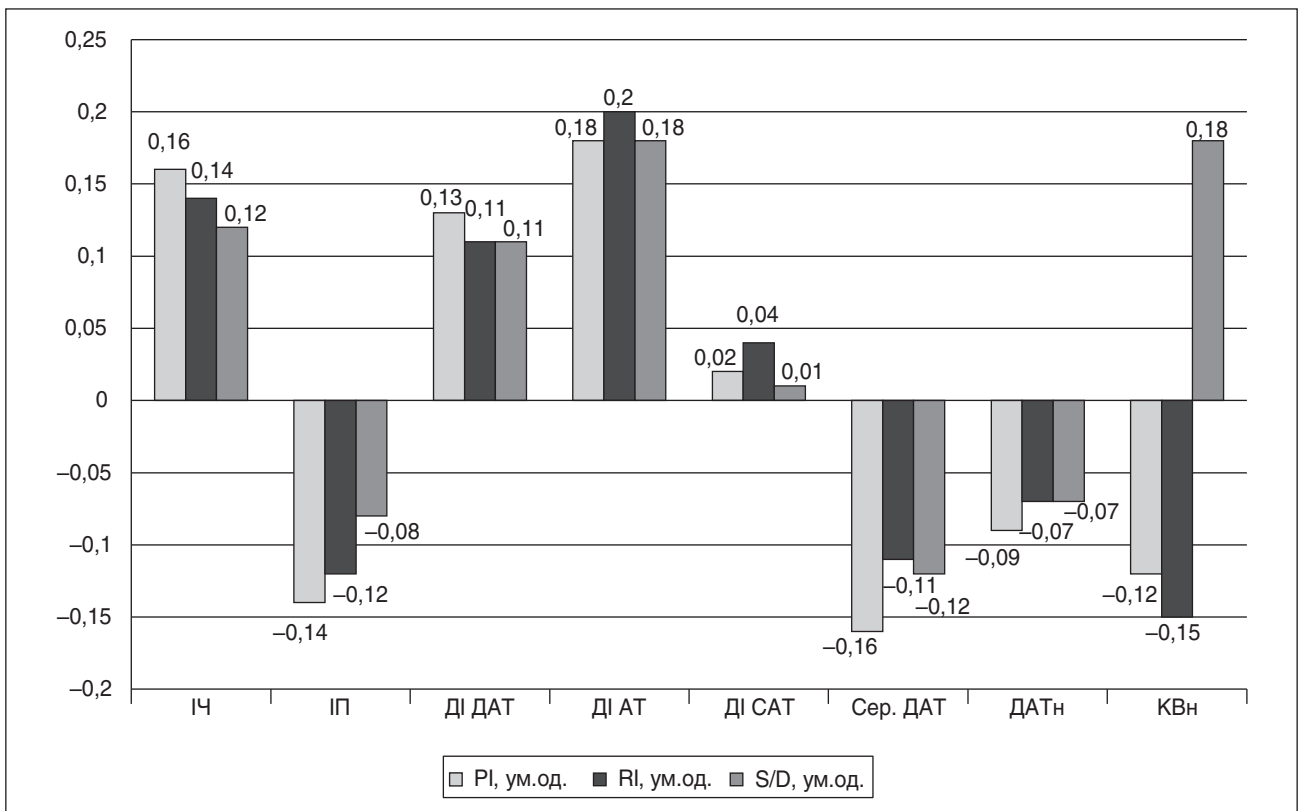


Рисунок 3. Кореляційний зв'язок між показниками УЗДГ на рівні інтерлобарних артерій нирки та ДМАТ

індексами периферичного опору IR і PI та показниками ДМАТ (ДІ (АТ, ДАТ), ІЧ, ІП, середній ДАТ, ДАТн та КВн) виявив їх статистично вірогідний виражений кореляційний зв'язок (рис. 2).

Виражений прямий кореляційний зв'язок був виявлений між індексами периферичного опору IR і PI та ДІ (АТ, ДАТ), а з ІЧ, ІП, середній ДАТ, ДАТн і КВн — негативний помірно виражений кореляційний зв'язок. Між систоло-діастолічним індексом (S/D) на рівні сегментарних артерій нирки та ДІ АТ був помірно виражений прямий кореляційний зв'язок при $r = 0,33$. Кореляційні взаємозв'язки між S/D та іншими показниками ДМАТ у дітей із ХПН були статистично невірогідними.

Кореляційні зв'язки між УЗДГ-показниками ниркової гемодинаміки та ДМАТ на рівні інтерлобарних ниркових артерій у дітей із ХПН були статистично невірогідними (рис. 3).

Порівняльний аналіз коефіцієнтів кореляції УЗДГ нирок та показників ДМАТ у хворих із хронічним піелонефритом на фоні АСВШ та без АСВШ, отриманих при проведенні парної кореляції, виявив їх розбіжність (табл. 1).

У групі хворих із хронічним піелонефритом на фоні АСВШ виявлено найбільш виражені статистично вірогідні кореляційні зв'язки між PI і ДІ (АТ, САТ, ДАТ), КВд, середнім ДАТ та ПАТ, ДАТн і ДАТд; IR і ІЧ, ДІ (АТ, ДАТ), КВд та КВн, середнім ДАТ та ПАТ, ДАТд; S/D і КВн, ІП, ДІ (АТ, САТ, ДАТ) на рівні стовбурової ниркової артерії. На рівні сегментарної артерії різнилися коефіцієнти кореляції між PI і ДІ (АТ, ДАТ), середнім ДАТ та ДАТд; IR і ІЧ, ДІ ДАТ та КВн; S/D і КВн і ДАТд.

При оцінці парної кореляції між показниками ДМАД і УЗДГ у групі хворих на ХПН на тлі АСВШ найбільш сильний зв'язок був виявлений між індексами периферичного опору PI та RI на рівні стовбурової ниркової артерії та показниками ДМАТ (рис. 4).

Помірно виражений кореляційний взаємозв'язок показників ультрасонографії та ДМАТ нирок був виявлений на рівні сегментарної ниркової артерії. Індеси периферичного опору PI та IR вірогідно корелювали з показниками ДІ АТ, ДІ ДАТ, КВн, середнім ДАТ, ІП та ДАТн ($r = 0,52$ і $r = 0,48$; $r = 0,56$ і $r = 0,61$; $r = -0,48$ і $r = -0,46$; $r = -0,6$ і $r = -0,63$; $r = -0,43$ і $r = -0,38$; $r = -0,59$ і $r = -0,62$, $p < 0,01$ відповідно).

Показник S/D мав помірний кореляційний зв'язок з КВн і ДАТд на рівні стовбурової ниркової й сегментарної артерії: S/D і ДАТд — $r = -0,5$ і $r = -0,36$, $p < 0,01$ відповідно; S/D і КВн — $r = 0,53$, та $r = 0,38$, $p < 0,01$ відповідно.

Кореляційні зв'язки між показниками ниркової гемодинаміки та ДМАТ на рівні інтерлобарної ниркової артерії в дітей із ХПН на фоні АСВШ мали також помірну вираженість та були статистично вірогідними (рис. 5).

При визначенні парної кореляції між показниками СМАД і УЗДГ у дітей із хронічним ПН без АСВШ статистично вірогідні зв'язки були виявлені між індексом периферичного опору IR на рівні стовбурової та сегментарної ниркових артерій та показниками ДМАТ (рис. 6). Показник PI мав помірний кореляційний зв'язок із КВн, ДАТд, ДАТн, ІЧ, ІП та середнім АТ на рівні стовбурової нирко-

Таблиця 1. Порівняльний аналіз коефіцієнтів кореляції між показниками УЗДГ та ДМАТ у дітей із хронічним піелонефритом

Показник ДМАТ	ХПН на фоні АСВШ						ХПН без АСВШ					
	Стовбурова артерія			Сегментарна артерія			Стовбурова артерія			Сегментарна артерія		
	PI, ум.од.	IR, ум.од.	S/D, ум.од.	PI, ум.од.	IR, ум.од.	S/D, ум.од.	PI, ум.од.	IR, ум.од.	S/D, ум.од.	PI, ум.од.	IR, ум.од.	S/D, ум.од.
ДІ АТ	0,76	0,82	-0,26	0,52	0,48	-0,13	0,33*	0,57*	-0,04*	0,21*	0,48	-0,02
ІЧ	-0,5	-0,43	-0,27	-0,27	-0,21	-0,14	-0,43	-0,64*	-0,21	-0,36	-0,56*	-0,1
ДІ САТ	0,83	0,71	-0,38	0,18	0,28	-0,16	0,36*	0,57	-0,06*	0,18	0,32	-0,04
ДІ ДАТ	0,71	0,76	-0,29	0,56	0,61	-0,11	0,32*	0,44*	-0,03*	0,23*	0,36*	-0,01
КВд	-0,46	-0,41	-0,01	-0,16	-0,22	-0,05	0,03*	-0,04*	0,16	-0,02	-0,02	0,11
КВн	-0,54	-0,47	0,53	-0,48	-0,46	0,38	-0,39	-0,2*	0,12*	-0,36	-0,16*	0,14*
Сер. САТ	-0,68	-0,73	-0,01	-0,24	-0,23	-0,04	-0,5	-0,65	-0,05	-0,3	-0,34	-0,01
Сер. ДАТ	-0,76	-0,88	-0,2	-0,6	-0,63	-0,16	-0,34*	-0,62*	-0,07	-0,24*	-0,57	-0,03
ІП	-0,66	-0,59	-0,3	-0,43	-0,38	-0,21	-0,46	-0,67	-0,04*	-0,41	-0,46	-0,03
Сер. ПАТ	0,22	0,36	0,2	0,11	0,14	-0,12	-0,02*	-0,08*	-0,08	-0,07	-0,04	-0,06
ДАТн	-0,79	-0,91	-0,05	-0,59	-0,62	-0,04	-0,39*	-0,72	-0,13	-0,41	-0,81	-0,11
ДАТд	-0,32	0,01	-0,5	0,01	-0,02	-0,36	-0,65*	-0,54*	-0,09	-0,32*	-0,2	-0,13*

Примітка: * — $p < 0,05$ — вірогідність різниці з показниками групи хронічного піелонефриту з АСВШ.

вої й сегментарної артерій: PI і ДАТд — $r = -0,34$ і $r = -0,32$, $p < 0,01$ відповідно; PI і КВн — $r = -0,39$ та $r = -0,36$, $p < 0,01$ відповідно; PI і ДАТн — $r = -0,39$ і $r = -0,41$, $p < 0,01$ відповідно; PI і ІЧ — $r = -0,43$ і $r = -0,36$, $p < 0,01$ відповідно; PI і ІП — $r = -0,46$ і $r = -0,41$, $p < 0,01$ відповідно; PI і середній АТ — $r = 0,33$ і $r = 0,34$, $p < 0,01$ відповідно. Кореляційні зв'язки між показниками ниркової гемодинаміки та ДМАТ на рівні інтерлобарної ниркової артерії в дітей із ХПН без АСВШ були статистично невірними.

Отже, кореляційний аналіз показників УЗДГ і ДМАТ у дітей у фазі ремісії хронічного пієлонефриту виявив сильний і статистично вірогідний зв'язок між показниками PI, IR, S/D і ДІ (АТ, САТ, ДАТ), КВн, середнім ДАТ та ДАТн на рівні стовбурової й сегментарних артерій нирки.

Висновки

1. Діти з хронічним пієлонефритом на тлі аномалій сечовивідних шляхів мали найбільші гемодинамічні зрушення показників ниркової гемодинаміки, що проявлялись у зниженні швидкісних показників кровотоку в нирках, збільшенні індексів судинного опору ниркової артерії й переважанні нічної діастолічної гіпертензії за даними добового моніторингу артеріального тиску. Це дозволило визначити пріоритетність використання цих показників для характеристики ренальної гемодинаміки й прогно-

зування розвитку артеріальної гіпертензії в дітей із хронічним пієлонефритом.

2. Парний кореляційний аналіз найбільш значущих показників ультрасонографії судин нирок і добового моніторингу артеріального тиску в дітей із хронічним пієлонефритом виявив зниження регіонарної ниркової гемоциркуляції на рівні стовбурової й сегментарних артерій нирки.

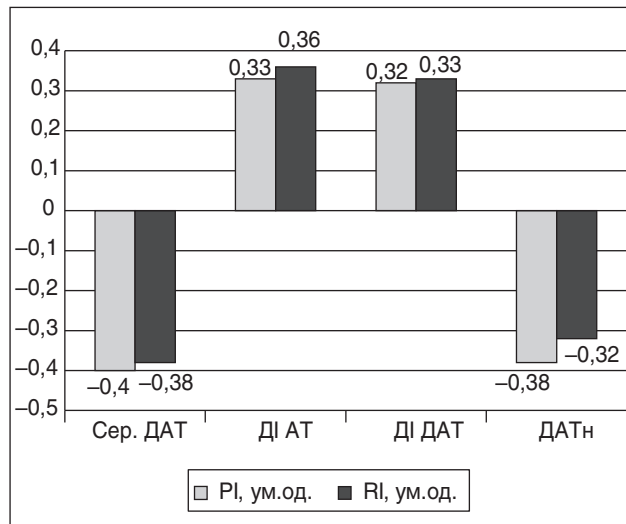


Рисунок 5. Кореляційний зв'язок між показниками ниркової гемодинаміки та ДМАТ на рівні стовбурової ниркової артерії в дітей із хронічним пієлонефритом на тлі АСВШ

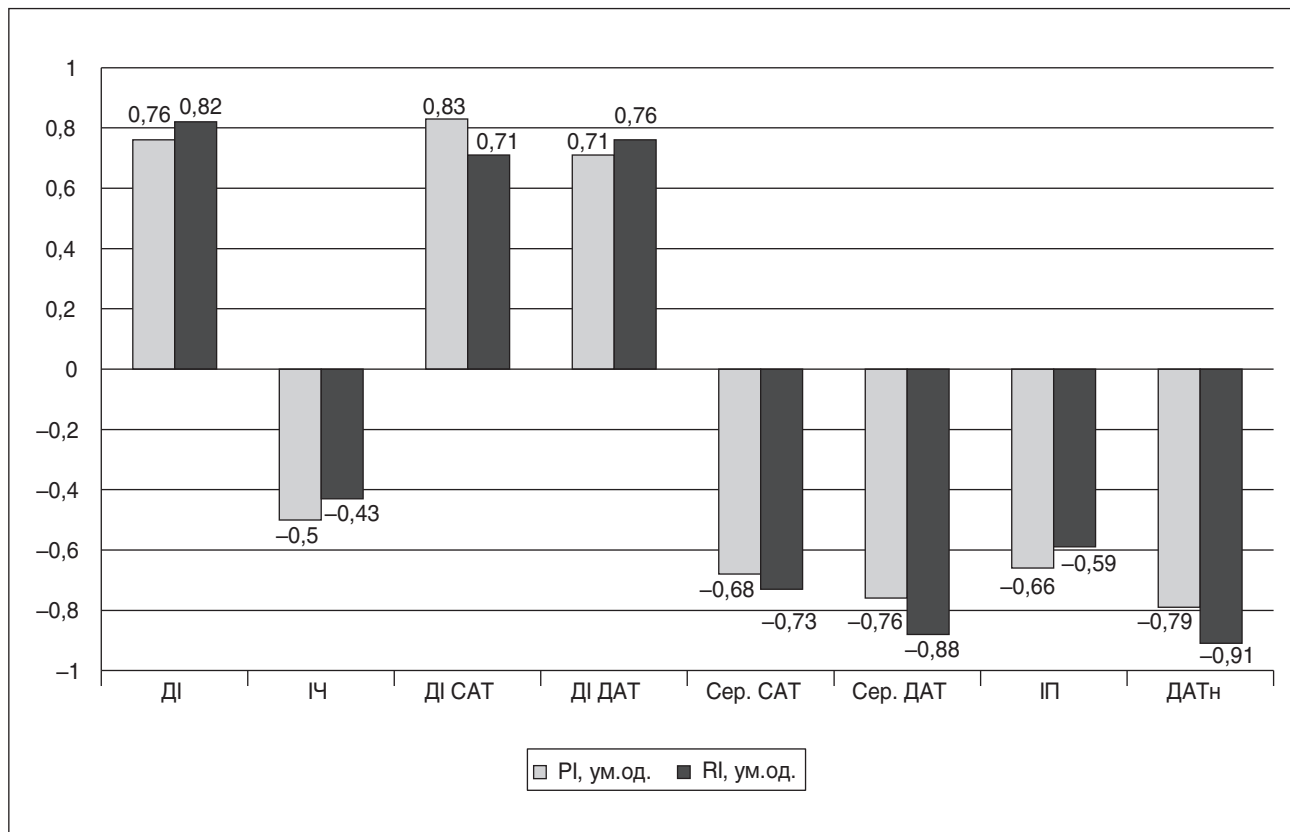


Рисунок 4. Кореляційний зв'язок між PI та RI на рівні стовбурової ниркової артерії та показниками ДМАТ у дітей із хронічним пієлонефритом на тлі АСВШ

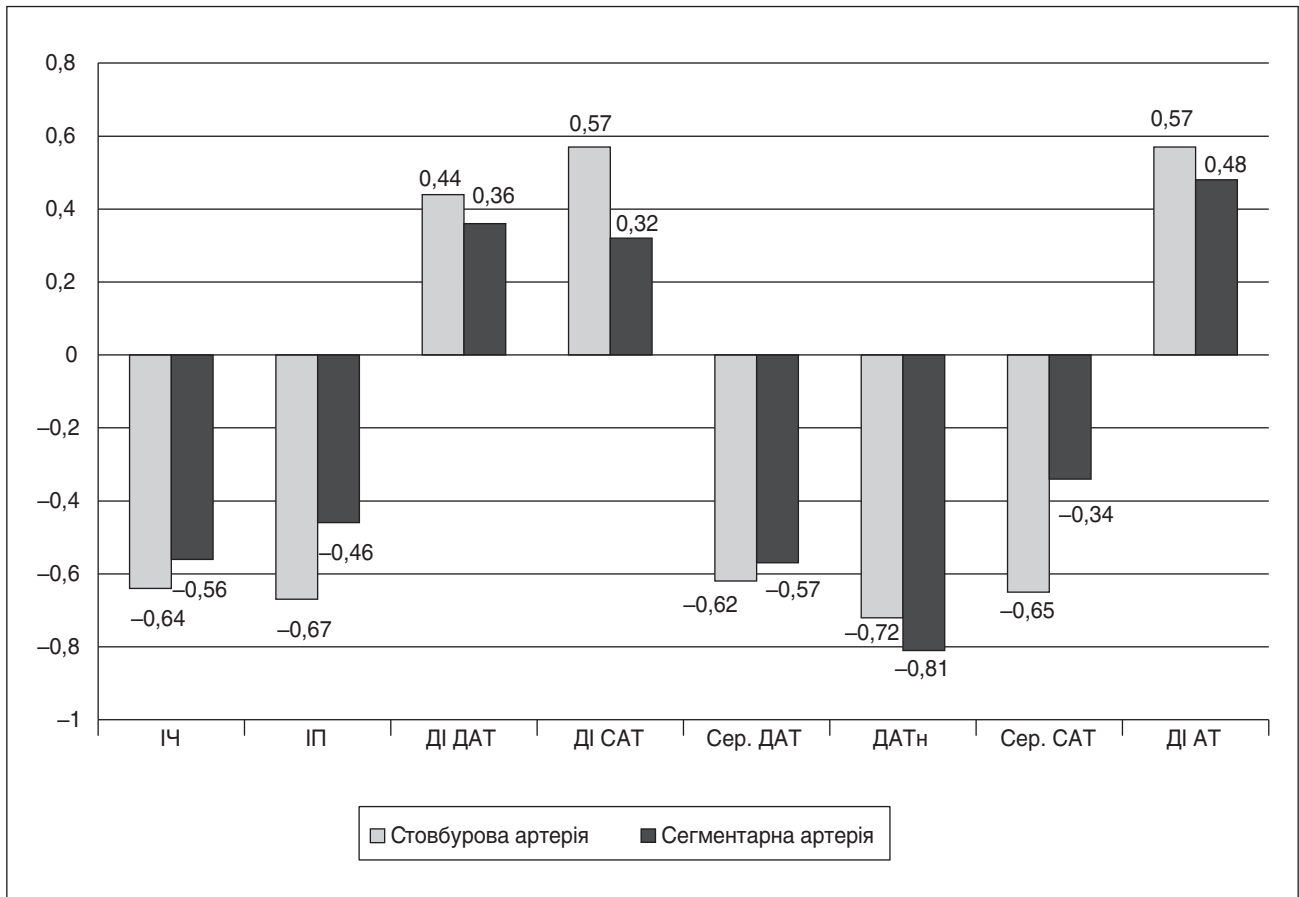


Рисунок 6. Кореляційний зв'язок між індексом периферичного опору ІР на рівні стовбурової та сегментарної ниркових артерій і показниками ДМАТ у дітей із хронічним пієлонефритом без АСВШ

3. Найбільшу прогностичну значимість в оцінці функціонального стану ренальної гемодинаміки та прогресування артеріальної гіпертензії в дітей із хронічним пієлонефритом мали доплерографічні кутозалежні показники ниркового кровотоку (PI, RI і S/D) на рівні сегментарних та стовбурової ниркових артерій.

4. Для раннього виявлення порушень ренально-го кровотоку при хронічному пієлонефриті в дітей у комплекс інструментальних досліджень необхідно включати ультразвукове дослідження нирок з визначенням кутозалежних показників ниркового кровотоку (PI, RI і S/D) на рівні сегментарних та стовбурової ниркових артерій, що мають найбільшу прогностичну значимість в оцінці функціонального стану ренальної гемодинаміки та прогресування артеріальної гіпертензії в дітей із хронічним пієлонефритом.

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

Рецензенти: Кривоустов С.П., д.м.н., професор кафедри педіатрії № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця; Макеева Н.І., д.м.н., професор, зав. кафедри педіатрії № 2 ХНМУ.

Список літератури

1. Савенкова Н.Д. Нефрогенная артериальная гипертензия у детей и подростков: причины, классификация, диагностика / Н.Д. Савенкова // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2017. — № 62(4). — С. 43-48. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-43-48.
2. Flynn J.T. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents* / J.T. Flynn, D.C. Kaelber, C.M. Baker-Smith et al. // *Pediatrics.* — 2017. — № 140(3). pii: e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
3. Ермолаева Ю.А. Суточный профиль артериального давления у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Ю.А. Ермолаева, С.Н. Иванов, О.П. Харина и др. // *Сибирский медицинский вестник.* — 2008. — № 2. — С. 5-9.
4. Макеева Н.І. Ренокардіальний континуум у дітей із хронічним захворюванням нирок: «традиційні» та «нетрадиційні» чинники ризику формування кардіоваскулярних ускладнень / Н.І. Макеева // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 2013. — № 1(455). — С. 20-24.
5. Иванов Д.Д. Следующий шаг в лечении хронической болезни почек / Д.Д. Иванов // *Почки.* — 2016. — № 2(16). — С. 10-13.
6. Shaikh N. Identification of Children and Adolescents at Risk for Renal Scarring After a First Urinary Tract Infection. *A Meta-*

analysis With Individual Patient Data / N. Shaikh, J.C. Craig, M.M. Rovers et al. // *JAMA Pediatr.* — 2014. — № 168(10). — P. 893-900. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.637

7. Hooman N. The prevalence of hypertension in children with renal scars / N. Hooman, R. Isa-Tafreshi, S.H. Mostafavi et al. // *Minerva Pediatr.* — 2017. — № 69(3). — P. 200-205. doi:10.23736/S0026-4946.16.04217-1. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28452212>

8. Аверченко М.В. Допплерографические показатели ренальной гемодинамики у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом / М.В. Аверченко // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* — 2012. — № 5. — С. 68-78.

9. Mohammadjafari H. Doppler Ultrasonography as a Predictive Tool for Permanent Kidney Damage Following Acute Pyelonephritis Comparison With Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy / H. Mohammadjafari, A. Aalae, E. Salehifaret al. // *Iranian Journal of Kidney Diseases.* — 2011. — Vol. 5, № 6. — P. 386-391.

10. Park Y.S. Renal scar formation after urinary tract infection in children / Y.S. Park // *Korean J. Pediatr.* — 2012. — № 55(10). — P. 367-370. doi:10.3345/kjp.2012.55.10.367. Epub 2012 Oct. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23133482>

11. Safder O. Pediatric CKD and cardiovascular disease / O. Safder, Al.S. Sharif, J.A. Kari // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* — 2014. — № 14(3). — P. 177-84. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720458>

12. Tian J. Cardiovascular risks in chronic kidney disease pediatric patients / J. Tian, L. Niu, X. An // *Exp. Ther. Med.* — 2017. — № 14(5). — P. 4615-4619. doi:10.3892/etm.2017.5117. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5704347/>

13. Gupta D. Role of 24-h ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic kidney disease / D. Gupta, S. Chaturvedi, S. Chandy, I. Agarwal // *Indian J. Nephrol.* — 2015. — № 25(6). — P. 355-361. doi:10.4103/0971-4065.148305. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26664211>

14. Warady B.A. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The chronic kidney disease in children (CKiD) cohort / B.A. Warady, A.G. Abraham, G.J. Schwartz et al. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2015. — № 65. — P. 878-888. doi:10.1053/j.ajkd.2015.01.008. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578873/>

15. Vidi S.R. Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children / S.R. Vidi // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2018. — № 30(2). — P. 247-251. doi:10.1097/MOP.0000000000000595. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29517980>

16. Іванов Д.Д. Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків: нефрологічний аспект // *Дитячий лікар.* — 2009. — № 2(2). — С. 22-25.

17. Безрук В.В. Нефрологічні аспекти артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків / В.В. Безрук // *Клінічна та експериментальна патологія.* — 2013. — Т. 12, № 4(46). — С. 133-13.

18. Зорин И.В. Значение нарушений внутривисочечной гемодинамики в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей / И.В. Зорин, А.А. Вялкова, Л.В. Ванюшина // *Лечащий врач.* — 2016. — № 1. — <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436384/>

Отримано 25.02.2018 ■

Абатуров А.Е.¹, Вакуленко Л.И.¹, Савченко А.В.²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

²Медицинский центр «СантаЛен», г. Ирпень, Украина

Нарушения почечной и периферической гемодинамики в развитии сердечно-сосудистых расстройств у детей с хроническим пиелонефритом

Резюме. Актуальность. Своевременное выявление изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с хроническим пиелонефритом важно для замедления развития артериальной гипертензии, прогрессирования хронической болезни почек. Современными неинвазивными методами ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений является суточное мониторирование артериального давления и ультразвуковая доплерография сосудов почек. **Цель работы:** определить прогностическое значение ультрасонографической симптоматики нарушений почечной гемодинамики и показателей суточного артериального давления у детей с хроническим пиелонефритом. **Результаты.** Статистически достоверные связи были обнаружены между такими показателями: пульсационным индексом, индексом резистентности, систоло-диастолическим соотношением на уровне стволочной и сегментарных почечных артерий и суточными индексами (артериального давления, систолического и диастолического давления), коэффициентом вариации, средним диастолическим давлением и диастолическим давлением ночью. Корреляци-

онные связи между показателями почечной гемодинамики и суточного мониторирования артериального давления на уровне интерлобарных почечных артерий были статистически недостоверными. У детей с хроническим пиелонефритом на фоне аномалий мочевыводящих путей была наиболее сильной связь между индексами периферического сопротивления на уровне стволочной почечной артерий и показателями суточного мониторирования артериального давления. **Выводы.** Показатели почечной гемодинамики: пульсационный индекс, индекс резистентности, систоло-диастолическое отношение на уровне стволочной и сегментарных артерий почки могут быть использованы для характеристики почечной гемодинамики и прогнозирования развития почечной АГ у детей с хроническим пиелонефритом. В 57 % случаев выраженность отклонений этих показателей от нормы почечной гемодинамики определяет тяжесть артериальной гипертензии.

Ключевые слова: почечная гемодинамика; хронический пиелонефрит; дети; суточное мониторирование артериального давления; артериальная гипертензия

O.Ye. Abaturov¹, L.I. Vakulenko¹, A.V. Savchenko²

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Medical Center "SantaLen", Iripin, Ukraine

Violation of renal and peripheral hemodynamics in the development of cardiovascular disorders in children with chronic pyelonephritis

Abstract. Background. Prompt detection of changes in the cardiovascular system in children with chronic pyelonephritis is important for slowing down the development of arterial hypertension and the progression of chronic kidney disease. Nowadays, daily monitoring of blood pressure and ultrasound Doppler of the renal vessels are the up-to-date non-invasive methods for early diagnosis of cardiovascular disorders. The purpose of the study was to determine the prognostic value of ultrasound symptoms of renal hemodynamic disorders and daily blood pressure monitoring in children with chronic pyelonephritis. **Materials and methods.** The correlation analysis of indicators of daily blood pressure monitoring and ultrasound Doppler examination have been performed in 107 children aged 3–17 years with chronic pyelonephritis. **Results.** There was statistically significant correlation between such indicators as pulsation index, resistance index, systolic-diastolic ratio at the level of stem, segmental renal arteries and daily indexes (blood pressure, systolic pressure and diastolic pressure), variation co-

efficient at night, mean diastolic pressure and diastolic pressure at night. However, correlation between ultrasound indicators of renal hemodynamics and daily blood pressure monitoring at the level of interlobular renal arteries was statistically unreliable. Furthermore, children with chronic pyelonephritis on the background of urinary tract abnormalities had the strongest associations between the indicators of the peripheral resistance at the level of the stem renal arteries and the indexes of daily blood pressure monitoring. **Conclusions.** Indicators of renal hemodynamics — pulsation index, index of resistance, systolic-diastolic ratio at the level of the stem and segmental arteries of the kidney can distinguish the features of renal hemodynamics in order to predict the development of renal hypertension in children with chronic pyelonephritis. The intensity of deviations of these parameters from the normal rates of renal hemodynamics determines the severity of arterial hypertension in 57 % of cases.

Keywords: renal hemodynamics; chronic pyelonephritis; children, daily blood pressure monitoring; arterial hypertension

Воронков Л.Г., Ткач Н.А., від імені колективу дослідників ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Комбінування тіазидоподібного діуретика з петльовим при рефрактерному набряковому синдромі: результати пілотного дослідження ОКСАМИТ (застосування ксипаміду для подолання декомпенсації при серцевій недостатності)

Резюме. У статті розглядається проблема лікування пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю, а саме приділяється увага корекції рефрактерного набрякового синдрому. Наведені дані дослідження з наукового обґрунтування доцільності поєднання ксипаміду з петльовим діуретиком у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю та недостатньою діуретичною відповіддю на внутрішньовенну терапію фуросемідом.

Ключові слова: серцева недостатність; набряковий синдром; діуретики; лікування; ксипамід

Декомпенсована хронічна серцева недостатність (СН) лишається однією з актуальних проблем сучасної кардіології. Становлячи, за різними даними, від 62 до 80 % усіх випадків гострої СН [1–3], вона характеризується не тільки високим рівнем внутрішньогоспітальної летальності [4, 5], а й суттєвими економічними витратами, що насамперед зумовлено вимушеною пролонгацією перебування таких пацієнтів у стаціонарі [6].

Із метою подолання рефрактерного набрякового синдрому поряд із збільшенням дози та внутрішньовенним введенням петльового діуретика чинні (2016) рекомендації Європейського кардіологічного товариства передбачають перехід на інший петльовий засіб, комбінування останнього з тіазидом або метолазоном, з антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів, ультрафільтрацію крові [7]. Додавання тіазидового або тіазидоподібного діуретика до петльового як засіб подолання діуретичної відповіді також закріплене в чинних рекомендаціях з лікування СН Української асоціації кардіологів [8]. Нижче наводимо список діуретиків та їх дози зі згаданого вітчизняного документа, в якому містяться ті сечогінні засоби, які нині мають реєстрацію в Україні (табл. 1).

Серед тіазидових/тіазидоподібних діуретиків, що, як згадано вище, виконують роль терапевтичного резерву у відповідних клінічних ситуаціях, велику увагу привертає ксипамід, що відзначається притаманним йому оптимальним балансом діуретичної ефективності та безпеки в пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок [9].

На відміну від добре відомого в Україні референтного препарату тіазидового ряду — гідрохлортиазиду ксипамід метаболічно нейтральний, доволі ефективний при низьких значеннях швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (< 30 мл/хв/1,73 м²), чинить лише помірний вплив на екскрецію K⁺ [9, 10]. Порівняно з фуросемідом ксипамід характеризується значно повільнішим наростанням натрійуретичної дії та більш тривалим діуретичним ефектом, що врешті зумовлює відсутність у нього рикошетного ефекту затримки натрію — істотного недоліку, притаманного фуросеміду [11].

Практичне застосування впродовж останніх років у нашій клініці ксипаміду як діуретика резерву у хворих на СН із недостатньою ефективністю петльових сечогінних засобів продемонструвало його високу ефективність майже в усіх випадках [12]. Дане дослідження було сплановане та виконане з

Для кореспонденції: Воронков Л.Г., доктор медичних наук, професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: L. Voronkov, MD, PhD, Professor, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Narodnoho Opolcheniya st., 5, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

метою наукового обґрунтування доцільності поєднання ксипаміду з петльовим діуретиком у пацієнтів із тяжкою СН та недостатньою діуретичною відповіддю на внутрішньовенну терапію фуросемідом.

Клінічна характеристика пацієнтів та методи їх обстеження

У дослідженні взяли участь 50 пацієнтів із декомпенсованою хронічною СН (ХСН) (III–IV ФК за NYHA), що виникла на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС) або дилатаційної кардіоміопатії. Пацієнти знаходилися на лікуванні у відділі серцевої недостатності ДУ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ).

Критеріями включення у дослідження були: 1) гостра декомпенсована СН при наявності раніше діагностованої ХСН; 2) вік від 18 до 80 років; 3) ШКФ > 15 мл/хв/1,73 м², але < 60 мл/хв/1,73 м²; 4) систолічний артеріальний тиск (САТ) > 90 мм рт.ст.

У дослідження не були включені пацієнти: 1) із I–II ФК за NYHA; 2) віком менше 18 та більше 80 років; 3) ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² і більше 60 мл/хв/1,73 м²; 4) гострими формами ІХС, гострим порушенням мозкового кровообігу; 5) САТ < 90 мм рт.ст.; 6) гострими інфекційними захворюваннями; 7) злоякісними новоутвореннями; 8) гострими та хронічними захворюваннями нирок та сечовивідних шляхів; 9) наявністю аденоми простати ≥ II ст.; 10) протипоказаннями до призначення петльових та тіазидових діуретиків; 11) пацієнти, які беруть участь в іншому дослідженні.

Кожен з учасників дослідження дав інформовану згоду на участь у ньому. Усім пацієнтам були проведені: загальноклінічне обстеження, виконана стандартна електрокардіограма та ехокардіографія, лабораторні тести (клінічна гемограма, загальний аналіз сечі, стандартні біохімічні тести (у т.ч. сечо-

ва кислота), проведений розрахунок ШКФ за формулою СКД-ЕРІ). Щоденно всім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, проводилась оцінка: загальноклінічного стану, артеріального тиску, добового діурезу, маси тіла (показники фіксувалися у листку спостереження). Двічі на тиждень у пацієнтів контролювалися показники: загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові (калій, креатинін, АСТ, АЛТ, глюкоза), на першу та десятю добу оцінювався показник рівня сечової кислоти. Пацієнти приймали стандартну терапію ХСН, при цьому всі, як правило, отримували антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон).

Усім пацієнтам, які надійшли до стаціонару та відповідали критеріям включення в дане дослідження, з метою активної діуретичної терапії був призначений фуросемід (перорально та внутрішньовенно) за нижченаведеною схемою. За відсутності адекватної діуретичної відповіді (сумарно < 2,5 л за перші 48 годин) при збільшенні дози фуросеміду пацієнти були поділені на дві рівні групи випадковим методом:

— I група — пацієнти, яким продовжувалася титрація доз фуросеміду до отримання адекватної діуретичної відповіді;

— II група — пацієнти, яким доза фуросеміду не змінювалася, а до схеми лікування (починаючи з 3-ї доби) додавався пероральний прийом ксипаміду (Ксипогама) 20–40 мг/добу (рис. 1).

Якщо у пацієнтів I групи вказане ступінчасте збільшення доз фуросеміду до субмаксимальних не давало ефективної діуретичної відповіді на 5-ту добу лікування, їм також призначався ксипамід 20–40 мг (підгрупа Ia). Відповідно, до підгрупи Ib увійшли пацієнти із задовільною діуретичною відповіддю на титрацію доз фуросеміду.

Основні групи були порівнянні за основними клініко-демографічними показниками та схемою основного лікування (табл. 2).

Таблиця 1. Дози діуретиків, які зазвичай призначають хворим на СН

Діуретик	Стартова доза, мг		Звичайна добова доза, мг	
<i>Петльові діуретики</i>				
Фуросемід	20–40		40–240	
Буметанід*	0,5–1,0		1–5	
Торасемід	5–10		10–20	
<i>Тіазидові діуретики</i>				
Гідрохлортіазид	25		12,5–100	
Метолазон*	2,5		2,5–10	
Індапамід	2,5		2,5–5	
Ксипамід	10		10–40	
<i>Калійзберігаючі діуретики</i>				
	+ ІАПФ/БРА	– ІАПФ/БРА	+ ІАПФ/БРА	– ІАПФ/БРА
Спіронолактон/еплеренон	12,5–25	50	50	100–200
Амілорид*	2,5	5	5–10	10–20
Тріамтерен*	25	50	100	200

Примітка: * — станом на 2017 р. реєстрація в Україні відсутня.

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою програмних засобів — табличного процесора Excel та пакета прикладних програм Statistica v.6.0, США (розділи Descriptive Statistics, Non-parametric Statistics).

Результати та їх обговорення

Комбінування фуросеміду із ксипамідом 20–40 мг із третьої доби спостереження дозволило досягнути кращої діуретичної відповіді порівняно зі

збільшенням доз фуросеміду (рис. 2). Причому вірогідно більший об'єм добової сечі спостерігався з моменту приєднання до схеми лікування ксипаміду (рис. 2, 3).

У групі ксипаміду спостерігалось менш виражене зниження рівня САТ (рис. 5) під час активної діуретичної терапії, що, можливо, пов'язане з використанням менших внутрішньовенних доз фуросеміду в цій групі пацієнтів.

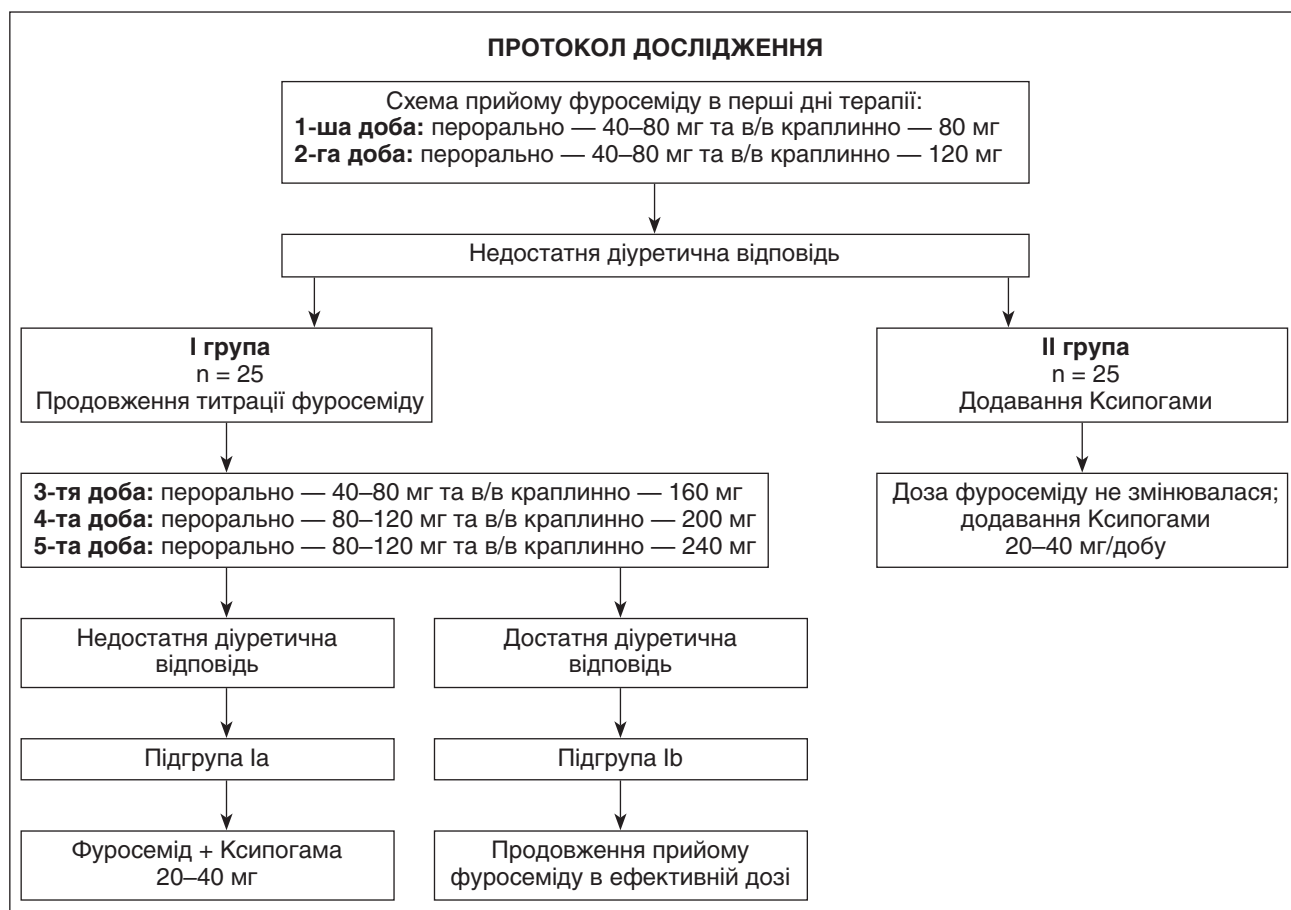


Рисунок 1. Схема проведення дослідження

Таблиця 2. Клінічна характеристика та структура базисної терапії обстежених пацієнтів

Показник	I група (фуросемід, n = 25)	II група (ксипамід, n = 25)	P
Чоловіки, n (%)	20 (80)	19 (76)	0,59
Вік (років), M ± m	62,420 ± 2,142	63,52 ± 2,24	0,66
Перенесений інфаркт міокарда, n (%)	11 (44)	10 (40)	0,62
Постійна/персистуюча фібриляція передсердь, n (%)	12 (48)	13 (52)	0,09
Анасарка, n (%)	11 (44)	12 (48)	0,12
Цукровий діабет, n (%)	10 (40)	12 (44)	0,08
САТ, мм рт.ст., n (%)	107,917 ± 2,29	108,043 ± 2,520	0,46
Бета-блокатори, n (%)	22 (88)	21 (84)	0,16
ІАПФ, n (%)	9 (36)	10 (40)	0,31
Спіронолактон, n (%)	25 (100%)	25 (100)	1,0
Середня добова доза (мг), M ± m	48,960 ± 1,042	49,12 ± 3,81	0,09

Покращення ниркової функції (за показником ШКФ) спостерігалось в обох групах, але більш виражене в абсолютних величинах у групі ксипаміду. Однак ця різниця не виявилася вірогідною (рис. 6).

Наприкінці дослідження рівень сечової кислоти був вірогідно нижчим у групі комбінування ксипаміду

зі стабільною дозою фуросеміду порівняно з групою титраційного підвищення доз фуросеміду (рис. 6), незважаючи на відсутність вірогідної різниці цього показника у вихідному стані ($p = 0,089$). Даний факт може розглядатися як підтвердження метаболічної нейтральності ксипаміду, продемонстрованої раніше [9].

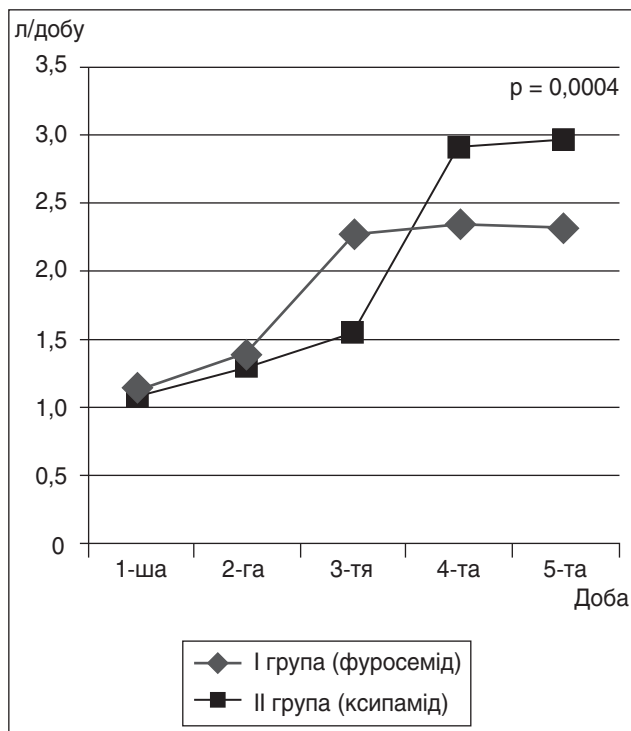


Рисунок 2. Динаміка добового діурезу упродовж перших 5 діб спостереження в основних групах обстеження

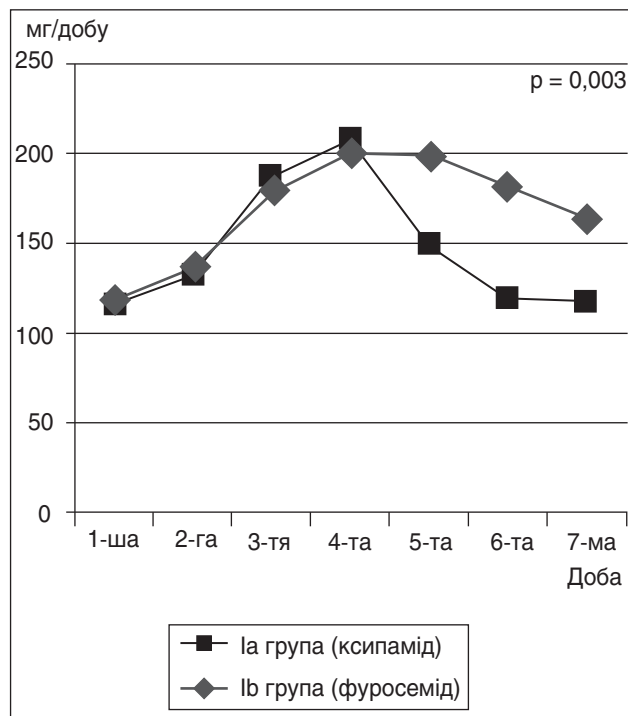


Рисунок 4. Дози фуросеміду в підгрупах Ia і Ib упродовж першого тижня спостереження

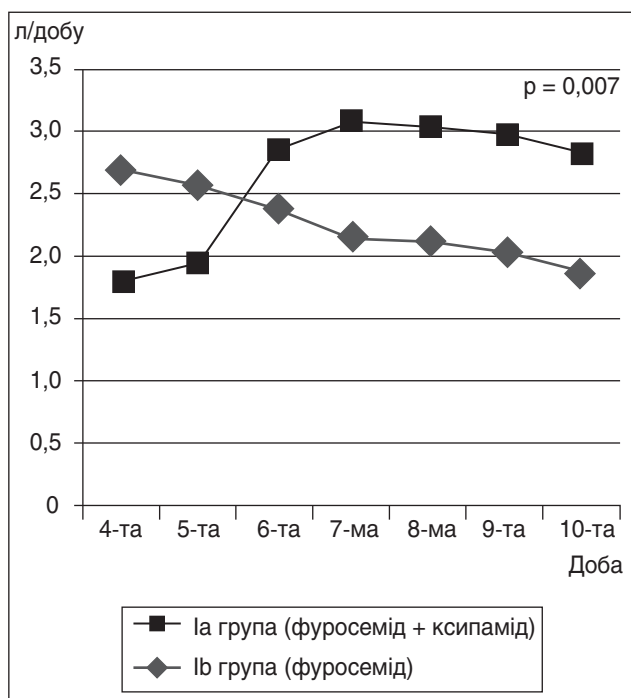


Рисунок 3. Динаміка добового діурезу з 5-ї доби спостереження в підгрупах Ia і Ib

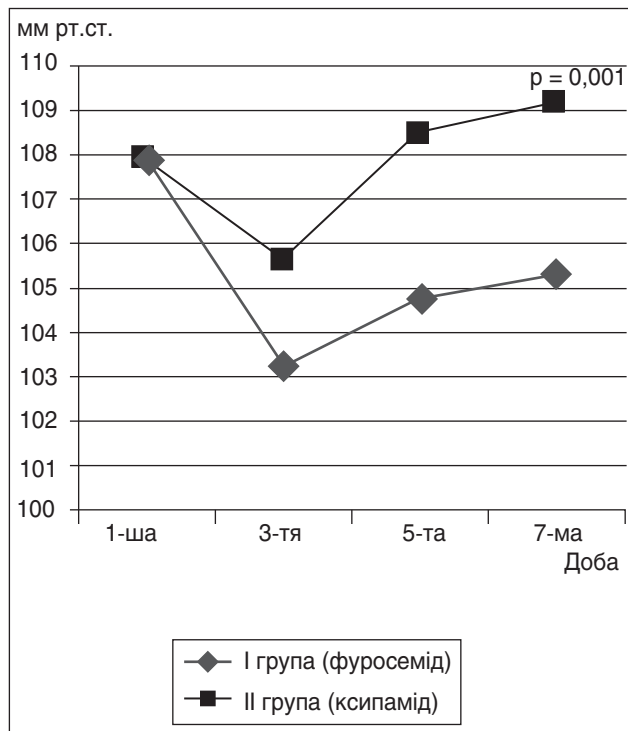


Рисунок 5. Динаміка САТ в основних групах дослідження

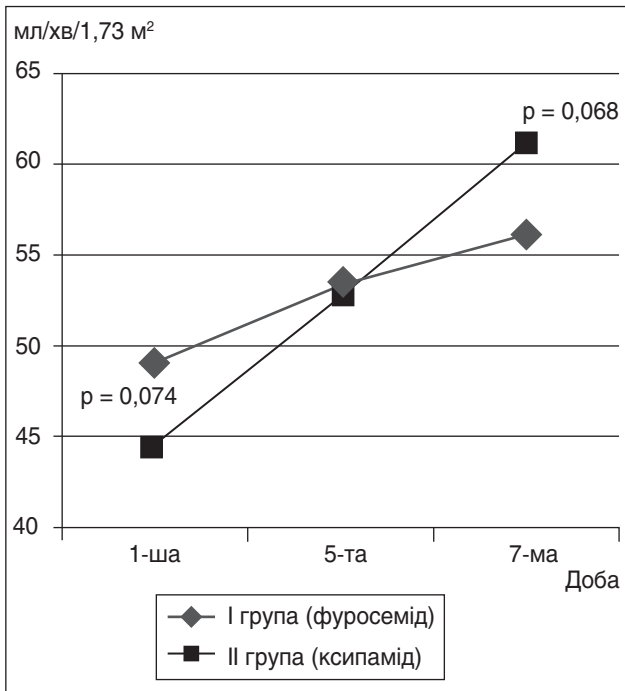


Рисунок 6. Динаміка ШКФ в основних групах

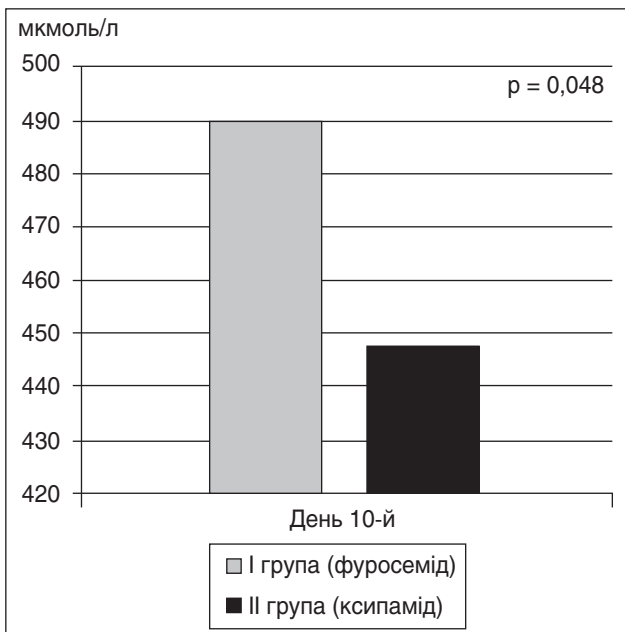


Рисунок 7. Рівень сечової кислоти у крові в основних групах спостереження

Подібним чином можна трактувати й відсутність вірогідної відмінності між рівнями глюкози крові в основних групах (I та II) обстежених на фоні лікування (рис. 7).

Проведене дослідження дозволило дійти таких висновків:

1. Стратегія приєднання ксипаміду до фуросеміду в пацієнтів з тяжкою декомпенсованою СН та недостатньою діуретичною відповіддю на фуросемід є більш ефективною порівняно зі стратегією подальшого нарощування внутрішньовенних доз фуросеміду.

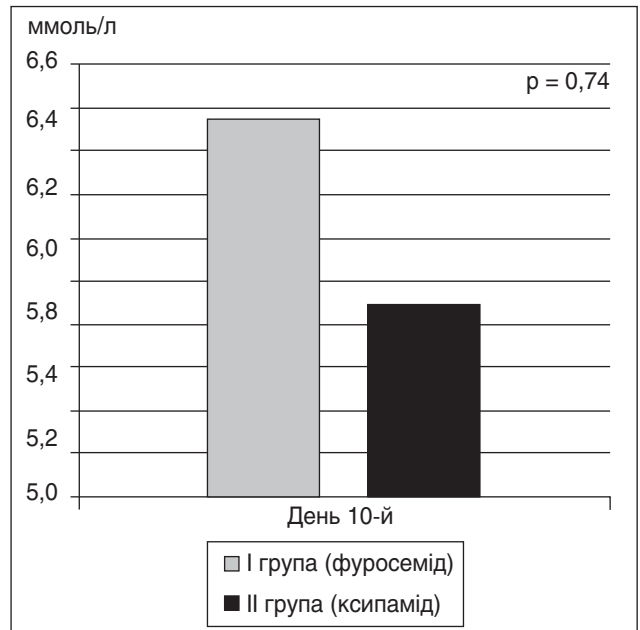


Рисунок 8. Рівень глюкози крові в основних групах спостереження

2. Порівняно з внутрішньовенною монотерапією фуросемідом комбінування останнього із ксипамідом є більш безпечним, оскільки супроводжується меншим ступенем зниження системного артеріального тиску, нижчим рівнем сечової кислоти у крові, а також застосуванням менших добових доз фуросеміду, що є потенційним чинником зниження ризику побічних ефектів останнього, у тому числі ототоксичного.

Результати виконаного дослідження дозволяють рекомендувати ксипамід (Ксипогаму) для більш широкого застосування в лікуванні пацієнтів із СН та рефрактерним набряковим синдромом.

Список дослідників — учасників випробування ОКСАМИТ: *Воронков Л.Г.*, д.м.н., проф., завідувач відділу СН ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» (керівник); *Ткач Н.А.*, к.м.н., ст.н.с. того ж підрозділу (відповідальний виконавець); *Ляшенко А.В.*, к.м.н., ст.н.с. того ж підрозділу; *Паращенко Л.П.*, к.м.н., ст.н.с. того ж підрозділу; *Дюдіна І.О.*, к.м.н., н.с.; *Ліпкан Н.Г.*, м.н.с.; *Філатова О.Л.*, м.н.с.; *Солонович А.С.*, м.н.с.; *Горбачова В.В.*, аспірант; *Дудник А.Є.*, аспірант.

Список літератури

1. *Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure // Europ. J. Heart Failure. — 2010. — Vol. 12. — P. 239-248.*
2. *Oliva F., Mortara A., Cacciatore G. et al. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome // Europ. J. Heart Failure. — 2012. — Vol. 14. — P. 1208-1217.*
3. *Logeart D., Isnard R., Resche-Rigon M. et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life*

setting: the OFICA study // *Europ. J. Heart Failure*. — 2013. — Vol. 15. — P. 465-476.

4. Gheorghide M., Vaduganatham M., Bonow R.O. et al. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes // *Heart Failure Clin.* — 2013. — Vol. 9. — P. 285-290.

5. Амосова К.М., Безродний А.Б., Горда І.І. та ін. Клінічна характеристика хворих із гострою некомпенсованою серцевою недостатністю, ефективність стаціонарного лікування, найближчі та віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики: ретроспективне одноцентрове дослідження // *Серце і судини*. — 2015. — № 1. — С. 47-54.

6. Cowie M.R., Anker S.D., Cleland J.G.F. et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization // *Heart Failure*. — 2014. — Vol. 1. — P. 110-145.

7. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal Advance Access published*, May 2016 (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/05/19/eurheartj.ehw128>).

8. Діагностика та лікування серцевої недостатності // *Серцева недостатність*. — 2016. — Додат. № 2.

9. Knauf H., Mutschler E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of xipamide in patient with normal and impaired kidney function // *European Journal of Clinical Pharmacology*. — 1984. — 26/4. — 513-520.

10. Ткач Н.А. Место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении пациентов с ХСН // *Сердечная недостаточность*. — 2015. — № 1.

11. Leary W., Asmal A., Reyes A. Time-courses of the diuretic, natriuretic and kaliuretic effects of xipamide // *Current Therapeutic Research*. — 1980. — 27. — 16-21.

12. Ткач Н.А. Шляхи подолання тяжкого набрякового синдрому // *Науково-практична школа «Сучасне фармакологічне лікування серцевої недостатності»*, Запоріжжя, 7 листопада 2017, усна доповідь.

Уперше надруковано в журналі «Серцева недостатність та коморбідні стани», 2017, № 3 ■

Воронков Л.Г., Ткач Н.А., от имени коллектива исследователей ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев, Украина

Комбинирование тиазидоподобного диуретика с петлевым при рефрактерном отечном синдроме: результаты пилотного исследования ОКСАМИТ

(использование ксипамида для устранения декомпенсации при сердечной недостаточности)

Резюме. В статье рассматривается проблема лечения пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, а именно уделяется внимание коррекции рефрактерного отечного синдрома. Приведены данные исследования по научному обоснованию целесообразности сочетания

ксипамида с петлевым диуретиком у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и недостаточным диуретическим ответом на внутривенную терапию фуросемидом.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; отечный синдром; диуретики; лечение; ксипамид

L.H. Voronkov, N.A. Tkach, on behalf of the research team of the State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Combination of thiazide-like diuretic with loop one in refractory edema syndrome: the results of the pilot study ОКСАМИТ (use of xipamide to overcome decompensation in heart failure)

Abstract. The article deals with the problem of treating patients with decompensated heart failure, in particular, the attention is paid to the correction of refractory edema syndrome. The research data on the scientific substantiation of the feasibility of combining xipamide with loop di-

uretics in patients with severe heart failure and inadequate diuretic response to intravenous furosemide therapy are presented.

Keywords: heart failure; edema syndrome; diuretics; treatment; xipamide

Лук'яненко Н.С.^{1,2}, Іськів М.Ю.¹, Кенс К.А.², Макух Г.В.¹¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна²Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту

Резюме. Актуальність. Останніми роками клінічний перебіг пієлонефриту у дітей характеризується збільшенням кількості латентних та «стертих» форм захворювання, підвищенням резистентності до традиційної антибактеріальної терапії, що призводить до хронізації і рецидивування патологічного процесу в нирках. При цьому в структурі нефропатій у дітей переважають захворювання вродженого та спадкового генезу, а також захворювання, пов'язані зі спадковою схильністю, що мають прихований початок та торпідний перебіг. Особливої уваги заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини. **Мета дослідження:** пошук можливих клініко-лабораторних маркерів, асоційованих із порушенням фібрилогенезу в дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту, та з'ясування ролі порушення фібрилогенезу у тяжкості перебігу пієлонефриту у дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 дітей з пієлонефритом від 3 до 18 років. За результатами катamnестичного спостереження вони були поділені на дві групи: I — 30 дітей з пієлонефритом, в катamnезі яких діагностувалось 3 і більше епізоди рецидиву пієлонефриту впродовж року, II — 30 дітей з пієлонефритом, в яких впродовж року не відмічалось рецидивів захворювання. Контрольну групу становили 42 соматично здорові дитини того ж віку. Усім дітям проводилося рутинне комплексне клініко-лабораторне обстеження та встановлювались клініко-лабораторні маркери порушення фібрилогенезу (фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини, оксипролін в сечі). Проводилось молекулярно-генетичне тестування локусів AA та AG поліморфного локусу RS 605143 гена COL4A1. **Результати.** У дітей з рецидивуючим перебігом пієлонефриту вірогідно частіше відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини порівняно з даними дітей, в яких спостерігався тільки один епізод пієлонефриту протягом року, а саме: гіпермобільність суглобів (у 53 % дітей проти 6,67 % у групі порівняння, в контролі — 4,76 %), астенична тілобудова (56,67 % проти 26,67 %, в контролі — 16,67 %), порушення зору (86,67 % проти 36,67 %, в контролі — 7,14 %), деформація грудної клітки (43,33 % проти 10 %, в контролі — 4,76 %), сколіотична постава (53,33 % проти 13,33 %, в контролі — 4,76 %), арахнодактилія та схильність до кровотеч відмічались лише у дітей I групи (23,33 та 6,67 % відповідно, в контролі не відмічалось). Визначення рівня оксипроліну у сечі в дітей з рецидивуючим пієлонефритом свідчить про посилення розпаду та екскреції продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97 % обстежених, що значно перевищує частоту виділення оксипроліну з сечею у дітей з гострим перебігом пієлонефриту (10 %), та вказує на виражене порушення катаболізму колагену в дітей, схильних до рецидивування пієлонефриту. Встановлена вірогідно вища частота «дикого» генотипу AA — rs605143 гена колагену COL4A1 у дітей із рецидивуючим перебігом пієлонефриту порівняно з даними осіб загальнопопуляційної контрольної групи (21,4 % проти 4,8 %, $p < 0,05$). Наявність у дитини генотипу AA поліморфного локусу rs605143 гена COL4A1 у п'ять разів збільшує ризик розвитку рецидивування хронічного пієлонефриту (відношення шансів 5,105, 95% довірчий інтервал 0,12–0,87). **Висновки.** З метою прогнозування у дітей генетично детермінованої схильності до рецидивування пієлонефриту рекомендується проведення молекулярно-генетичного тестування генотипів AA та AG поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1.

Ключові слова: діти; дисплазія сполучної тканини; порушення фібрилогенезу; клініко-лабораторні маркери; оксипролін; колаген; пієлонефрит

Вступ

Поширеність мікробно-запальних уражень сечової системи (уретрит, цистит, піелонефрит) серед дитячого населення продовжує зростати. Рецидивування інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) має місце у 30–50 % пацієнтів. У структурі захворювань у 25 % дітей ІСШ рецидивують [1]. Згідно зі статистичними даними МОЗ України, за останні п'ять років захворюваність на інфекції сечової системи збільшилась від 40 до 56 дітей на 1000 дитячого населення.

Останніми роками клінічний перебіг піелонефриту у дітей характеризується збільшенням кількості латентних і безсимптомних форм захворювання, підвищенням резистентності до традиційної антибактеріальної терапії, що призводить до хронізації і рецидивування патологічного процесу в нирках [2].

При цьому в структурі нефропатій у дітей переважають захворювання вродженого та спадкового генезу, а також захворювання, пов'язані зі спадковою схильністю, що мають прихований початок та торпідний перебіг [3]. Особливої уваги заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини (ДСТ) [4].

Унікальність структури та функцій сполучної тканини створює умови для виникнення великої кількості її аномалій та захворювань, викликаних хромосомними та генними дефектами, що мають певний тип успадкування або виникають в результаті зовнішніх мутагенних впливів у фетальному періоді [5]. Окрім великої кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, нерідко виникають вроджені аномалії сполучної тканини (СТ) мультифакторної природи [6, 7].

ДСТ може бути пов'язана як із порушенням синтезу колагену в процесі фібрилогенезу, так і зі змінами його біодеградації, ферментопатіями, дефектами фібрoneктину, еластину, глікопротеїдів, протеогліканів, а також із дефіцитом різних кофакторів ферментів (магнію, цинку, міді), аскорбінової кислоти, кисню та ін., які беруть участь в утворенні ковалентних зв'язків, необхідних для стабілізації колагенових структур, в основі яких лежать мутації генів, що кодують синтез та просторову організацію елементів СТ [8, 9].

Нирки беруть участь в будь-яких патологічних процесах, оскільки є одним із основних органів, що підтримують гомеостаз організму в будь-якому віці. Клінічні прояви багатьох захворювань у дітей значною мірою залежать від ступеня зрілості органів сечоутворення та сечовиділення [10, 11].

На сьогодні загальні методи молекулярної медицини знаходять своє місце в клінічній практиці, розширюють діагностичні можливості та допомагають вирішувати питання розробки профілактичних заходів. Усе більше дослідників за останнє десятиріччя звертаються до питання генетичної обумовленості порушень стану здоров'я у дітей старшого віку [12–14].

Закордонними та вітчизняними дослідженнями доведено, що значна кількість соматичних захворювань характеризуються поліморфізмом, при цьому виявляються суттєві популяційні, етнічні, расові варіації, пов'язані з історичними традиціями, відмінностями у харчуванні, географічним середовищем життєдіяльності, епідеміями інфекційних захворювань, особливостями забруднення довкілля тощо [15, 16]. Ці різноманітні фактори ризику розглядаються як епігенетичні фактори впливу на організм людини.

У світлі викладеного залишається відкритим питання щодо ролі ДСТ при піелонефриті у дітей, ознаки якої все частіше зустрічаються серед хворих нефрологічної групи та істотно впливають на характер і перебіг захворювання, що спричиняє виникнення, хронізацію та його стійкість до терапії.

Мета: пошук можливих клініко-лабораторних маркерів, асоційованих із порушенням фібрилогенезу в дітей із різними варіантами перебігу піелонефриту та з'ясування ролі порушення фібрилогенезу у тяжкості перебігу піелонефриту у дітей.

Матеріали та методи

Обстежено 60 дітей віком від 3 до 18 років, які надійшли на стаціонарне лікування з діагнозом «піелонефрит» у І педіатричне відділення КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у 2016–2017 роках. За результатами спостереження за хворими в катамнезі 1–3 років вони були поділені на дві групи за частотою епізодів загострення запального процесу нирок упродовж року: І група (І-ХрПН — 30 осіб) — це діти з рецидивуючим перебігом піелонефриту, в них діагностувалось 3 і більше епізоди рецидиву піелонефриту впродовж року, ІІ група (ІІ-ГПН — 30 дітей), у яких був діагностований гострий піелонефрит, а впродовж року катамнестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання.

Результати дослідження дітей основних груп порівнювали з результатами обстеження 42 соматично здорових дітей того ж віку (ІІІ-ЗК), які були обстежені під час виїздів групи наукових співробітників в екологічно чисті райони Львівської області в межах виконання планової науково-дослідної роботи. Усім дітям проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно зі стандартними, загальноприйнятими у дитячій нефрології та педіатрії методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження [17].

При надходженні дітей проводилось ретельне опитування дітей та їх батьків за спеціально розробленою анкетой для уточнення необхідних анамнестичних даних; клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання з акцентом на виявлення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Визначались рутинні клінічні, лабораторні показники (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові) та проводились інструментальні методи обстеження

(ультразвукове дослідження (УЗД) нирок, мікційна цистографія, екскреторна урографія). За Брайтонівськими та модифікованими критеріями Мілковської-Димитрової та Каркашева [18] визначали фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини; рівні екскреції оксипроліну в сечі — за методом Е.О. Юрьєвої, В.В. Длин [19] в модифікації О.О. Добрик, С.Л. Няньковського, М.Ю. Іськів [20] та вільної і зв'язаної фракції оксипроліну в сироватці крові — за методом Н.П. Шараяєва [21].

Проводили молекулярно-генетичне дослідження АА та АГ генотипів/алелів поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжин рестриктивних фрагментів [22, 23].

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась з використанням програми Microsoft Excel та прикладного пакету Statistica 5.0 for Windows. Для обробки результатів, що потрапили під нормальний розподіл, використовувався статистичний метод з вираховуванням середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD). Розрахунки основних статистичних величин здійснювались за загальноприйнятими формулами [24].

Результати та обговорення

При надходженні у дітей з пієлонефритом були проаналізовані клінічні прояви та результати ультразвукового обстеження нирок пацієнтів (табл. 1).

Клінічні прояви загальної неспецифічної інтоксикації реєструвались у більшості дітей I групи: блідість шкірних покривів відмічалась у 2,5 раза частіше, ніж у дітей II групи (80 % проти 30 % дітей групи порівняння), періорбітальний ціаноз відмічався у 2,5 раза частіше у пацієнтів I групи (53 % проти 20 % дітей групи порівняння), ознаки дисметаболічної нефропатії за даними УЗД теж діагностувались в 1,18 раза частіше у дітей основної групи (47 % проти

40 % дітей групи порівняння), ультразвукові ознаки запального процесу нирок зустрічались в 93 % дітей I групи та 87 % дітей II групи. Вірогідної різниці щодо показників приглушеності тонів серця, гіпоплазії емалі зубів у дітей груп спостереження не відмічалось (табл. 1).

З метою вивчення можливої ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини у більш тяжкому перебігу пієлонефриту у дітей і схильності до хронізації процесу, а також з метою можливого прогнозування частих рецидивів пієлонефриту у дітей було проаналізовано характер та частоту фенотипових проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (табл. 2).

З метою вивчення процесів деградації колагену у дітей обох груп спостереження методом якісної реакції (за ступенем помутніння) було визначено рівень оксипроліну в сечі як показника метаболізму колагену в результаті порушення процесів фібрилогенезу. Результати екскреції оксипроліну з добовою сечею в дітей з пієлонефритом обох груп спостереження порівняно з даними здорових дітей наведено в табл. 3.

З метою пошуку можливих генетичних маркерів, асоційованих із порушенням фібрилогенезу у дітей, проводили молекулярно-генетичне дослідження АА та АГ генотипів/алелів поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 за допомогою методів полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжин рестракційних фрагментів (табл. 4).

Отже, аналіз частоти фенотипових проявів НДСТ у обстежених дітей вказує на те, що у дітей I групи вірогідно частіше відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини, чого не спостерігалось у дітей II групи та осіб групи контролю. Аналіз фенотипових проявів порушень фібрилогенезу вказує на недиференційовану дисплазію сполучної тканини як причину більш тяж-

Таблиця 1. Стан дітей із пієлонефритом за даними клінічного та ультразвукового огляду

Клінічні прояви	Групи дітей			
	I-ХрПН (n = 30)		II-ГПН (n = 30)	
	N	Q	N	Q
Блідість шкірних покривів	24	0,80*	9	0,30
Періорбітальний ціаноз	16	0,53*	6	0,20
Гіпертрофія мигдаликів	17	0,57	14	0,47
Мікрополіаденіт	5	0,17	6	0,20
Гіпоплазії емалі зубів I ступеня	4	0,13	4	0,13
Гіпоплазії емалі зубів II–III ступеня	6	0,20	6	0,20
Наявність карієсу зубів	11	0,37	5	0,17
Приглушеність тонів серця	6	0,20	5	0,17
Нудота та біль при пальпації епігастрію	8	0,27*	2	0,07
Біль під час пальпації живота	17	0,57*	12	0,40
УЗД-ознаки дисметаболічної нефропатії	14	0,47*	12	0,40
УЗД-ознаки запального процесу нирок	28	0,93	26	0,87

Примітка: * — вірогідна різниця показника між двома групами дітей $p < 0,01$.

кого перебігу пієлонефриту у дітей і схильності до хронізації процесу та прогнозує часті рецидиви пієлонефриту у дітей.

Визначення рівня оксипроліну у сечі дітей з пієлонефритом свідчить про посилення розпаду та екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97 % обстежених дітей I групи, що значно перевищує частоту виділення оксипроліну з сечею у дітей II групи (10 %) та в осіб контрольної групи (8 %), що вказує на порушення катаболізму сполучної тканини у практично всіх дітей з часто рецидивуючим пієлонефритом.

Отже, проаналізувавши результати клініко-параклінічного обстеження дітей з різним перебігом пієлонефриту, можна зробити висновок, що недиференційована дисплазія сполучної тканини відіграє важливу роль в процесі хронізації пієлонефриту у дітей, а діти з проявами НДСТ мають тяжчий перебіг захворювання з частими рецидивами, тому наявність ознак НДСТ є прогностично несприятливою, що змушує задуматись над необхідністю призначення нефропротекторної та метаболічної терапії при перших епізодах виникнення захворювання у дітей за наявності у них клініко-лабораторних проявів НДСТ.

Порівняльний аналіз розподілу генотипів AA та AG за поліморфним локусом rs605143 гена колагену гена COL4A1 у дітей з рецидивуючим перебігом пієлонефриту проводили зі здоровими особами, вибраними методом випадкової вибірки, що ста-

новили III групу загальнопопуляційного контролю. Зареєстровано вірогідно нижчу частоту генотипу AG у дітей з хронічним перебігом пієлонефриту порівняно з результатами загальнопопуляційної групи контролю (39,3 % проти 66,7 % відповідно, $p < 0,025$). Встановлена вірогідно вища частота «дикого» генотипу AA у дітей із рецидивуючим перебігом пієлонефриту порівняно з даними осіб загальнопопуляційної контрольної групи (21,4 % проти 4,8 % у III-ЗК, $p < 0,05$). Доведено, що наявність у дитини генотипу AA поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 у п'ять разів збільшує ризик розвитку рецидивування хронічного пієлонефриту (відношення шансів 5,105; 95% довірчий інтервал 0,12–0,87) (табл. 4).

Висновки

1. У дітей із рецидивуючим перебігом пієлонефриту вірогідно частіше відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини, такі як гіпермобільність суглобів (53 % дітей проти 6,67 % у групі порівняння), астенична тілобудова (56,67 % проти 26,67 %), порушення зору (86,67 % проти 36,67 %), деформація грудної клітки (43,33 % проти 10 %), сколіотична постава (53,33 % проти 13,33 %), арахнодактилія та схильність до кровотеч відмічались лише у дітей I групи (23,33 та 6,67 % відповідно).

2. Визначення рівня оксипроліну у сечі в дітей з пієлонефритом свідчить про посилення розпа-

Таблиця 2. Характер та частота фенотипових проявів у обстежених дітей

Виявлені фенотипові прояви НДСТ	Групи дітей					
	I-ХрПН (n = 30)		II-ГПН (n = 30)		III-ЗК (n = 42)	
	n	%	n	%	n	%
Гіпермобільність суглобів	16	53,0**	2	6,67	2	4,76
Астенична тілобудова	17	56,67**	8	26,67	7	16,67
Порушення зору	26	86,67**	11	36,67	3	7,14
Арахнодактилія	7	23,33**	–	–	–	–
Деформація грудної клітки	13	43,33**	3	10,0	2	4,76
Плоскостопість	6	20,0**	–	–	–	–
Сколіотична постава	16	53,33**	4	13,33	2	4,76
Схильність до кровотеч	2	6,67**	–	–	–	–
Пупкова грижа	4	13,33**	1	3,33	–	–

Примітки: * — вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю $p < 0,01$; ** — вірогідна різниця показника між двома групами дітей з пієлонефритом $p < 0,01$.

Таблиця 3. Вміст оксипроліну в сечі дітей з пієлонефритом

Показник	Групи дітей					
	I-ХрПН (n = 30)		II-ГПН (n = 30)		III-ЗК (n = 42)	
	M ± m	Q	M ± m	Q	M ± m	Q
Оксипролін в сечі (+), одиниці	0,70 ± 0,02	0,97*	0,13 ± 0,01	0,10	0,06 ± 0,01	0,08

Примітка: * — вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю $p < 0,01$.

Таблиця 4. Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом rs605143 гена COL4A1

Генотипи rs605143	I-ХрПН (n = 30)			III-ЗК (n = 42)			χ^2	p	OR (CI)
	n	%	HWE p = 0,32	n	%	HWE p = 0,007			
GG	11	39,3	0,347	12	28,6	0,383	0,874	> 0,05	1,62 (0,59–4,45)
AG	11	39,3	0,484	28	66,7	0,472	5,105	< 0,025	0,32 (0,12–0,87)
AA	8	21,4	0,169	2	4,8	0,145	4,61	< 0,05	5,45 (1,01–29,36)

ду та екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97 % обстежених, що значно перевищує рівень виділення оксипроліну з сечею у дітей з гострим перебігом пієлонефриту (10 %), що вказує на виражене порушення катаболізму колагену в дітей, схильних до рецидивування пієлонефриту.

3. Наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дитини відіграє важливу роль в процесі хронізації пієлонефриту, а діти з проявами НДСТ мають тяжчий перебіг захворювання в катамнезі з частими рецидивами, тому наявність ознак НДСТ є прогностично несприятливою, що диктує необхідність призначення метаболічної терапії при перших епізодах виникнення захворювання у дітей, якщо в них наявні клініко-лабораторні прояви НДСТ.

4. Зареєстровано вірогідно нижчу частоту генотипу AG у дітей з хронічним перебігом пієлонефриту порівняно з результатами загальнопопуляційної групи контролю (39,3 % проти 66,7 % відповідно, $p < 0,025$).

5. Встановлена вірогідно вища частота «дикого» генотипу AA у осіб загальнопопуляційної контрольної групи порівняно з даними дітей із рецидивуючим перебігом пієлонефриту (21,4 % проти 4,76 % у III-ЗК, $p < 0,05$).

6. Наявність у дитини генотипу AA поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 у п'ять разів збільшує ризик розвитку рецидивування пієлонефриту (відношення шансів 5,105; 95% довірчий інтервал 0,12–0,87).

7. З метою прогнозування у дітей генетично детермінованої схильності до рецидивування пієлонефриту рекомендується проведення молекулярно-генетичного тестування генотипів AG та AA поліморфного локусу rs605143 гена COL4A.

Біоетика. Під час проведення дослідження були дотримані біоетичні норми, пацієнти (батьки, опікуни) підписали добровільно інформовану згоду щодо проведення дослідження та обробку персональних даних.

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

Рецензенти: д.м.н., проф. О.З. Гнатейко, д.м.н., проф. Л.В. Беш.

Список літератури

1. Майданник В.Г. Сучасні аспекти пієлонефриту у дітей / В.Г. Майданник, І.В. Ковальчук // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. — 2016. — Т. 9, № 3. — С. 17-40.
2. Лавренчук О.В. Актуальна діагностика, фактори прогресування та лікування пієлонефриту у дітей: Автореф. дис... на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. — К., 2015.
3. Іванов Д.Д., Корж О.М. Неврологія в практиці сімейного лікаря. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — 464 с.
4. Синицька В.О. Метаболічна терапія у комплексному лікуванні синдрому дисплазії сполучної тканини / В.О. Синицька, Г.А. Павлишин, О.Б. Чубата // Мистецтво лікування. — 2008. — № 8(54). — С. 89-90.
5. Заремба Є.Х. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію / Є.Х. Заремба, Н.О. Рак // AML XXI. — 2015. — № 2. — С. 14-18.
6. Казимирко В.К. Труднощі діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у практиці лікаря-ревматолога / В.К. Казимирко, Л.М. Іваницька, А.Х. Дубкова, Т.С. Силантьєва, Г.П. Іванова, М.Ф. Полудень, М.В. Шарова // Український ревматологічний журнал. — 2013. — № 3(53). — С. 96-100.
7. Тимочко-Волошин Р. Питання дисплазії сполучної тканини: захист фізичної реабілітації / Р. Тимочко-Волошин, В. Мухін // Фізична активність, здоров'я та спорт. — 2014. — № 1(15). — С. 46-53.
8. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування. Навчальний посібник / О.В. Солейко, Н.А. Рикало, І.П. Осипенко, Л.П. Солейко; Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова. — Вінниця: Нова Книга, 2014. — 166 с.
9. Назаренко Л.Г. Дисплазія сполучної тканини: роль у ліквідації та проблеми гестації / Л.Г. Назаренко // Жіночий лікар. — 2010. — № 1. — С. 42-48.
10. Повшєдна Т.Ю. Роль вчасного лікування вроджених вад розвитку сечовидільної системи в попередженні хронічної ниркової недостатності у дітей / Т.Ю. Повшєдна, Д.В. Шевчук, Н.М. Корнійчук // Біологічні дослідження. Збірник наукових праць. — Житомир: ПП «Рута», 2015. — С. 423-429.
11. Лук'яненко Н.С. Оцінка діагностичної цінності маркерів тканинної гіпоксії, мембранодеструкції та недиференційованої дисплазії сполучної тканини при міхурово-сечовідному рефлюксі у дітей раннього віку / Н.С. Лук'яненко, К.А. Кенс, Н.А. Петрица // Здоров'я ребенка. — 2016. — № 6(74). — С. 86-92.

12. Подольський В.В. Жіноче репродуктивне здоров'я — найважливіша проблема нашого часу / В.В. Подольський // Жіноче здоров'я. — 2003. — № 1(13). — С. 100-102.
13. Баранов В.С. Генетична основа схильності до деяких загальних мультифакторіальних захворювань / В.С. Баранов // Медична генетика. — 2004. — № 3(3). — С. 102-112.
14. Tempfer C.B., Simoni M., Destenaves B., Fauser J.M. Функціональний генетичний поліморфізм та жіночі репродуктивні розлади: Частина II — ендометриоз // Human Reproduction Update. — 2009. — № 1(15). — P. 97-118.
15. Nebert D.V. Polymorphisms in drug metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — 60. — 265-271.
16. Генетичний паспорт як основа індивідуальної та прогностичної медицини / Ред. В.С. Баранов. — СПб.: Видавництво Н-Л, 2009. — 528 с.
17. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом».
18. Bighton P., Paeppe A., Steinmann B. International nosology of heritable disorders of connective tissue // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 77, № 2. — P. 31-37.
19. Юрьєва Е.А., Длин В.В. Діагностичний довідник нефролога. — 2002. — С. 12-13.
20. Няньковський С.Л., Добрик О.О., Ісків М.Ю. Метаболічна терапія та роль у комплексному лікуванні дисплазії сполучної тканини у дитячій нефрології // Современная педиатрия. — 2016. — № 1(73). — С. 131-136.
21. Шараєв П.Н. Метод визначення зв'язаного та вільного оксипроліну в сироватці крові / П.Н. Шараєв // Лабораторное дело. — 1981. — С. 283-285.
22. Dilare A. Polymorphisms of COL4A1 Gene Are Associated with Arterial Pulse Wave Velocity in Healthy Han Chinese and Uygur Subjects / Dilare Adi, Xiang Xie, Yang Xiang, Yi-Tong Ma, Yi-Ning Yang // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. — 2015. — № 8(2). — P. 2693-2701.
23. Adi D., Xie X., Ma Y-T. et al. Association of COL4A1 genetic polymorphisms with coronary artery disease in Uygur population in Xinjiang, China // Lipids in Health and Disease. — 2013. — № 12. — 153. — doi: 10.1186/1476-511X-12-153.
24. Боровиков В. Статистика. Искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.

Отримано 01.03.2018,
отримано у виправленому вигляді 15.03.2018,
прийнято до друку 16.03.2018 ■

Лукьяненко Н.С.^{1,2}, Іськів М.Ю.¹, Кенс К.А.², Макух Г.В.¹

¹ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов, Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Маркеры нарушения фибриллогенеза у детей с различными вариантами течения пиелонефрита

Резюме. Актуальность. В последние годы клиническое течение пиелонефрита у детей характеризуется увеличением количества латентных и «стертых» форм заболевания, повышением резистентности к традиционной антибактериальной терапии, что приводит к хронизации и рецидивированию патологического процесса в почках. При этом в структуре нефропатий у детей преобладают заболевания врожденного и наследственного генеза, а также заболевания, связанные с наследственной предрасположенностью, имеющие скрытое начало и торпидное течение. Особого внимания заслуживают дети с проявлениями дисплазии соединительной ткани. **Цель исследования:** поиск возможных клинико-лабораторных маркеров, ассоциированных с нарушением фибриллогенеза у детей с различными вариантами течения пиелонефрита, и выяснение роли нарушения фибриллогенеза в тяжести течения пиелонефрита у детей. **Материалы и методы.** Обследовано 60 детей с пиелонефритом от 3 до 18 лет. По результатам катамнестического наблюдения они были разделены на две группы: I — 30 детей с пиелонефритом, в катамнезе которых диагностировалось 3 и более эпизода рецидива пиелонефрита в течение года, II — 30 детей с пиелонефритом, у которых в течение года не отмечалось рецидивов заболевания. Контрольную группу составили 42 соматически здоровых ребенка того же возраста. Всем детям проводилось рутинное комплексное клинико-лабораторное обследование и устанавливались клинико-лабораторные маркеры нарушения фибриллогенеза (фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, оксипролин в

моче). Проводилось молекулярно-генетическое тестирование локусов AA и AG полиморфного локуса RS 605 143 гена COL4A1. **Результаты.** У детей с рецидивирующим течением пиелонефрита достоверно чаще отмечались фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани по сравнению с данными детей, у которых наблюдался только один эпизод пиелонефрита в течение года, а именно: гипермобильность суставов (у 53 % детей против 6,67 % в группе сравнения, в контроле — 4,76 %), астеническое телосложение (56,67 % против 26,67 %, в контроле — 16,67 %), нарушения зрения (86,67 % против 36,67 %, в контроле — 7,14 %), деформация грудной клетки (43,33 % против 10 %, в контроле — 4,76 %), сколиотическая осанка (53,33 % против 13,33 %, в контроле — 4,76 %), арахнодактилия и склонность к кровотечениям отмечались только у детей I группы (23,33 и 6,67 % соответственно, в контроле не отмечалось). Определение уровня оксипролина в моче у детей с рецидивирующим пиелонефритом свидетельствует об усилении распада и выведения продуктов обмена коллагена в детском организме у 97 % обследованных, что значительно превышает частоту выделения оксипролина с мочой у детей с острым течением пиелонефрита (10 %) и указывает на выраженное нарушение катаболизма коллагена у детей, склонных к рецидивам пиелонефрита. Установлена достоверно высокая частота «дикого» генотипа AA — rs605143 гена коллагена COL4A1 у детей с рецидивирующим течением пиелонефрита по сравнению с данными лиц общепопуляционной контрольной группы (21,4 % против 4,8 %, $p < 0,05$). Наличие у ребенка ге-

нотипа AA полиморфного локуса rs605143 гена *COL4A1* в пять раз увеличивает риск развития рецидивирования хронического пиелонефрита (отношение шансов 5,105, 95% доверительный интервал 0,12–0,87). **Выводы.** С целью прогнозирования у детей генетически детерминированной склонности к рецидивированию пиелонефрита

рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования генотипов AA и AG полиморфного локуса rs605143 гена коллагена *COL4A1*.

Ключевые слова: дети; дисплазия соединительной ткани; нарушение фибриллогенеза; клинико-лабораторные маркеры; оксипролин; коллаген; пиелонефрит

N.S. Lukianenko^{1,2}, M.Yu. Iskiv¹, K.A. Kens², H.V. Makukh¹

¹State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine

²Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Markers of fibrillogenic disorders in children with different variants of pyelonephritis

Abstract. Background. In recent years, the clinical course of pyelonephritis in children is characterized by an increase in the number of latent and subclinical forms of the disease, increased resistance to traditional antibiotic therapy, which leads to chronic and recurrent pathological process in the kidneys. At the same time, the structure of nephropathy in children is characterized mainly by congenital and hereditary diseases, as well as diseases associated with hereditary predisposition, with a latent onset and torpid course. Particular attention should be paid to the children with manifestations of connective tissue dysplasia. The objective of the study: the search for possible clinical and laboratory markers associated with fibrillogenic disorders in children with different variants of pyelonephritis, and finding out the role of fibrillogenic disorders in the severity of pyelonephritis in children. **Materials and methods.** Sixty children with pyelonephritis aged 3 to 18 years were examined. According to the results of catamnestic observation, they were divided into two groups: I — 30 children with pyelonephritis, who had 3 or more episodes of recurrent pyelonephritis during the year, and II — 30 children with pyelonephritis, who had no relapses during the year. The control group consisted of 42 somatically healthy children of the same age. All children underwent a routine comprehensive clinical and laboratory examination and determination of clinical and laboratory markers of fibrillogenic disorders (phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, hydroxyproline in urine). A molecular genetic testing of the AA and AG loci of the RS 605143 polymorphic locus of the *COL4A1* gene was conducted. **Results.** In children with recurrent pyelonephritis, phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia were more likely to be observed compared to those in chil-

dren, who had only one episode of pyelonephritis during the year, namely: joint hypermobility (in 53 % of children versus 6.67 % in the comparison group, controls — 4.76 %), asthenic body structure (56.67 vs. 26.67 %, controls — 16.67 %), visual impairment (86.67 vs. 36.67 %, controls — 7.14 %), deformity of the chest (43.33 vs. 10 %, controls — 4.76 %), scoliotic posture (53.33 vs. 13.33 %, controls — 4.76 %), arachnodactylia and predisposition to bleeding were recorded only in children from group I (23.33 and 6.67 %, respectively, no cases in the control group). Determination of hydroxyproline level in the urine in children with recurrent pyelonephritis indicates an increased decay and excretion of collagen metabolism products in the child's body in 97 % of the subjects, which significantly exceeds the rate of hydroxyproline urinary excretion in children with acute pyelonephritis (10 %), and indicates the significant disturbances of collagen catabolism in children prone to recurrent pyelonephritis. The probable higher frequency of the "wild" AA genotype — rs605143 gene of the collagen *COL4A1* in children with recurrent pyelonephritis was found to be higher than that of the general population (21.4 vs. 4.8 %, $p < 0.05$). The presence of AA genotype of the rs605143 gene polymorphic locus of *COL4A1* increases the risk of recurrence of chronic pyelonephritis by five times (odds ratio 5.105, 95% confidence interval 0.12–0.87). **Conclusions.** In order to predict a genetically determined predisposition to recurrent pyelonephritis in children, it is recommended to carry out molecular genetic testing for AA and AG genotypes of the polymorphic locus rs605143 gene of the *COL4A1* collagen.

Keywords: children; connective tissue dysplasia; fibrillogenic disorders; clinical and laboratory markers; hydroxyproline; collagen; pyelonephritis

Король П.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
Київська міська клінічна лікарня № 12, м. Київ, Україна

Діагностична роль радіонуклідної ренографії у хворих на артеріальну гіпертензію нефрогенного генезу

Резюме. Актуальність. Артеріальна гіпертензія, що обумовлена патологією ниркової артерії, за даними останніх років, спостерігається у 10–15 % хворих на гіпертонічну хворобу загалом, у 30 % пацієнтів вона має нефрогенний генез. **Мета.** На основі ретроспективного аналізу ренограм дослідити роль радіонуклідної ренографії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією нефрогенного генезу. **Матеріали та методи.** Методом ренографії обстежено 677 хворих на артеріальну гіпертензію нефрогенного генезу (395 жінок і 282 чоловіки) віком від 16 до 75 років. Методика ренографії полягає у внутрішньовенному введенні ^{131}I -гіпурану із розрахунку 2,5 кБк/кг та безперервної реєстрації протягом 20 хвилин рівня радіоактивності над нирками за допомогою датчиків ренографа УР 1-1. **Результати.** За результатами аналізу отриманих даних виділено основні типи ренограм у пацієнтів з різними формами артеріальної гіпертензії нефрогенного генезу. Перший варіант характеризується незмінними показниками ренограми здорової нирки та значним зниженням амплітуди кривої, що відображає функцію тієї нирки, де сформувався стеноз. Другий варіант характеризується незмінною ренографічною кривою з боку здорової нирки та повною відсутністю функції ураженої нирки. Третій варіант спостерігався при двосторонніх ураженнях нирок або ниркових артерій з переважанням інтенсивності односторонніх функціональних порушень. **Висновки.** З метою оптимізації схеми обстеження даних хворих на артеріальну гіпертензію нефрогенного генезу радіонуклідну ренографію доцільно застосовувати після візуалізації на ангіограмі стенозу ниркової артерії. Даний підхід значною мірою підвищує діагностичну цінність ренографії, перетворюючи її з методу скринінгу на метод функціональної оцінки патологічних змін як ниркової артерії, так і самої нирки.

Ключові слова: радіонуклідна ренографія; артеріальна гіпертензія; ниркова артерія

Вступ

Артеріальна гіпертензія, що обумовлена патологією ниркової артерії, за даними останніх років, спостерігається у 10–15 % хворих на гіпертонічну хворобу загалом, у 30 % пацієнтів вона має нефрогенний генез [2, 3]. Вазоренальна (реноваскулярна) гіпертензія є однією з найбільш поширених форм вторинного підвищення артеріального тиску, етіологічним чинником формування якої є ураження ниркових артерій [6, 7]. Так, наприклад, з 60 мільйонів жителів США, у яких виявляють підвищений артеріальний тиск, 3 мільйони мають саме цю форму патології [11].

Відомо, що стеноз ниркової артерії прогресує у 60 % хворих і протягом 2,5 року призводить до розвитку оклюзії судини у 16 % із них, наслідком чого є зменшення розмірів нирки на 37 %, зростання рівня креатиніну на 5 %, зниження клубочкової фільтрації на 3 % [16, 17].

Артеріальна гіпертензія нефрогенного генезу не має типової клінічної картини, тому в її діагностиці вагоме значення мають комплекс клініко-лабораторних показників та дані інструментальних методів дослідження, важливе місце серед яких займає ниркова ангіографія. У той же час відомо, що не кожний стеноз ниркової артерії, що

виявлений за допомогою ангіографії, є причиною гіпертонії [4, 6]. Більш того, у деяких людей гіпертензія не діагностується, незважаючи на наявність у них стенотичного ураження ниркової артерії [6, 10]. Тому дуже важливо не тільки виявити характер, вид та ступінь ураження ниркової артерії, але і встановити залежність між цими ураженнями та гіпертензією.

З часу впровадження в клінічну практику радіоізотопних методів дослідження вони займають одне з провідних місць в оцінці гіпертензії різного походження. А.А. Крамер і Н.Н. Ходирев вперше застосували методи радіоізотопної індикації — ренографію та сканування для визначення функціонального та органічного стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу. Ізотопні методи дослідження дозволили здійснювати вивчення ниркової гемодинаміки шляхом як внутрішньовенного, так і внутрішньоартеріального введення радіофармапрепарату (РФП) [3, 5].

У комплексі діагностичних методів дослідження радіонуклідна ренографія (РРГ) займає одне з провідних місць, вона є одночасно достатньо об'єктивним, атравматичним і недорогим методом дослідження [1, 8]. На сьогодні питання стосовно діагностичної цінності методу у хворих на вазоренальну гіпертензію залишається дискусійним. Деякі дослідники підкреслюють переваги ренографії при односторонніх ураженнях ниркової артерії, коли метод дозволяє отримати вірогідний результат в середньому у 80 % хворих на підставі асиметрії функції обох нирок [9]. Є припущення, що при оклюзійних захворюваннях магістральних ниркових артерій кардинальною ознакою зміни ренограми є подовження часу досягнення піку кривої, що розцінюють як специфічний симптом вазоренальної гіпертензії [12]. Інші дослідники повідомляють, що судинний сегмент ренограми не може вірогідно характеризувати стан магістрального ниркового кровооток, бо має суттєву залежність від стану кровообігу оточуючих нирку тканин [13]. Що стосується зниження секреторного та екскреторного сегментів ренограми, ці зміни відносили до хронічних форм стенотичних уражень ниркової артерії [14, 15]. Подібні зміни, однак, можуть спостерігатись

і при паренхіматозних ураженнях нирок іншого походження [16].

Мета роботи — на основі ретроспективного аналізу ренограм дослідити роль радіонуклідної ренографії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією нефрогенного генезу.

Матеріали та методи

Методика РРГ полягає у внутрішньовенному введенні ^{131}I -гіпурану із розрахунку 2,5 кБк/кг та безперервній реєстрації протягом 20 хвилин рівня радіоактивності над нирками за допомогою датчиків ренографа УР 1-1. Дослідження здійснювали хворому у сидячому положенні. Враховуючи той факт, що з метою візуалізації використовували РФП, що у своєму складі містить ^{131}I , пацієнтам проводили попередню люголізацію щитоподібної залози. Два детектори центрували над проекціями лівої та правої нирки, третій — над ділянкою серця для запису кривої кліренсу крові. За результатами дослідження було одержано ренографічну криву «активність — час», що складалась з трьох ділянок [1]:

- судинної, що відображає розподіл РФП в судинному руслі нирки;
- секреторної, що показує активне накопичення РФП в ниркових структурах;
- екскреторної — відображає виведення РФП з нирки.

Якісний аналіз ренограм базується на оцінці форми ренографічної кривої «активність — час», кількісний аналіз ренограм включає розрахунок цифрових параметрів ($T_{\text{макс}}$ — час максимального накопичення РФП, $T_{1/2}$ — час напіввиведення РФП з ниркових структур тощо), що відображають секреторно-екскреторну функцію нирок [3, 6, 7].

Результати та обговорення

За п'ять останніх років (з 2013 по 2017 рік) методом РРГ було обстежено 677 хворих на артеріальну гіпертензію нефрогенного генезу (395 жінок та 282 чоловіки) віком від 16 до 75 років (середній вік — $45,7 \pm 5,1$ року). На підставі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень хворих було розподілено за первинним діагнозом на п'ять

Таблиця 1. Розподіл хворих за первинним діагнозом

Групи хворих	Абсолютне число	%
Односторонній пієлонефрит	50	7,4
Двосторонній пієлонефрит	167	24,7
Хронічний гломерулонефрит	77	11,4
Есенціальна гіпертензія	211	31,1
Вазоренальна гіпертензія	172	25,4
Усього	677	100,0

груп. Розподіл хворих за первинним діагнозом наведено в табл. 1.

За результатами аналізу ренограм, отриманих в групі хворих з одностороннім піелонефритом, ренографічна крива мала асиметричний характер, вказуючи на різноманітний ступінь деформації ренограми на стороні ураження залежно від ступеня патології канальцевого апарату нирки. При цьому майже неможливо відрізнити криву ренограми при односторонньому піелонефриті від ренограми при односторонньому ураженні ниркової артерії. Час досягнення піку ренографічної кривої при обох захворюваннях та характер васкулярного сегменту можуть бути зовсім однаковими. Це пояснюється тим, що при піелонефриті часто спостерігається різке звуження ниркової артерії з її склерозом, а при ренографії візуалізується тип кривої, подібний до ренограми при стенозі ниркової артерії.

При аналізі даних у групі хворих з двостороннім піелонефритом характер ренографічної кривої спостерігався двох видів. У першому випадку ренограми були змінені з обох сторін неоднаково, що мало місце у хворих з різними стадіями запального процесу в нирках. В іншому випадку ренограми були змінені однаково, що спостерігалось у групі пацієнтів із хронічним гломерулонефритом, коли ступінь різниці у хворих з ураженням нирок запальним процесом настільки незначний, що ренограма може його не зафіксувати (зморщення нирок).

Слід зазначити, що при двосторонніх ураженнях ниркових артерій ренографічні криві нагадують ренограми, що візуалізувались у хворих на двосторонній піелонефрит та з різними стадіями запалення в кожній нирці.

Що стосується групи хворих з есенціальною гіпертензією, при аналізі ренограм у 33 (16 %) хворих даної групи було виявлено хибнонегативні результати.

Виходячи з вищенаведеного, питання стосовно ролі ренографії в схемі дослідження хворого на гіпертензію вирішували наступним чином. Ренографію застосовували у тих випадках, коли на ангіограмах при виконанні непрямой радіонуклідної ангіографії було зафіксовано ураження ниркової артерії. Даний підхід дозволяє значно підвищити діагностичну цінність методу РРГ, перетворюючи його з методу звичайного скринінгу на метод функціональної оцінки патологічних змін, що діагностовані як в нирковій артерії, так і в самій нирці.

Незважаючи на спільність характеру змін ренографічних кривих при розглянутих патологічних процесах, за результатами аналізу даних ми виділили основні типи ренограм у пацієнтів із різними формами артеріальної гіпертензії нефрогенного генезу. Отже, для роботи практикуючого лікаря ми пропонуємо три варіанти ренограм, що спостерігаються найчастіше.

Перший варіант характеризується незмінними показниками ренограми здорової нирки та значним зниженням амплітуди кривої, що відображає функцію тієї нирки, де сформувався стеноз. У даному випадку частіше деформований другий відрізок ренограми («канальцевий» — секреторний) та сповільнюється період напіввиведення РФП. Зазначений варіант ренограми було отримано у пацієнтів з одностороннім оклюзійним, стенотичним ураженням ниркової артерії, з одностороннім піелонефритом при відносно задовільній функціональній здатності ураженої нирки.

Другий варіант характеризується незмінною ренографічною кривою з боку здорової нирки та повною відсутністю функції ураженої нирки. Даний тип ренограми частіше зустрічався у хворих на тромбоз ниркової артерії, при зморщенні нирці, гідронефрозі III стадії, тобто при всіх спостереженнях нефункціонуючої нирки. Найбільш ефективним методом лікування даних пацієнтів є нефректомія.

Третій варіант спостерігався при двосторонніх ураженнях нирок або ниркових артерій з переважанням інтенсивності односторонніх функціональних порушень. Ренографічно це характеризується зниженням амплітуди кривої, збільшенням часу секреції та сповільненням евакуації в обох нирках з переважним ураженням однієї з них. Даний тип ренограми було спостережено у пацієнтів з двостороннім піелонефритом, ураженням ниркових артерій або при оклюзійному процесі з одного боку та будь-яким деструктивним процесом — з іншого (піелонефрит, туберкульоз, гідронефроз тощо).

Висновки

Радіонуклідна ренографія є чутливим методом променевої візуалізації в диференціальній діагностиці артеріальної гіпертензії нефрогенного генезу. З метою оптимізації схеми обстеження даних пацієнтів РРГ доцільно застосовувати після візуалізації на ангіограмі стенозу ниркової артерії. Даний підхід значно підвищує діагностичну цінність ренографії, перетворюючи її з методу скринінгу на метод функціональної оцінки патологічних змін як ниркової артерії, так і самої нирки.

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

Список літератури

1. Вишек В. *Изотопная ренография в клинической практике* / В. Вишек. — Прага: Авиценнум, 1971. — 216 с.
2. Король П.О. *Діагностичне значення динамічної реносцинтиграфії у хворих після трансплантації печінки, яким призначено імунодепресивну терапію* / П.О. Король, О.В. Кащенко, Н.В. Шинкаренко // *Український*

радіологічний журнал. — 2010. — Т. 18. — Вип. 3. — С. 301-303.

3. Радионуклідная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. — Томск: STT, 2004. — 394 с.

4. Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б. Роль радионуклидных методов исследования при артериальной гипертензии // Системные гипертензии. — 2007. — № 2. — С. 47-54.

5. Тарченко І.П. Методи інструментальної та лабораторної діагностики патології сечових органів / І.П. Тарченко, О.І. Бодарецька, О.О. Зозуля // Основи функціональної діагностики внутрішніх хвороб. — К.: Здоров'я, 2000. — С. 221-244.

6. ACR STANDARDS. Radiopharmaceuticals. ACR Standards for diagnostic procedures using radiopharmaceuticals. — 2002. — P. 427-432.

7. ACR STANDARDS. Renal scintigraphy. ACR Standards for the performance of adult and pediatric renal scintigraphy. — 2002. — P. 481-484.

8. Consensus report on quality control of quantitative measurement of renal function obtained from the renogram: International Consensus from the Scientific Committee of Radionuclides in Nephrology / A. Prigent, P. Cosgriff, G.F. Gates [et al.] // Semin. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 29, № 2. — P. 146-159.

9. Diuretic MAG3 Scintigraphy (F0) in Acute Pyelonephritis: Regional Parenchymal Dysfunction and Comparison with DMSA / G.N. Sfakianakis, F. Cavagnaro, G. Zilleruelo [et al.] // J. Nuclear Med. — 2000. — Vol. 41, № 12. — P. 1955-1963.

10. F+0 Renography in Neonates and Infants Younger Than 6 Months: An Accurate Method to Diagnose Severe Obstruc-

tive Uropathy / A. Boubaker, J. Prior, C. Antonescu [et al.] // J. Nuclear Med. — 2001. — Vol. 42, № 12. — P. 1780-1788.

11. MAG3-F0 Scintigraphy in Decision Making for Emergency Intervention in Renal Colic After Helical CT Positive for a Urolith / G.N. Sfakianakis, D.J. Cohen, R.H. Braunstein [et al.] // J. Nuclear Med. — 2000. — Vol. 41, № 11. — P. 1813-1822.

12. MAG3 renography: normal values for MAG3 clearance and curve parameters, excretory parameters, and residual urine volume / F.P. Esteves, A. Taylor, A. Manatunga [et al.] // Am. J. Roentgenol. — 2006. — Vol. 187, № 6. — P. 610-617. — DOI: 10.2214/AJR.05.1550.

13. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification / R.J. Hogg, S. Furth, K.V. Lemley [et al.] // Pediatrics. — 2003. — Vol. 111, № 6. — P. 1416-1421.

14. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephrology / A. Piepsz // Eur. J. Radiol. — 2002. — Vol. 43. — P. 146-153. — DOI: 10.1016/S0720-048X(02)00111-0.

15. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Diuretic Renography in Children 2.0. Society of Nuclear Medicine procedure guidelines manual. Pediatric diuretic renography. — 2001-2002. — P. 139-143.

16. Veitch T.A. Pediatric nuclear medicine. Part I: Developmental cues / T.A. Veitch // J. Nucl. Med. Technology. — 2000. — Vol. 28, № 1. — P. 3-7.

17. Veitch T.A. Pediatric nuclear medicine. Part II: Common procedures and considerations / T.A. Veitch // J. Nucl. Med. Technology. — 2000. — Vol. 28, № 2. — P. 69-75.

Отримано 22.02.2018 ■

Король П.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина
Киевская городская клиническая больница № 12, г. Киев, Украина

Диагностическая роль радионуклидной ренографии у больных с артериальной гипертензией нефрогенного генеза

Резюме. Актуальность. Артериальная гипертензия, обусловленная патологией почечной артерии, по данным последних лет, наблюдается у 10–15 % пациентов с гипертонической болезнью; у 30 % пациентов она имеет нефрогенный генез. **Цель.** На основании ретроспективного анализа ренограмм исследовать роль радионуклидной ренографии у пациентов с артериальной гипертензией нефрогенного генеза. **Материалы и методы.** Методом ренографии обследовано 677 пациентов с артериальной гипертензией нефрогенного генеза (395 женщин и 282 мужчины) в возрасте от 16 до 75 лет. Методика ренографии заключается во внутривенном введении ¹³¹I-гиппурана из расчета 2,5 кБк/кг и непрерывной регистрации на протяжении 20 минут уровня радиоактивности над почками при помощи датчиков ренографа УР 1-1. **Результаты.** По результатам анализа полученных данных выделены основные типы ренограмм у пациентов с разными формами артериальной гипертензии нефрогенного генеза. Первый вариант характеризуется неизменными показателями

ренограммы здоровой почки и значительным снижением амплитуды кривой, отражающей функцию стенозированной почки. Второй вариант характеризуется неизменной ренографической кривой со стороны здоровой почки и полным отсутствием функции пораженной почки. Третий вариант наблюдался при двусторонних поражениях почек или почечных артерий с преобладанием интенсивности односторонних функциональных нарушений. **Выводы.** С целью оптимизации схемы обследования пациентов с артериальной гипертензией нефрогенного генеза радионуклидную ренографию целесообразно применять после визуализации на ангиограмме стеноза почечной артерии. Данный подход значительно повышает диагностическую ценность ренографии, преобразуя ее из метода скрининга в метод функциональной оценки патологических изменений как почечной артерии, так и самой почки.

Ключевые слова: радионуклидная ренография; артериальная гипертензия; почечная артерия

P.O. Korol

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Kyiv Clinical City Hospital 12, Kyiv, Ukraine

Diagnostic role of radionuclide renography in patients with renovascular hypertension

Abstract. Background. Arterial hypertension due to the pathology of the renal artery, according to recent years, is observed in 10–15 % of patients with hypertensive disease; in 30 % of patients, it has a nephrogenic origin. The purpose was to investigate the role of radionuclide renography in patients with renovascular hypertension based on a retrospective analysis of the renograms. **Materials and methods.** 677 patients with renovascular hypertension (395 women and 282 men) aged 16 to 75 years were examined using renography method. The latter is based on the intravenous administration of ^{131}I -hippuran at a rate of 2.5 kBq/kg and continuous recording for 20 minutes of radioactivity level above the kidneys with the help of UR 1-1 renograph sensors. **Results.** Based on the results of the analysis of the obtained data, the main types of renograms in patients with different forms of renovascular hypertension were identified. The first type is characterized by unchanged indicators of

the renogram of a healthy kidney and a significant decrease in the amplitude of the curve reflecting the function of the stenotic kidney. The second type is characterized by unmodified renographic curve from the healthy kidney and complete non-function of the affected kidney. The third type was observed with bilateral lesions of the kidneys or of the perineal arteries with predominance of unilateral functional disorders. **Conclusions.** In order to optimize the examination of patients with renovascular hypertension, radionuclide renography is advisable to use after visualizing stenosis of the renal artery on the angiogram. This approach significantly increases the diagnostic value of renography, transforming it from the screening method into a technique for the functional evaluation of pathological changes in both the renal artery and the kidney itself.

Keywords: radionuclide renography; arterial hypertension; renal artery

**ЗНОВУ
в аптеках!**



сироп
РІАБАЛ
Знімає спазм

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАБАЛ

Склад: діюча речовина: прифінію бромід; 5 мл сиропу містить прифінію бромиду 7,5 мг; допоміжні речовини: пропіленгліколь, гліцерин, натрію бензоат (E 211), сорбіту розчин, що не кристалізується (E 420); сахароза; сахарин натрію; натрію цитрат; амонію гліцерофосфат; рідкий карамельний ароматизатор FD&C Red № 40 (E 129); жовтий захід FCF (E 110); вода очищена. Показання: біль, пов'язаний з спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гострої кишечної зупинки, при спазмах та дисфункції жовчаних протоків, при коліциті, жовтяцях та інших захворюваннях. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечового тракту: наявність конкрементів у сечовому тракті, при тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначати перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишкової рентгенографією. Призначати при блюванні. Протипоказання. Ріабал протипоказаний пацієнтам з такими захворюваннями: глаукома; симптоми можуть посилюватися у зв'язку з підвищеним внутрішньочеревним тиском; розлади сечовивідної системи, що спричинені гіпертрофією простати; симптоми можуть посилюватися, оскільки вони зумовлені розслабленням детрузора та скороченням м'язів сфінктера сечового міхура; серйозні захворювання серця; симптоми можуть посилюватися, оскільки прискорюється серцевий ритм; паралітична кишкова непрохідність; симптоми можуть посилюватися, оскільки перистальтика шлунково-кишкового тракту сповільнюється; підвищена чутливість до прифінію бромиду або до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Діти: до 3 місяців по 1 мл кожні 6-8 годин, 3-6 місяців – по 1-2 мл кожні 6-8 годин, 6-12 місяців – по 2 мл кожні 6-8 годин, 1-2 роки – по 5 мл кожні 6-8 годин, 2-6 років – по 5-10 мл кожні 6-8 годин. Дітям віком від 6 років та дорослим препарат застосовують в іншій лікарській формі (таблетки, розчин для ін'єкцій). Тривалість курсу лікування лікар визначає індивідуально. Діти. Препарат у цій лікарській формі застосовують дітям віком до 6 років. Передозування. При передозуванні шлунков повинні бути заповнені шлунком аспірації та промивання. Необхідно застосовувати проносні соляні розчини для покращення перистальтики. Фосфетіміну сальцилат (1-2 мг) необхідно ввести внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. Побічні реакції. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, свербіж, сперемія, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, запор, сухість у роті. З боку сечовивідної системи: затримка сечовивідання. З боку органів зору: порушення акomodації, затуманення зору. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, слабкість, тремор. З боку серцево-судинної системи: приливам, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття. Перелічені побічні реакції зникають при зменшенні дози або після відміни препарату. РІА. № UA29080201

 **MEGAKOM**
Сиринсько-абороті

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування. Для розміщення 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 охорони здоров'я.

Обновления Руководства по лечению инфекций мочевых путей (EAU, 2018): комментарии конференции, посвященной Дню почки

В Руководстве по урологическим инфекциям Европейской ассоциации урологов, выпущенном в 2018 году (EAU, 2018), отмечается, что в документе осуществлен переход к модифицированной методологии GRADE. Для каждой рекомендации руководящих принципов имеется соответствующий онлайн-рейтинг доказательности, который охватывает ряд ключевых элементов, а именно:

- общее качество доказательств, которые существуют для рекомендации;
- величина эффекта (индивидуальные или комбинированные эффекты);
- достоверность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с учебой факторы);
- баланс между желаемыми и нежелательными результатами;
- влияние ценностей и предпочтений пациентов на вмешательство;
- уверенность в значениях и предпочтениях пациентов [1].

Раздел «Инфекции мочевой системы» не претерпел каких-либо существенных изменений и не получил убедительных уточнений. По-прежнему обсуждается тема антибиотикорезистентности в лечении инфекций мочевого тракта как краеугольная в рациональной терапии. Состояние проблемы несколько отличается в странах Западной и Восточной Европы, что обусловлено традициями различных терапевтических подходов. Так, европейские страны широко использовали антибиотики для лечения неосложненных инфекций мочевого тракта, в частности цистита. В восточноевропейских странах отдавали предпочтение уроантисептикам, тем самым резервируя антибиотики широкого спектра, в том числе цефалоспорины и фторхинолоны, для лечения пиелонефрита и простатита. Важно отметить, что эти уроантисептики, в первую очередь фурамаг и Макмирор, производящиеся в Европейском союзе, по непонятным причинам проигнорированы в европейских рекомендациях. Таким образом, проблема низкой эффективности и антибиотикорези-

стентности не стала такой актуальной и для нашей страны.

Интенсивная дискуссия ведется по поводу бессимптомной бактериурии (ББ). Напомним, что ББ — это отсутствие клинических симптомов со стороны мочевыводящих путей при наличии роста бактерий $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных образцах средней порции мочи у женщин и в одном образце у мужчин [2]. Наличие сопутствующей лейкоцитурии допускается либо исключается разными руководствами [3]. С нашей точки зрения, лейкоцитурия свидетельствует уже о наличии инфекции мочевой системы, т.е. более сложном клиническом состоянии, чем ББ.

Согласно данным Европейской ассоциации урологов (2018), бессимптомная бактериурия — обычное явление и может защитить от симптоматической инфекции мочевых путей. По мнению EAU (2018), лечение ББ должно проводиться только в случаях доказанной пользы для пациента, чтобы избежать риска противомикробной резистентности и устранения штамма ББ, имеющего потенциально защитные свойства. Следует оговориться, что речь идет о ранее леченых инфекциях, в первую очередь антибиотиками. Как было указано выше, в нашей стране для элиминации ББ активно используют уроантисептики. Поэтому общепринятой является тактика отказа от антибактериальной терапии как бесперспективной при 2 ранее неэффективно проведенных курсах. То есть сохранение бактериурии с лейкоцитурией или без таковой после 2–3 курсов лечения не должно рассматриваться как показание для последующего лечения в течение ближайшего года, и в этом мы едины с рекомендациями EAU (2018).

Распространенность. Выявление ББ проводится в группах риска, в первую очередь у беременных, людей с сахарным диабетом, перенесших ранее инфекцию мочевой системы. Поэтому истинных данных о встречаемости и распространенности ББ нет. По данным Европейской ассоциации урологов (2018) [1], ББ встречается приблизительно у

1–5 % здоровых женщин, у 4–19 % здоровых пожилых женщин, 0,7 % мужчин, у 27 % пациентов с диабетом, 2–10 % беременных женщин и 23–89 % пациентов со спинальными патологиями. ББ не характерна для молодых мужчин, при ее обнаружении следует исключать хронический бактериальный простатит [2]. Поэтому мы считаем ошибочным рассматривать ББ как защитную реакцию для женщин и патологическую для мужчин. Очевидно, что у здоровых представителей обоих полов моча должна быть стерильной. А ограниченные возможности в элиминации ББ у женщин следует относить к трудностям современной фармакотерапии [4].

Спектр бактерий при ББ подобен такому при неосложненных или осложненных инфекциях мочевой системы. По данным NICE, у женщин с бессимптомной бактериурией в 4 раза чаще отмечается переход к симптоматической инфекции мочевых путей, чем у женщин без ББ [5].

Европейская ассоциация урологов [2] предлагает лечить ББ в следующих ситуациях (табл. 1).

Согласно анализу данных EAU (2018) [2], однократная доза антибиотика связана со значительно более низкой частотой побочных эффектов, но с гораздо более высокой частотой низкой массы при рождении. Поэтому стандартное краткосрочное лечение (до 7 дней) следует применять для лечения ББ во время беременности, однако следует подчеркнуть, что общее качество научных данных, подтверждающих эту рекомендацию, невелико.

Аналогичную доказательную базу, очевидно, используют специалисты из Великобритании. NICE заявляет [5], что беременным женщинам следует предлагать рутинный скрининг на бессимптомную бактериурию путем оценки культуры мочи в средней порции на ранней стадии беременности. Идентификация и лечение бессимптомной бактериурии снижают риск преждевременных родов и низкой массы плода при рождении.

Лечение ББ предусматривает определение чувствительности к уроантисептику (антибиотику) и его назначение в течение 5–7 дней. В нашей практике мы проводим лечение также и в группах риска, перечисленных в табл. 1, для улучшения прогноза и уменьшения трансформации в симптоматическую инфекцию мочевой системы. Если терапия оказалась эффективной, с нашей точки зрения, целесообразны последующее назначение профилактической дозы уроантисептика и/или Канефрона Н и вакцинопрофилактика. Однако независимо от результата лечения группы риска целесообразно вакцинировать. Одной из современных вакцин является уривак, содержащий антигены 5 самых частых возбудителей. Широко используют и препараты клюквы, например уропак-36.

Если не вступать в дискуссию с рекомендациями Европейской ассоциации урологов о целесообразности лечения ББ в группах риска, то единое

мнение есть в тактике ведения ББ у беременных. Безусловно, у беременных необходим скрининг для выявления ББ и ее последующего лечения. С учетом ограниченной возможности использования уроантисептиков одной из целесообразных опций является применение фосфомицина или цефалоспоринов 3-го поколения (Цефикс) [6], а в Италии — Макмирора. Макмирор в стране-производителе разрешен беременным и детям с периода новорожденности, в России — с 2 лет. Поддерживающая терапия при рецидивирующей ББ может быть основана на фитонринговом подходе с использованием Канефрона Н. Он разрешен для применения беременными приказом МЗ Украины № 85 от 17 января 2018 года [7].

Таким образом, следует отметить, что тактика выявления, трактовки и проведения лечебных мероприятий в Евросоюзе и в Украине несколько различается. В Украине широко использовали уроантисептики (Макмирор) и Канефрон Н в стартовой терапии ББ, а также вакцинацию уриваком. Единой тактики придерживаются при ББ у беременных: выявление, лечение и последующая профилактика.

При инфекции мочевыводящих путей, согласно рекомендациям EAU, необходимо назначение антибактериальной терапии. Возможны 3-дневное лечение Цефиксом, фторхинолонами либо 5-дневное — Макмирором 0,2 г 3 раза/день, фурамагом 0,1 г 3 раза/день, симптоматическая терапия риабалом. В случае рецидива инфекции мочевых путей целесообразно применение фторхинолонов, Цефугила, Цефикса в течение 5 дней. При пиелонефрите курс терапии составляет 10 дней с назначением цефалоспоринов или фторхинолонов. В качестве профилактического лечения используется Макмирор, фурамаг или Канефрон Н на протяжении 3–6 месяцев.

Согласно исследованию, проведенному E. Crellyn et al. (2018), при инфекциях мочевых путей следует избегать назначения триметоприма, поскольку его применение ассоциируется с большим риском острого поражения почек и гиперкалиемии в сравнении с другими антибактериальными средствами, применяемыми при данной патологии. Также был отмечен более высокий базовый риск среди пациентов, принимающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и калийсберегающие диуретики.

В качестве профилактического лечения пациентам с циститами и пиелонефритами при наличии более 3 рецидивов на протяжении года, или 2 за полгода, или при осложненном течении показано применение фурамага 50–100 мг на ночь, Макмирора 0,2–0,4 г или Канефрона Н трижды в день. Продолжительность лечения должна составлять от 3 до 12 месяцев.

Для профилактики рецидивов применяют профилактические дозы уроантисептика: Канефрона Н либо уропака-36. При рецидивирующем течении инфекции мочевых путей и в группах риска возможно проведение вакцинопрофилактики уриваком

курсом 10 дней — 3 месяца, при удовлетворительном эффекте — повторение курса осенью — весной.

Прогрессирующее течение инфекций мочевой системы, в особенности у возрастных пациентов, может сопровождаться развитием атеросклероза и медиасклероза. При атеросклеротическом поражении почечных артерий лечение должно включать контроль артериального давления, статины, ИАПФ/БРА. Медиасклероз Менкеберга (кальцифицированный склероз Менкеберга) — это макроангиопатия, развивающаяся преимущественно на фоне сахарного диабета, в основе которой лежит неатеросклеротическое поражение средних и больших артерий нижних конечностей и реже — висцеральных сосудов (ренальных, коронарных и др). Лечение медиасклероза Менкеберга должно включать мелдоний, небиволол + капикор.

При нарушении фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек на стадиях 3А–5Д KDIGO (2017) рекомендует снижение уровня фосфора до нормальных значений и ограни-

чение кальцийсвязывающих биндеров. В качестве препаратов выбора рассматривают цинакальцет, ренвелу, активный метаболит витамина D.

Согласно рекомендациям KDIGO (2017), у пациентов с хронической болезнью почек в стадии 5Д необходимо поддерживать уровень интактного паратгормона (ПТГ) приблизительно в 2–9 раз выше от верхней границы нормы для соответствующего референтного значения проведенного анализа (2С). При заметных изменениях уровня ПТГ в обоих направлениях и в пределах этого диапазона необходимо корректировать терапию для предотвращения дальнейшего изменения до уровней за пределами указанного диапазона (2С).

У пациентов с хронической болезнью почек 5Д-стадии, требующих ПТГ-снижающей терапии, необходимо использовать кальцимитетики, кальцитриол, аналоги витамина D либо комбинацию кальцимитетиков с кальцитриолом или аналогом витамина D (2В). При наличии у пациентов с хронической болезнью почек стадий 3А–5Д тяжелого

Таблица 1

Резюме доказательств	Уровень доказательности
Лечение бессимптомной бактериурии нецелесообразно в следующих условиях: — женщины без факторов риска; — пациенты с хорошо контролируемым сахарным диабетом; — женщины в постменопаузе; — пожилые институционализированные пациенты; — пациенты с дисфункциональными и/или реконструированными нижними отделами мочевыводящих путей; — пациенты с почечными трансплантатами; — пациенты до артропластических операций	2a 1b 1a 1a 2b 1a 1b
Лечение бессимптомной бактериурии нецелесообразно у пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевых путей	1b
Лечение бессимптомной бактериурии целесообразно до проведения урологических процедур, нарушающих целостность слизистой оболочки	1a
Было обнаружено, что лечение бессимптомной бактериурии у беременных женщин является целесообразным. Тем не менее преимущества такого лечения низкие и не подтверждены ни одним недавним исследованием	1a
Рекомендации	Сила рекомендаций
Не проводите скрининг или не лечите бессимптомную бактериурию в следующих условиях: — женщины без факторов риска; — пациенты с хорошо контролируемым сахарным диабетом; — женщины в постменопаузе; — пожилые институционализированные пациенты; — пациенты с дисфункциональными и/или реконструированными нижними отделами мочевыводящих путей; — пациенты с почечными трансплантатами; — пациенты перед операциями артропластики; — пациенты с рецидивирующими инфекциями мочевых путей	Сильная
Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии до проведения урологических процедур, нарушающих целостность слизистой оболочки	Сильная
Скрининг для лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин с использованием стандартного короткого курса лечения	Слабая

гиперпаратиреоза, не отвечающего на медицинское или фармакологическое лечение, следует проводить паратиреоидэктомию (2B).

Пациентам с хронической болезнью почек и подагрой EULAR (2016) рекомендует применение аллопуринола. Однако, если при данном лечении невозможно достижение целевого уровня урикемии, назначается фебуксостат или магнерот — урикозурический препарат, объединяющий свойства ингибитора ксантиноксидазы с урикозурическим действием. Для пациентов с рефрактерной подагрой рекомендуется пеглотиказа. Целевым уровнем урикемии при нормальном течении подагры считается показатель менее 360 мкмоль/л, при тяжелой форме — менее 300 мкмоль/л или менее 180 мкмоль/л. В настоящее время в Украине проводится инициативное исследование по контролю урикемии при хронической болезни почек IMPULsKF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03336203, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336203?cond=CKD%2C+gout&cntry1=NS%3AUA&rank=1>).

У пациентов с хронической болезнью почек возможно развитие анемии вследствие дефицита железа или эритропоэтина. Согласно рекомендациям KDIGO (2012), анемия у мужчин диагностируется при уровне гемоглобина менее 130 г/л, у женщин и детей — менее 120 г/л.

Дефицит железа может быть связан со снижением абсорбции, кровотечениями, повышенной потребностью в нем при лечении эритропоэтином, дефицит эритропоэтина — с неспособностью почек продуцировать его в достаточном количестве либо с угнетением эритропоэза токсинами при уремии. У пациентов с хронической болезнью почек следует стремиться к достижению целевого уровня ферритина более 100 нг/мл и к сатурации трансферрина более 20 %. С этой целью таким пациентам с анемией показано назначение препаратов железа. При уровне гемоглобина менее 100 г/л целесообразно внутривенное введение венофера, фернижекта; при гемоглобине более 100 г/л применяется текнофер, мальтофер фол или любой другой комбинированный препарат железа.

Особое место в лечении пациентов с инфекциями мочевой системы и/или хронической болезнью почек занимает применение минеральных вод, назначаемых с профилактической и лечебной целью. Эти рекомендации не отражены в руководстве EAU (2018). С целью профилактики назначаются олигоминеральные воды, обладающие гипотензивным, диуретическим эффектом и предотвращающие такие заболевания, как мочекаменная болезнь и инфекции мочевыводящих путей (например, вода Fiuggi). Для получения лечебного эффекта минерализация воды должна составлять свыше 500 мг/л. Ее применение возможно при сопутствующих патологических состояниях и только после консультации специалистов.

Список литературы

1. EAU guidelines 2018. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=summary-of-changes>
2. EAU guidelines 2018. https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3_1
3. *Нефрологія в практиці сімейного лікаря: Навчально-методичний посібник. — 2-ге вид., переробл. / Д.Д. Иванов, О.М. Корж. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012.*
4. Иванов Д.Д. *Нефрологія «под мікроскопом». Бессимптомная бактериурия // Укр. мед. часопис. — 2018. — 2(124).*
5. *GPnotebook (2018) Asymptomatic bacteriuria of pregnancy. <http://www.gpnotebook.co.uk/simplepage.cfm?ID=-845545418>*
6. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. *Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. — М.: Прима-принт, 2013.*
7. *Наказ МОЗ України від 17.01.2018 р. № 85 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів». <http://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-mozukraini-vid-17012018--85-proderzhavnu-reestraciju-perereestraciju-likarskih-zasobiv-medichnih-immunobiologichnih-preparativ-ta-vnesennja-zmin-do-reestracijnihmaterialiv>*

Підготували: проф. Д. Иванов, Т. Чистик ■



Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



- 🌿 німецька якість фітопрепарату
- 🌿 значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- 🌿 потенціювання протизапальної терапії⁴



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

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

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель 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.

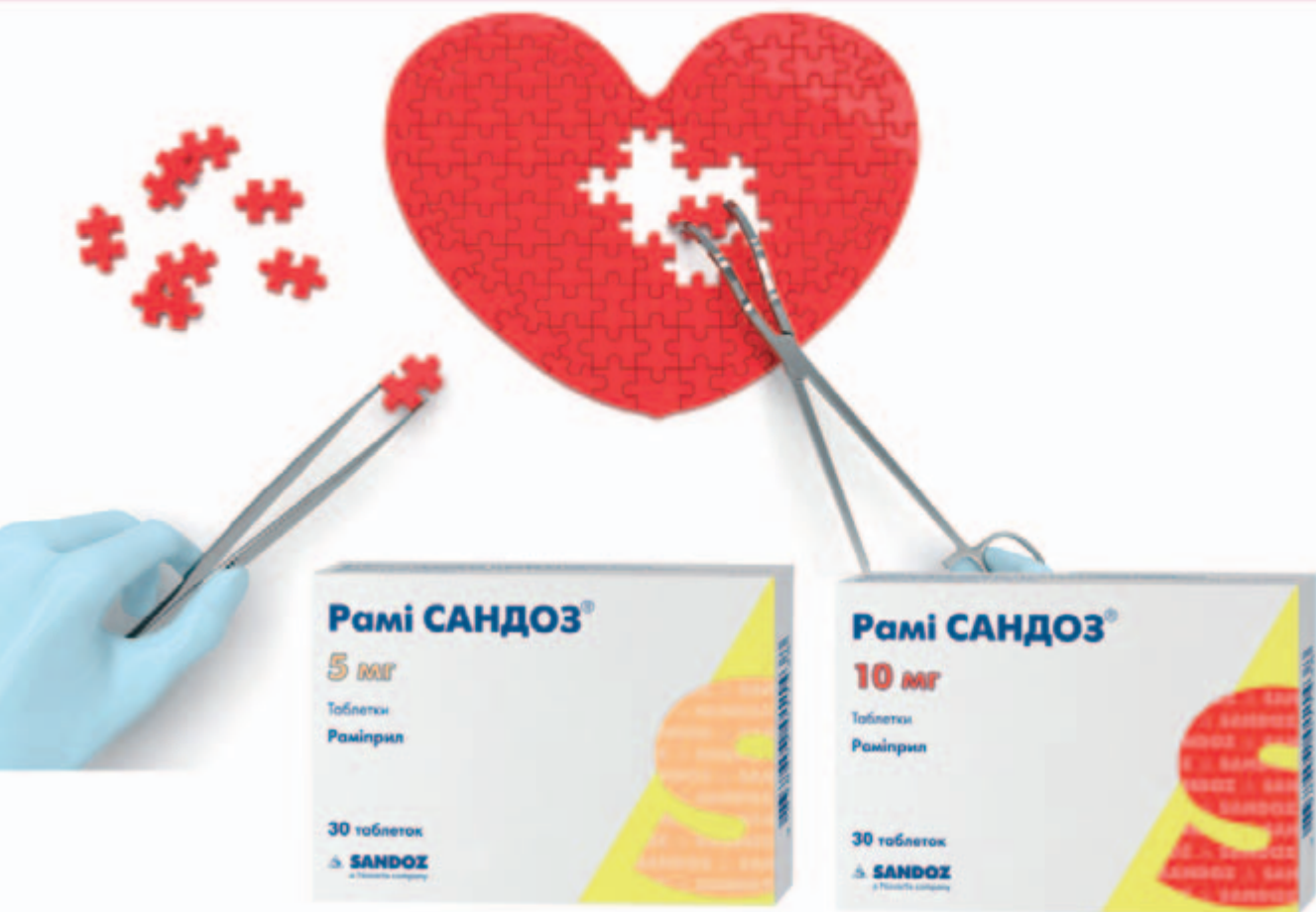
Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Глибина виразки у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі 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. Кравченко Н.Ф., Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. 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. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

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

РАМІ САНДОЗ® – ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ АТ ТА ЗАХИСТ НИРОК



- ❖ Доведена ефективність препарату³
- ❖ Широкий спектр показань²
- ❖ Збалансованість виведення:
нирки – 60 %, печінка – 40 %¹
- ❖ Застосовується 1 раз на добу,
незалежно від прийому їжі²

1. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: что действительно важно для клинической практики / А.В. Хапалюк // Лечебное дело №6(16)-2010, с. 54-62. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз®. 3. Матсьєр на увазі доведена біоеквівалентність препарату Рамі Сандоз® оригінальному препарату.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз® (Ramipril)

Діюча речовина: 1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Код АТХ C09A A05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів з вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу; цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику. Лікування захворювання нирок: початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. РП: UA/11299/01/02, UA/11299/01/03. Категорія відпуску. За рецептом.

Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

SANDOZ A Novartis
Division

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-15-PAM-PEЦ-1217

УДК 616.61-008.64-036

Современные подходы к лечению хронической болезни почек: в фокусе ренопротекция

На рубеже XX и XXI веков мировое сообщество столкнулось с глобальной проблемой, имеющей не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение, — пандемией хронических болезней. Сахарный диабет, хронические болезни сердца, легких, почек, а также их различные сочетания отмечаются у каждого второго жителя планеты. Данные заболевания ежегодно уносят многие миллионы жизней и приводят к тяжелым осложнениям, связанным с потерей трудоспособности и необходимостью высокочувствительного лечения.

Среди всех хронических неинфекционных болезней особое место занимает хроническая болезнь почек (ХБП), что связано с ее широким распространением, резким ухудшением качества жизни больных, высокой смертностью и применением в терминальной стадии дорогостоящих методов заместительной терапии — диализа и пересадки почки. Кроме того, хроническая болезнь почек является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, в результате которых большинство пациентов с ХБП не доживают до диализа, погибая на более ранних стадиях.

6 марта в Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы нефрологии, диализа и трансплантологии — Всемирный день почки 2018», в рамках которой были рассмотрены важнейшие вопросы диагностики, патогенетического, нефро- и кардиопротективного лечения при болезнях почек, а также проведение эффективных профилактических мероприятий.

С докладом «Дифференциальная тактика ренопротекции в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ)» выступил заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика доктор медицинских наук, профессор Иванов Дмитрий Дмитриевич.

В начале своего выступления докладчик сообщил, что, согласно определению, данному KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2012), хроническая болезнь почек — это наличие изменений в анализах мочи, крови либо снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²,

сохраняющееся в течение 3 и более месяцев. При сочетании диабета и ХБП говорят о диабетической болезни почек (KDOQI 2007/2012); гипертонической болезни и ХБП — о гипертензивной болезни почек; атеросклероза и ХБП — об ишемической болезни почек.

Распространенность хронической болезни почек достаточно велика. Согласно данным эпидемиологических исследований, во взрослой популяции она составляет 14,3 %, а в группах высокого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания — ССЗ) — до 36,1 % (Ene-Iodache V. et al., 2016). Как правило, основные причины ХБП у взрослого населения — это почечные заболевания, гипертензивная нефропатия и диабетическая болезнь почек.

В детской популяции распространенность ХБП — 0,2 %: в странах Европы — 3–5 : 55–60 на 1 млн детского населения, в Украине — 1–5 : 90 на 1 млн детей. До 56 % данной патологии обуславливают структурные изменения в почках — обструктивная уропатия, гипоплазия или дисплазия почки, рефлюкс-нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз почек, поликистоз почек (Becherucci F. et al., 2016).

Развитие и прогрессирование ХБП характеризуется ренальным континуумом, а прогноз для пациента определяется реализацией факторов риска, что отражает ренокардиальный континуум. Именно он обуславливает взаимостимулирующее прогрессирование ренальной и кардиальной патологии. При отсутствии профилактического лечения, направленного на факторы риска, происходит развитие асимптоматического поражения целевого органа, хронических заболеваний почек, атеросклероза. На данном уровне заболевания терапия должна быть направлена на снижение прогрессирования ХБП, в противном случае происходит симптоматическое поражение целевого органа с переходом в терминальную стадию хронической почечной недостаточности и смерть пациента.

Согласно рекомендациям KDOQI (2012), прогноз хронической болезни почек определяется по уровню скорости клубочковой фильтрации:

G_1 — нормальная или высокая СКФ ≥ 90 мл/мин/ $1,73$ м²;

G_2 — незначительно сниженная СКФ 60 – 89 мл/мин/ $1,73$ м²;

G_{3a} — незначительно или умеренно сниженная СКФ 45 – 59 мл/мин/ $1,73$ м²;

G_{3b} — умеренно или выражено сниженная СКФ 30 – 44 мл/мин/ $1,73$ м²;

G_4 — выражено сниженная СКФ 15 – 29 мл/мин/ $1,73$ м²;

G_5 — почечная недостаточность, СКФ < 15 мл/мин/ $1,73$ м².

Разделение ХБП на стадии в зависимости от СКФ дает универсальную, простую и удобную систему координат, позволяющую при заболеваниях почек оценивать риск развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений, планировать нефро- и кардиопротективную стратегию и своевременно решать вопрос о начале заместительной почечной терапии.

Учитывая, что больные с одной стадией ХБП неоднородны по течению заболевания и риску сердечно-сосудистых осложнений, предложено дополнительно их индексировать по категориям персистирующей альбуминурии (мг/г) и соотношения альбуминурии/креатинина (САК) (мг/ммоль) (NICE, 2014):

A_1 — нормальная или незначительно снижена, < 30 мг/г; САК < 3 мг/ммоль.

A_2 — умеренно повышена, 30 – 300 мг/г; САК 3 – 30 мг/ммоль.

A_3 — выражено повышена, > 300 мг/г; САК > 30 мг/ммоль.

Для взрослых пациентов расчет СКФ осуществляется по формуле GFR-EPI, для детей — по формуле Шварца; для пациентов с возможной гиперfiltrацией применяется проба Реберга — Тареева либо проводится реносцинтиграфия.

Далее профессор рассказал о рекомендациях ESH/ESC (2013) по лечению и профилактике артериальной гипертензии, согласно которым сердечно-сосудистый риск подразделяется на различные категории (низкий, средний, высокий и очень высокий) с учетом величины АД, наличия сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней, диабета, клинически манифестных сердечно-сосудистых заболеваний и стадии хронической болезни почек. Пациенты с сахарным диабетом, симптомными сердечно-сосудистыми заболеваниями и ≥ 4 -й стадией ХБП имеют более высокий 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности, чем пациенты без факторов риска и поражения органов-мишеней.

Прогностически важными признаками для оценки сердечно-сосудистого риска и прогрессирования ХБП являются альбуминурия (САК), уровень креатинина (рСКФ) и гипертензия. Фактически все они реализуются через сосудистый компонент и структурные изменения почек. Поэтому для за-

медления процессов прогрессирования, восстановления функции и снижения смертности необходимо назначение корректной антигипертензивной терапии с антипролиферативными свойствами (реализация через сосудистый компонент). Также показано назначение иммуносупрессантов и иммунобиологических препаратов. Для осуществления ренопротекции при рСКФ более 30 мл/мин/ $1,73$ м² — блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензинов (БРА). Блокаторы РАС снижают активность симпатической системы, в результате чего снижается тонус выводящей артериолы, что приводит к снижению/ликвидации гиперfiltrации в клубочках и ишемии в канальцах почек (реализация через почки). При рСКФ < 30 мл/мин/ $1,73$ м², в связи с гиперкалиемией, назначают препараты, связывающие калий.

Антагонисты рецепторов минералокортикоидов (АМР) применяют у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Они блокируют рецепторы, связывающие альдостерон и с различной степенью аффинности — другие стероидные гормоны. Однако следует помнить, что данную группу препаратов с осторожностью назначают пациентам, имеющим нарушенную функцию почек с гиперкалиемией.

При ХБП и сердечно-сосудистых заболеваниях немаловажным аспектом является контроль липидов, достигаемый назначением статинов. При сердечно-сосудистых заболеваниях возможно применение всех статинов и доз, при хронической болезни почек — только низкой дозы симвастатина с эзетимибом.

Для пациентов с гипертензией старше 65 лет, имеющих клиническое сердечно-сосудистое заболевание или 10-летний риск при атеросклеротическом ССЗ ≥ 10 %, а также при сахарном диабете, хронической болезни почек, после трансплантации почки, при сердечной недостаточности, стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваниях периферических артерий необходимо стремиться к целевому значению артериального давления менее $130/80$ мм рт.ст.

У детей с недиализной ХБП, в том числе с протеинурией, АД должно снижаться постепенно, для достижения систолического и диастолического давления меньше или равного 50-му процентилю (KDOQI, 2012).

Препаратами выбора при хронической болезни почек являются: ИАПФ, ПИР/БРА, вазодилатирующие β -блокаторы (небиволол) и $\alpha\beta$ -блокаторы (карведилол), селективные кальциевые блокаторы (лерканидипин), диуретики. Прием препаратов осуществляется каждые 2 – 6 часов в зависимости от их количества. БРА/ИАПФ назначаются независимо от наличия повышенного АД.

Рамиприл — ИАПФ, обеспечивающий защиту всех органов-мишеней при артериальной гипер-

тензии, имеющий самую большую доказательную базу клинических исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность данной терапии. Рамиприл осуществляет нефропротекцию, на 24 % снижая риск прогрессирования нефропатии и на 38 % — почечной недостаточности. Он обладает церебропротективным действием, снижая риск развития инсульта на 37 % и ишемических атак — на 26 %. Также рамиприл обеспечивает кардиопротективный эффект, на 13 % снижая риск прогрессирования стенокардии, на 20 % — сердечной недостаточности и на 22 % — инфаркта миокарда.

Рамиприл улучшает кровообращение в почках и стабилизирует уровень гломерулярной фильтрации, в том числе у пациентов с сердечной недостаточностью. Рамиприл имеет двойной путь выведения — 60 % через почки и 40 % через печень (Vuong A.D. and Annis L.G. Ann Pharmacother, 2003). Показан для лечения заболеваний почек как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии, при любом клиренсе креатинина. Все это повышает комплаентность и качество жизни пожилых пациентов с артериальной гипертензией.

Ингибиторы АПФ и БРА назначаются при рСКФ от 120 до 30 мл/мин/1,73 м², в том числе пациентам, находящимся на гемодиализе. Однако в последние годы при уровне показателя рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4–5-й стадии) нефрологи все чаще отказываются от применения ИАПФ/БРА/ПИР, что связано с исчезновением почечного субстрата для ренопротекции. То есть для определения возможности проведения ренопротекции необходима оценка функционального резерва почки.

На сегодняшний день ренопротекция — это основной метод, позволяющий замедлить утрату функции почек, поддержать АД на нормальном или близком к нему уровне и обеспечить снижение смертности у пациентов, страдающих ХБП. Независимо от имеющегося АД, а также при ХБП и альбуминурии для ренопротекции назначаются ИАПФ/

БРА в сочетании с моксонидином, лерканидипином, небивололом, торакемидом/кисипамидом. При развитии хронической почечной недостаточности применяют моксонидин + лерканидипин, небиволол/карведилол, урапидил. Для прекращения почечного процесса при врожденных заболеваниях — САКУТ-синдроме необходимо восстановление пассажа мочи и назначение ИАПФ/БРА, при поликистозе почек — торможение роста кист, применение БРА/ИАПФ. При приобретенных гломерулярных болезнях — иммуносупрессия и БРА/ИАПФ.

При уменьшении водовыделительной функции почек на фоне снижения функционального почечного резерва актуально назначение петлевых диуретиков. Высокоэффективным петлевым диуретиком с уникальным выбором дозирования является Торасемид Сандоз®. На начальных стадиях ХБП доза Торасемида в сутки составляет 10–20 мг. По мере достижения ХБП 4–5-й стадии она составляет до 100–200 мг в сутки (два дня прием, два дня перерыв).

В заключение своего доклада профессор подвел итоги, отметив, что основной стратегией современной нефрологии является торможение прогрессирования ХБП. С этой целью необходим контроль АД, лечение основного заболевания и проведение ренопротекции ИАПФ. Для повышения качества жизни пациентов, страдающих ХБП, важным аспектом является уменьшение факторов риска, лечение анемии, костно-метаболических расстройств, контроль уровня азотистых шлаков и мочевой кислоты.

Все это позволяет достигнуть основной цели при хронической болезни почек — замедлить прогрессирование болезни.

Подготовила Татьяна Чистик

3-11-КРД-РЕЦ-0318

*Информация для специалистов сферы
охраны здоровья ■*

Janis M. Dionne, MD, Kevin C. Harris, MD, MHSc, Geneviève Benoit, MD, Janusz Feber, MD, Luc Poirier, BPharm, MSc, Lyne Cloutier, RN, PhD, Meranda Nakhla, MD, MSc, Doreen M. Rabi, MD, MSc, Stella S. Daskalopoulou, MD, PhD, and Anne Fournier, MD; for the Hypertension Canada Guideline Committee
Canadian Journal of Cardiology. — 2017. — 33. — 577-585

Канадські настанови з гіпертензії (2017) щодо діагностики, обстеження, профілактики та лікування гіпертензії у дітей

Hypertension Canada's 2017 Guidelines for the Diagnosis, Assessment, Prevention, and Treatment of Pediatric Hypertension

I. Точне вимірювання АТ у дітей

Рекомендації

1. Регулярне вимірювання АТ повинно проводитись у дітей віком від 3 років медичним працівником із використанням стандартизованих педіатричних засобів (додаткова таблиця S2, клас D).

2. АТ може вимірюватися ртутним сфігмоманометром, анероїдним сфігмоманометром або осцилометричним пристроєм (клас D). Осцилометричні значення, що виходять за межі норм, повинні бути підтвержені аускультатією (клас C).

3. АТ змінюється залежно від віку, статі та росту в дітей, тому значення АТ повинні порівнюватися з віковими нормами, статтю та ростом (додаткова таблиця S3, клас D).

II. Критерії діагностики гіпертензії у дітей

Рекомендації

1. При офісному вимірюванні АТ гіпертензія у дітей може бути діагностована, якщо систолічний АТ (САТ) або діастолічний АТ (ДАТ) становить 95-й перцентиль або більше за віком, статтю та ростом принаймні при 3 окремих вимірюваннях (клас C).

2. Якщо АТ відповідає 95-му перцентилю або вище, то слід визначити стадію АТ. 1-ша стадія визначається за АТ в межах між 95-м і 99-м перцентилем плюс 5 мм рт.ст. 2-га стадія — АТ > 99-й перцентиль плюс 5 мм рт.ст. (клас D).

I. Accurate measurement of BP in children

Guidelines

1. BP should be measured regularly in children 3 years of age and older by a health care professional using standardized pediatric techniques (Supplemental Table S2; Grade D).

2. BP may be measured with a mercury sphygmomanometer, aneroid sphygmomanometer, or oscillometric device (Grade D). Abnormal oscillometric values should be confirmed with auscultation (Grade C).

3. BP varies with age, sex, and height in children, and BP values should therefore be compared with norms for age, sex, and height (Supplemental Table S3; Grade D).

II. Criteria for diagnosis of hypertension in children

Guidelines

1. Using office BP measurements, children can be diagnosed as hypertensive if systolic BP (SBP) or diastolic BP (DBP) is at the 95th percentile or greater for age, sex, and height, measured on at least 3 separate occasions (Grade C).

2. If the BP is at the 95th percentile or greater, BP should be staged. Stage 1 is defined by BP between the 95th and 99th percentiles plus 5 mm Hg. Stage 2 is defined by BP > the 99th percentile plus 5 mm Hg (Grade D).

— Якщо АТ відповідає 1-й стадії, вимірювання слід повторити ще 2 рази протягом місяця; якщо гіпертензія підтверджена, дійте, як описано в розділі IV. Регулярні лабораторні дослідження у дітей з гіпертензією, або направте дитину до спеціаліста протягом місяця, або обидві дії виконуйте одночасно (клас D).

— Якщо АТ відповідає 2-й стадії, слід негайно направити дитину до спеціаліста для обстеження та лікування (клас C).

3. Усім дітям із підозрою на гіпертензію або підтвердженою гіпертензією слід дослідити гіпертензивний анамнез та провести обстеження (додаткова таблиця S4, клас C).

III. Оцінка загального серцево-судинного ризику в дітей із гіпертензією

Рекомендації

1. У дітей із гіпертензією слід оцінювати фактори ризику серцево-судинних захворювань (клас C).

IV. Регулярні лабораторні дослідження для дітей із гіпертензією

Рекомендації

1. Регулярні тести, які слід проводити для всіх дітей із гіпертензією, включають:

- біохімію крові (натрій, калій, хлор, загальний вміст CO₂ та креатинін, клас D);
- аналіз сечі (клас D);
- ультразвукову діагностику нирок (клас D).

2. Для всіх дітей із гіпертензією регулярні лабораторні дослідження, які слід проводити для оцінки серцево-судинного ризику, включають:

- глюкозу крові натше (клас C);
- загальний холестерин і холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької щільності та рівень тригліцеридів (клас C).

3. Регулярні тести, які слід проводити для оцінки пошкодження органа-мішені в усіх дітей із гіпертензією, включають:

- ехокардіографію (клас C);
- дослідження очного дна (клас C);
- співвідношення альбумін — креатинін (перша ранкова сеча, клас D).

V. Амбулаторне моніторування АТ у дітей

Рекомендації

1. Для дітей із підвищеними показниками офісного вимірювання АТ за амбулаторний моніторинг АТ (АМАТ) повинен відповідати лікар, який має відповідний досвід у педіатричній гіпертензії; АМАТ корисний для визначення стадії АТ (додаткова таблиця S5; клас C).

2. Лікарі повинні застосовувати лише пристрої АМАТ, що були призначені для дітей, використовуючи встановлені протоколи. Необхідно використовувати стандартний підхід до отримання зчитувань АМАТ (додаткова таблиця S6, клас D).

— If BP is stage 1, BP measurements should be repeated on 2 more occasions within 1 month; if hypertension is confirmed, evaluation (as described in section IV. Routine Laboratory Tests for the Investigation of Children With Hypertension) or appropriate referral should be initiated within 1 month, or both (Grade D).

— If BP is stage 2, prompt referral should be made for evaluation and therapy (Grade C).

3. All children with suspected or confirmed hypertension should undergo a hypertension-focused history and physical evaluation (Supplemental Table S4; Grade C).

III. Assessment of overall cardiovascular risk in hypertensive children

Guidelines

1. Cardiovascular risk factors should be assessed in hypertensive children (Grade C).

IV. Routine laboratory tests for the investigation of children with hypertension

Guidelines

1. Routine tests that should be performed for the investigation of all children with hypertension include:

- Blood chemistry (sodium, potassium, chloride, total CO₂, and creatinine; Grade D);
- Urinalysis (Grade D);
- Renal ultrasonography (Grade D).

2. Routine laboratory tests that should be performed for the assessment of cardiovascular risk in all children with hypertension include the following:

- Fasting blood glucose (Grade C);
- Serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels (Grade C).

3. Routine tests that should be performed for the assessment of target organ damage in all children with hypertension include the following:

- Echocardiography (Grade C);
- Retinal examination (Grade C);
- Albumin-to-creatinine ratio (first-morning determination; Grade D).

V. Ambulatory BP monitoring in children

Guidelines

1. For children with elevated office BP readings, ambulatory BP monitoring (ABPM) should be guided by a physician with expertise in pediatric hypertension; ABPM is useful to classify BP (Supplemental Table S5; Grade C).

2. Physicians should use only ABPM devices that have been validated independently in children using established protocols. A standard approach to obtaining ABPM readings should be used (Supplemental Table S6; Grade D).

3. Рівень АМАТ повинен інтерпретуватися відповідними педіатричними нормативними даними для дітей віком 5 років і більше або ростом 120 см і вище (клас D).

3. ABPM levels should be interpreted with appropriate pediatric normative data for children 5 years of age or older or height of 120 cm (Grade D).

VI. Роль ехокардіографії

Рекомендації

1. Рекомендується проводити звичайне ехокардіографічне дослідження у дітей із підтвердженою гіпертензією (клас D).

2. Ехокардіографічне дослідження повинно включати вимірювання індексу маси лівого шлуночка (ІМЛШ), оцінку систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка та дуги аорти (клас D). ■

VI. Role of echocardiography

Guidelines

1. Routine echocardiographic evaluation in children with confirmed hypertension is recommended (Grade D).

2. The echocardiographic assessment should include measurements of left ventricular mass index (LVMI), systolic and diastolic left ventricular function, and evaluation of the aortic arch (Grade D). ■

Таблиця 1. Порівняння рекомендацій з гіпертензії (Канада, 2017) для дітей та дорослих щодо вимірювання артеріального тиску та діагностики, оцінки та контролю гіпертензії

	Педіатричні настанови	Настанови для дорослих
Вимірювання АТ	<ul style="list-style-type: none"> — Використовуйте стандартизовані педіатричні методи та перевірене обладнання (додаткова таблиця S2) — Осцилометричний пристрій або метод аускультатії для початкового вимірювання — Підвищені осцилометричні показники повинні бути підтвержені при аускультатії — Показники АТ слід порівнювати з нормами відповідно віку, статі та росту (додаткова таблиця S3) — АМАТ повинно проводитись спеціалістами з гіпертензії у дітей 	<ul style="list-style-type: none"> — Використовуйте стандартизовані методи вимірювання та перевірене обладнання — Осцилометричні пристрої є пріоритетними порівняно з аускультатією. Автоматизоване вимірювання артеріального тиску — найкращий спосіб вимірювань АТ в офісі — Підвищений АТ повинен бути підтверджений вимірюваннями АТ поза офісом, включаючи АМАТ (пріоритетно) або домашній моніторинг АТ там, де це можливо
Діагностика	<ul style="list-style-type: none"> — Діагноз встановлюється відповідно до перцентилів від вікової норми, статі та росту та: <ul style="list-style-type: none"> – рівня підвищення АТ; – кількості візитів та вимірів; – див. Розділ II. Критерії діагностики гіпертензії у дітей 	<ul style="list-style-type: none"> — Діагноз встановлюється відповідно до абсолютної величини АТ залежно до: <ul style="list-style-type: none"> – рівня підвищення АТ; – кількості візитів та вимірювань; – методу вимірювання АТ; – див. рис. 1 у Leung et al.
Обстеження	<ul style="list-style-type: none"> — Анамнез та фізичний огляд — Оцінка фактора ризику серцево-судинних захворювань — Додаткові дослідження для: <ul style="list-style-type: none"> – виявлення вторинних причин гіпертензії; – факторів ризику серцево-судинних захворювань; – ураження органа-мішені 	<ul style="list-style-type: none"> — Анамнез та фізичний огляд — Оцінка фактора ризику серцево-судинних захворювань — Додаткові дослідження для: <ul style="list-style-type: none"> – виявлення вторинних причин гіпертензії; – факторів ризику серцево-судинних захворювань; – ураження органа-мішені
Управління	<ul style="list-style-type: none"> — Дієтичне виховання та поширення фізичної активності — Початкова фармакотерапія при первинній гіпертензії — монотерапія з вибором інгібітора АПФ, БРА або БКК — Якщо АТ не контролюється монотерапією, зверніться до спеціаліста з педіатричної гіпертензії 	<ul style="list-style-type: none"> — Дієтичне виховання, збільшення фізичної активності, обмеження алкоголю та управління стресом — Початкова фармакотерапія із застосуванням як тiazидного/тiazидоподібного сечогінного, β-блокатора, інгібітора АПФ, БРА або БКК в монотерапії, так і однієї таблетки, що містить комбінацію інгібітора АПФ та БКК, БРА і БКК, або інгібітор АПФ/БРА та сечогінне*

Примітки: АМАТ — амбулаторне моніторування артеріального тиску; АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент; БРА — блокатор ангіотензинових рецепторів; АТ — артеріальний тиск; БКК — блокатор кальцієвих каналів; * — для дорослих із діастолічною й систолічною гіпертензією або без неї, без переконливих показань до конкретних агентів.

Table 1. Comparison of Hypertension Canada’s 2017 pediatric and adult guidelines for blood pressure measurement and hypertension diagnosis, assessment, and management

	Pediatric guidelines	Adult guidelines
Measurement	<ul style="list-style-type: none"> — Use standardized pediatric techniques and validated equipment (Supplemental Table S2) — Oscillometric device or auscultation method for initial measurement — Elevated oscillometric values should be confirmed with auscultation — BP values should be compared with norms on the basis of age, sex, and height (Supplemental Table S3) — ABPM should be guided by experts in pediatric hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> — Use standardized measurement techniques and validated equipment — Oscillometric devices are preferred over auscultation. Automated office blood pressure is the preferred method of performing in-office BP measurement — Elevated office BP measurements should be confirmed with out-of-office BP measurements including ABPM (preferable) or home BP monitoring where available
Diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> — Diagnose according to BP percentile on the basis of norms for age, sex, and height and: <ul style="list-style-type: none"> – level of BP elevation; – number of visits and measurements; – see the section II. Criteria for Diagnosis of Hypertension in Children 	<ul style="list-style-type: none"> — Diagnose according to absolute BP value according to: <ul style="list-style-type: none"> – level of BP elevation; – number of visits and measurements; – method of BP measurement; – see Figure 1 in Leung et al.
Assessment	<ul style="list-style-type: none"> — History and physical examination — Cardiovascular risk factor assessment — Routine investigations for: <ul style="list-style-type: none"> – secondary causes of hypertension; – cardiovascular risk factors; – target organ damage 	<ul style="list-style-type: none"> — History and physical examination — Cardiovascular risk factor assessment — Routine investigations for: <ul style="list-style-type: none"> – secondary causes of hypertension; – cardiovascular risk factors; – target organ damage
Management	<ul style="list-style-type: none"> — Dietary education and increased physical activity — Initial pharmacologic therapy for primary hypertension is monotherapy with choice of ACE inhibitor, ARB, or CCB — If BP is not controlled with monotherapy, refer to an expert in pediatric hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> — Dietary education, increased physical activity, alcohol limitation, and stress management — Initial pharmacologic therapy with either thiazide/thiazide-like diuretic, β-blocker, ACE inhibitor, ARB, or CCB monotherapy or single pill combination with ACE inhibitor and CCB, ARB and CCB, or ACE inhibitor/ARB and diuretic*

Notes: ABPM — ambulatory blood pressure monitoring; ACE — angiotensin-converting enzyme; ARB — angiotensin receptor blocker; BP — blood pressure; CCB — calcium channel blocker. * — For adults with diastolic with or without systolic hypertension, without compelling indications for specific agents.

Таблиця 2. Запропонована схема класифікації АТ у дитей

Класифікація	Офісний АТ	Середній амбулаторний САТ або ДАТ	Підвищення САТ або ДАТ (%)
Гіпертензія білого халата	> 95-го перцентиля	< 95-го перцентиля	< 25
Прихована гіпертензія	< 95-го перцентиля	> 95-го перцентиля	> 25
Амбулаторна гіпертензія	> 95-го перцентиля	> 95-го перцентиля	25–50
Тяжка амбулаторна гіпертензія	> 95-го перцентиля	> 95-го перцентиля	> 50

Джерело: American Heart Association. Flynn J.T., Daniels S.R., Hayman L.L. et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association // Hypertension. — 2014. — 63. — 1116-35.

Table 2. Suggested schema to classify BP in children

Classification	Office BP	Mean ambulatory SBP or DBP during wake or sleep period, or both	SBP or DBP load (%)
White coat hypertension	> 95 th percentile	< 95 th percentile	< 25
Masked hypertension	< 95 th percentile	> 95 th percentile	> 25
Ambulatory hypertension	> 95 th percentile	> 95 th percentile	25–50
Severe ambulatory hypertension	> 95 th percentile	> 95 th percentile	> 50

Source: American Heart Association. Flynn J.T., Daniels S.R., Hayman L.L. et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association // Hypertension. — 2014. — 63. — 1116-35.

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова, проф. Д. Іванов, рецензування — акад. НАМН, член-кор. НАН України проф. Л.А. Пиріг ■

Groot N., de Graeff N., Marks S.D., Brogan P., Avcin T., Bader-Meunier B., Dolezalova P., Feldman B.M., Kone-Paut I., Lahdenne P., McCann L., Özen S., Pilkington C.A., Ravelli A., Royen-Kerkhof A.V., Uziel Y., Vastert B.J., Wulffraat N.M., Beresford M.W., Kamphuis S.

European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative

Европейские доказательные рекомендации по диагностике и лечению люпус-нефрита у детей: инициатива SHARE

По материалам *Ann. Rheum. Dis.* — 2017 Dec. — 76(12). — P. 1965-1973. — doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898. Epub 2017 Sep 6.

Эта инициатива включала работу 16 педиатрических специалистов по ревматологии, которые провели обзор литературы, ориентированной только на детей и подростков.

В результате было сформулировано 25 рекомендаций по диагностике, ведению и лечению системной красной волчанки (СКВ) у детей (cSLE) и 10 рекомендаций для нейропсихиатрического поражения при СКВ cSLE (NP-cSLE). Авторы рекомендуют при одновременном наличии нескольких симптомов вычлнять наиболее тяжелые из них, которые должны быть решающими в выборе тактики лечения.

Рекомендации по диагностике СКВ

— Критерии, предложенные международными клиниками (SLICC), могут использоваться для классификации СКВ.

— При наличии положительных антиядерных антител (ANA), и по меньшей мере двух клинических критериев SLICC или положительных ANA, и по меньшей мере одного клинического и одного иммунологического критерия SLICC пациент должен быть направлен к детскому ревматологу.

— Антитела, связанные с аутоиммунными заболеваниями, а именно: анти-Sm, анти-RNP-a, анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B — должны тестироваться при диагностике СКВ у детей (cSLE).

— Диагноз СКВ по-прежнему признается у пациентов с позитивными ANA, но отрицательными анти-dsDNA и ENA.

— Следует помнить о возможном дефиците наследственных комплементов (подгруппа иммунодефицитов) у пациентов с СКВ, особенно среди молодых пациентов.

— Рентгенограмма грудной клетки должна проводиться всем пациентам с СКВ.

— Следует проводить скрининг на сердечные аномалии.

— Легочная функция, включая диффузию CO, должна рутинно исследоваться у пациентов с СКВ и респираторными симптомами (и при отсутствии острой инфекции).

— Следует оценивать толерантность организма (хроническая усталость), следуя приведенным выше рекомендациям по диагностике.

— В случае необъяснимой лихорадки следует обследовать на инфекции и активность макрофагов (синдром активации макрофагов — MAS, тяжелое осложнение хронических ревматических заболеваний).

— В случае подозрения на MAS должен быть взят аспират костного мозга для облегчения диагностики. Если подозревается MAS и пациент клинически нестабилен, что не позволяет провести забор аспирата костного мозга, следует продолжать лечение.

В отношении руководящих принципов по ведению СКВ:

- регулярный мониторинг заболевания должен включать полную клиническую оценку с определением массы тела, роста и артериального давления; оценку уровня протеинурии; общий анализ мочи; биохимический анализ крови, включая альбумин, креатинин и антитела к двухцепочечной ДНК; общий анализ крови;
- первоначальная клиническая оценка должна проводиться каждые 2–4 недели в течение первых 2–4 месяцев после постановки диагноза, а затем в зависимости от ответа на терапию;
- дети с СКВ, получающие системные кортикостероиды, должны регулярно контролироваться на предмет прибавки роста;
- заболеваемость детей с СКВ должна регулярно оцениваться в сравнении с общей заболеваемостью у детей;
- все пациенты с СКВ должны регулярно посещать офтальмолога;
- дети с СКВ, принимающие гидроксихлорхин, должны проходить ежегодный скрининг у офтальмолога;
- рекомендуется защита от солнца (фотодерматит);

— скоординированная программа перехода от детской службы во взрослую является ключом к долгосрочным позитивным результатам лечения СКВ.

Рекомендации по лечению СКВ

- Все дети с СКВ должны рутинно получать терапию гидроксихлорохином.
- Следует внимательно следить за режимом приема пациентами лечения, особенно в ситуациях модификации лечения.
- В случаях, когда дозу преднизолона нельзя снижать, к режиму лечения следует добавить модифицирующий болезнь препарат (DMARD).
- DMARD не противоречит лечению в случае гемолиза или анемии.
- Если необходим ритуксимаб, рекомендуемая доза составляет 750 мг/м² (максимум до 1 г) на 1-й день и 15-й день; или 375 мг/м² один раз в неделю для четырех доз.

Подготовил проф. Д.Д.Иванов ■

УДК 616.61-008.64-085-089.843

Пиріг Л.А.

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

Облік, забезпечення лікування хворих на хронічну хворобу нирок III–V ст. і гостру ниркову недостатність — аналіз та оцінка

Резюме. Подано епідеміологічні показники хронічної хвороби нирок III–V ст., гострої ниркової недостатності та їх аналіз, методи лікування хворих цих категорій з оцінкою ефективності.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; хронічна ниркова недостатність; гостра ниркова недостатність; епідеміологія; нирково-замісна терапія; ефективність

Статистика в галузі медицини (епідеміологія, діагностика, лікування, його ефективність та ін.) має велике значення для використання її показників у наукових дослідженнях й особливо в організації медичної допомоги.

Джерелом таких показників є щорічне видання Інституту нефрології НАМН України «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок». В одному із повідомлень про Інститут вказано, що «Національний реєстр» відповідає міжнародним вимогам і з 2006 року включений до Європейського реєстру ERA-EDTA». Це зобов'язує.

Свого часу Інститут видавав інші реєстри, матеріал яких був значно інформативним (епідеміологія широкого спектра нефрологічної нозології), а саме з показниками захворюваності, смертності, медичної допомоги та ін. Така інформація корисніша для практичних лікарів і особливо організаторів охорони здоров'я. Інститут нефрології, як єдиний і головний Інститут з даної спеціальності в Україні, крім Національного реєстру сучасного змісту, що свідчить про глибоко науковий підхід до вивчення заходів та оцінки лікування у фінальній стадії ренальної патології, повинен повернутися до попередніх опрацювань.

Національний реєстр часто служить базою створення статей із питань організації нефрологічної допомоги, у тому числі і 2016 року («Почки. Нир-

ки. Kidneys», 2016, № 4). На жаль, недоліки в галузі нефрологічної допомоги, вказані два роки тому, можна назвати, повторити й сьогодні. Це ж стосується і Національного реєстру, в якому довіриливо публікуються показники звітів областей, в яких ці показники стосовно нозологічних форм у 10–20 разів між областями відрізняються. Чи такий рівень діагностики? Де гіпер-, де гіподіагностика? Свого часу перший головний позаштатний нефролог МОЗ УРСР — України (введено з 1979 року) виїжджав із метою експертної оцінки даних в області. Головних позаштатних спеціалістів МОЗ не стало. З'явилися експертні групи...

Останній (2017 р.) Національний реєстр, матеріал якого викладено в 151 таблиці, починається з подання кількості населення України. Повинні задуматися й нефрологи, чому за час визрівання одного покоління (25 років) кількість громадян України зменшилася на 10 млн. Посідаємо у Європі перше місце за смертністю, вкороченням тривалості життя, захворюваністю і т.д. У тому числі мають значення і хвороби нирок, запобігати яким не навчили, а лікувати, хоч і вміли б, але нема за що.

Частіше народжуються хлопчики, які, будучи вже в статусі чоловіків, після 44-го року життя кількісно уступають жінкам. У 2016 році у віці понад 75 років в Україні чоловіків було 953 143, жінок — 2 286 183.

Кількість населення в Україні зменшується. Паралельно зменшення кількості хворих, у тому числі

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» («Роскі»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Пиріг Любомир Антонович, доктор медичних наук, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, професор кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: nizhnik.alexey@gmail.com

For correspondence: Liubomyr A. Pyrig, MD, Academician of the NAMS of Ukraine, Corresponding member of NAS of Ukraine, Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: nizhnik.alexey@gmail.com

нефрологічних, особливо не відчувається, насамперед завдяки підвищенню рівня діагностики. Тому в попередні роки з року в рік збільшувалася кількість нефрологічних ліжок. Труднощі в системі охорони здоров'я, сподівання на кращу організацію лікування хворих призвели до поступового зменшення кількості нефрологічних ліжок: 2010 р. — 2744 (0,60 на 100 тис. населення); 2012 р. — 2567 (0,57 на 100 тис. населення); 2016 р. — 2098 (0,49 на 100 тис. населення). Чи це виправдовується? Це б виправдалося за умови широкої організації позаклінічної допомоги (відкриття денного, домашнього стаціонарів). Згідно з Національним реєстром найширша мережа нефрологічних стаціонарів у Харівській обл. (0,78 на 100 тис. населення). У Київській — 0,32, що можна пояснити госпіталізацією хворих в клініки позаміністерського підпорядкування.

Поступово в Україні збільшувалася кількість лікарів-нефрологів: 2010 р.: 458 при 0,05 нефрологічних ліжок на 100 тис. населення; 2012 р.: 472 — при 0,10 на 100 тис. населення, у 2016 р. їх також стало менше — 430.

Даних про нефрологічну допомогу дітям у Національному реєстрі немає.

У 2016 році в Україні на обліку перебували 31 523 хворі на ХХН III–V ст., з яких 1648 осіб (38,7 %) вперше в V стадії виявлено цього року.

Найбільш вражаючі, найдивніші розходження, непорозуміння стосуються нозології ХХН, причин її виникнення. Діабетична нефропатія була причиною ХХН у 31 523 хворих (16,19 %). У реєстрі хворих Києва діабетична нефропатія становила 3,41 %, Сумської обл. — 37,58 % (частіше при цукровому діабеті I типу). Далі подається частота нозології ХХН в Україні сумарна і в окремих регіонах: хронічний гломерулонефрит (24,05 %): Закарпатська обл. — 7,10 %, Дніпропетровська — 45,64 %; гіпертензивна нефропатія (9,71 %): Закарпатська обл. — 29,13 %, Херсонська — 1,71 %; хронічний пієлонефрит (26,36 %): Вінницька обл. — 11,25 %, Херсонська — 50 %; полікістоз (6,85 %): Сумська обл. — 5,38 %, Волинська обл. — 14,36 %.

У 43 випадках не було встановлено нозологічну причину ХХН (у Київській області — у 27 хворих). У 17 областях встановлено у всіх хворих.

Окремо подаються причини III–V ст., V ст. ХХН у вперше виявлених хворих, захворюваності на хвороби — причини ХХН, поширеності III–V ст., ХХН та ін.

Не можуть бути однаковими показники поширеності захворюваності в різних регіонах. Але відрізнятися між собою в понад 10 і більше разів вони можуть тоді, коли патологія пов'язана з екологічними обставинами, генетично зумовлена. Таким чином, високі показники поширеності такого патологічного стану будуть повторюватися в даній місцевості щорічно. Були порівняні згадані вище показники за сім років.

У тернопільських звітах тричі згадано, що III–V ст. ХХН розвинулися внаслідок діабетичної

нефропатії, хронічного гломерулонефриту. Тернопіль представляв найвищу частоту причинності ХХН III–V ст. і як результат гіпертензії (2006, 2007), і як результат хронічного пієлонефриту (2006).

В окремих таблицях Національного реєстру подаються поширеність причинних хвороб серед хворих на ХХН, повіковий розподіл хворих на ХНН V стадії, які цього року вперше лікувалися методами нирково-замісної терапії (НЗТ). Найвні таблиці з реєстрами хворих за типами судинного доступу залежно від методу лікування, прийому окремих медикаментів і т.п. Із методів НЗТ найчастіше використовувався гемодіаліз (11,1 на 100 тис. населення), серед інших: гемодіалізація — 2,8, постійний амбулаторний перитонеальний діаліз — 2,0, апаратний перитонеальний діаліз — 0,2. Усього на діалізі були 6852 хворі (16,1 на 100 тис. насел.). Уперше у 2016 році НЗТ застосована у 1377 хворих (3,2 на 100 тис. насел.).

Упродовж року померло 7,1 % хворих, переважно (60,74 %) внаслідок серцево-судинних ускладнень.

140 хворим упродовж року довелося поміняти методи лікування з причин ускладнень судинного доступу, з боку черевної порожнини, неадекватності гемо-, перитонеального діалізу. 10 хворих відмовилися від останніх двох методів лікування.

Забезпечення лікування хворих НЗТ методом гемодіалізу з року в рік збільшується. Якщо у 2010–2012 рр. в Україні апаратів гемодіалізу було 724–866, то у 2016 році — 1164.

Усі відповідальні особи в Україні у сфері медицини й поза нею розуміють актуальність проблеми трансплантації органів і тканин. У 2017 р. публікації в пресі, обговорення цього питання порівняно з попередніми роками спостерігалися рідше. Адже всі були вже переконані у важливості проблеми. До реалізації пропозицій (закон (!), просвітня діяльність) не дійшло.

У 2016 р. в Україні виконано 131 операцію трансплантації нирки: 54 — жінкам, 77 — чоловікам, переважно (73,3 %) віком 20–44, 45–64 роки (22,1 %). Реципієнти такого ж віку переважали й у попередні роки.

Як і в попередні роки (55–64 %), донорами переважно були живі особи, серед яких подружжя — 3,5–6 %, родичі — 91–95 % та ін. (4–6 %).

У 2016 році в Україні під спостереженням було 1167 осіб із пересадженою ниркою (2,7 % населення; чоловіків — 648, жінок — 519) віком переважно 20–44 роки (65,1 %) і 45–64 (24,7 %) роки. 32,6 % хворих на 100 тис. населення перебували під спостереженням 1–3 роки, 27,8 % — 6–10 років, 8,5 % — 11–15 років, понад 20 років після трансплантації — 2,1 % із 1167 (у 2016 р.). У 94,8 % хворих функція трансплантата відповідала нормальним показникам, 4,9 % хворих перебували на гемодіалізі, 0,1 % — на перитонеальному діалізі. Із сумарної кількості хворих у 2016 році 10 померли (переважно у зв'язку із серцево-судинними, цереброваскулярними ускладненнями).

Порівняно з попередніми роками дещо рідше хворі були інфіковані: із 20 ВГВ — 45 %, ВГС — 40 %, В + С — 15 %. Обійшлося на відміну від попередніх років без ВІЛ-інфекції.

У Національному реєстрі подано дані про 590 хворих із гострим ураженням (пошкодженням) нирок (ГПН), причиною якого були: медикаменти (11,7 %), сепсис (6,3 %), гіповолемія (17,8 %), кардіоренальний синдром (6,3 %), гепаторенальний синдром (0,5 %), інтерстиціальний нефрит (16,9 %), швидко прогресуючий нефрит (3,1 %), обструкція сечових шляхів (9,2 %), невідомі причини (18,3 %). Захворюваність на ГПН у 2016 р. в Україні становила 1,4 на 100 тис. населення. Найчастіше ГПН було діагностовано у Івано-Франківській обл. (9,1 на 100 тис. населення).

Відомо, чому не заявлено про випадки ГПН у Криму (включно Севастополь), в Луганській обл. У Донецькій обл. відмічено 2 випадки (?). Чому нульова кількість ГПН у Запорізькій, Харківській областях?

Найчастіше перелічені причини ГПН (на 100 тис. населення) виявилися в місцевостях: медикаменти (1,2) у Київській обл.; сепсис (0,6) — у Тернопільській; гіповолемія (2,5) у Київській, кардіоренальний синдром (0,9), гепаторенальний синдром (0,7), швидкопрогресуючий гломерулонефрит (0,4) — у Івано-Франківській; інтерстиціальний нефрит (1,3) — у Волинській і Чернігівській; обструкція сечових шляхів (1,0) — у Чернігівській обл. У Івано-Франківській обл. найчастіше (4,9) не вдалося встановити причину ГПН.

З огляду на таблиці Національного реєстру не всі хворі на ГПН лікувалися, не у всіх лікованих хворих оцінено ефективність лікування. Із 241 хворого з повним одужанням неолігуричний тип ГПН був у 81 (33,61 %), олігуричний — у 160 хворих (66,39 %), часткове одужання встановлено відповідно у 72 (31,03 %) і 160 (68,97 %) хворих.

Статевий склад із 233 хворих: чоловіків було 148, жінок — 85; за віком (із 246 хворих) переважали хворі 20–44 (33,33 %), 45–64 роки (36,18 %).

Дивно, що в Національному реєстрі вжито незвичне поняття «гостре пошкодження нирок» замість давно засвоєного «гостра ниркова недостатність» (ГНН). Поняття «хронічна ниркова недостатність» зберігається, вживається. Чому відмовлятися від ГНН? Гостре пошкодження нирок перекладається російською як «острое повреждение почек»? Можливо, все ж таки гостре ураження нирок — ГУН?

Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок подав широку інформацію про епідеміологію, хворих вказаної категорії, про їх лікування, його ефективність. Слід вжити заходів для наближення показників епідеміології, що викликають сумнів, до реальності (діагностика!). Прийняти рішення про формування та щорічне публікування реєстру, який би широко охоплював патологію нирок та її характеристику.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Отримано 26.02.2018 ■

Пыриг Л.А.

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

Учет, обеспечение лечения больных хронической болезнью почек III–V ст. и острой почечной недостаточностью

Резюме. Представлены эпидемиологические показатели хронической болезни почек III–V ст., острой почечной недостаточности и их анализ, методы лечения больных этих категорий с оценкой эффективности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; хроническая почечная недостаточность; острая почечная недостаточность; эпидемиология; почечно-заместительная терапия; эффективность

L.A. Pyrih

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Registration and management of patients with chronic kidney disease stage 3–5 and acute kidney injury

Abstract. The article presents the epidemiological indicators of chronic kidney disease stage 3–5, acute kidney injury and their analysis, methods of treatment, patients' management with evaluation of efficacy.

Keywords: chronic kidney disease; chronic kidney failure; acute renal failure; epidemiology; renal replacement therapy; efficacy

Головач И.Ю.

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Люпус-нефрит: современная парадигма лечения

Резюме. Волчаночный нефрит является наиболее распространенным и жизнеугрожающим проявлением системной красной волчанки и продолжает обуславливать высокий процент терминальной почечной недостаточности. В данном обзоре описываются современное лечение волчаночного нефрита, а также новые терапевтические стратегии. Диагностика поражения почек при системной красной волчанке (люпус-нефрит), согласно рекомендациям ACR, базируется на следующих критериях: клинические и лабораторные проявления в виде протеинурии > 0,5 г в сутки (или более 3 «+» при определении тест-полоской) и/или наличие клеточных скоплений, включая скопления эритроцитов и цилиндров (гемоглобиновых, зернистых, тубулярных или смешанных). Дополнительным критерием являются результаты гистологического исследования биоптата почки с подтверждением наличия характерного для волчаночного нефрита иммунокомплексного поражения почек. Тактика ведения пациентов с волчаночным нефритом состоит из двух последовательных фаз: начальной (индукционной) и поддерживающей, когда используются сочетания глюкокортикоидов и иммуносупрессоров. Во время индукционной фазы проводится интенсивное лечение глюкокортикоидами в комбинации с другими иммунодепрессантами для быстрого подавления иммунокомплексного воспаления почек и прекращения развития их повреждения. Целью данного подхода и главной задачей индукционной терапии являются восстановление почечной функции и индукция ремиссии путем контроля иммунологической активности процесса. Поддерживающая терапия применяется для закрепления ремиссии и предупреждения обострений путем использования препаратов или режимов лечения с меньшим риском осложнений. Несмотря на неутешительные результаты нескольких недавних исследований, новые методы лечения, направленные на различные иммунологические пути, активно изучаются при волчаночном нефрите. Наиболее перспективным направлением является терапия, направленная на В-клетки. Углубление понимания патогенеза волчаночного нефрита, разработка новых методов лечения и оптимизация дизайна клинических испытаний обеспечат успешное развитие и внедрение новых лекарств при волчанке.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; почечная недостаточность; стратегии терапии; ритуксимаб

Системная красная волчанка (СКВ) — мультифакторное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов, лежащих в основе многообразных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе гиперпродукции цитокинов, патологической активации В-клеток, нарушения внутриклеточной сигнализации Т-клеток, дефектов

клиренса клеток, подвергнутых апоптозу и некрозу [1]. Поражение почек при СКВ остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных висцеритов [30]. Именно вовлечение в патологический процесс почек предопределяет в дальнейшем прогноз этих больных в отношении заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, являются основной причиной

летальности у данной категории больных [17]. Волчаночный нефрит (ВН) — это парадигма (модель) иммунокомплексного воспаления, механизм развития которого отражает патогенез СКВ в целом. Основу заболевания составляют поликлональная гиперактивность В-клеточной системы, проявляющаяся неконтролируемой продукцией антител, и/или дефекты Т-клеточной саморегуляции, приводящие к нарушению апоптоза клеток и процесса распознавания с потерей иммунной толерантности к собственным антигенам, в первую очередь ядерным [2].

В недавнем когортном исследовании 1827 пациентов с СКВ исследователи продемонстрировали общую распространенность ВН, что составила 38 %, и указали на повышенный риск развития терминальной стадии почечной недостаточности (отношение рисков (ОР) 44,7) и смерти (ОР 3,2) у пациентов с люпус-нефритом. Несмотря на наилучший экспертный уход и доступ к современной терапии, у пациентов с ВН отмечалась достаточно высокая кумулятивная частота развития терминальной стадии почечной недостаточности — 10,1 % и смерти — 5,9 % [23].

Так, далеко не все больные отвечают на иммуносупрессивную терапию первой линии, у 35 % пациентов возникает хотя бы один рецидив, и у 5–20 % больных через 10 лет развивается терминальная почечная недостаточность. С негативным почечным исходом ассоциируется ряд прогностических факторов: принадлежность больного к негроидной расе, низкий социально-экономический статус, отсутствие приверженности к лечению, склеротические изменения уже при первой почечной биопсии, рецидивы заболевания и, наконец, плохой ответ на лечение в начале болезни. В силу всего этого люпус-нефрит продолжает оказывать важнейшее влияние на жизненный прогноз у больных СКВ [6].

Диагностика поражения почек при СКВ (люпус-нефрит), согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), базируется на следующих критериях: клинические и лабораторные проявления в виде протеинурии > 0,5 г в сутки (или более 3 «+» при определении тест-полоской) и/или наличие клеточных скоплений, включая скопления эритроцитов и цилиндров (гемоглобиновых, зернистых, тубулярных или смешанных). Также можно заменить определение уровня суточной протеинурии определением соотношения содержания протеина/

креатинина в моче (диагностическая граница этого показателя > 0,5) и наличия активного мочевого осадка (> 5 эритроцитов в поле зрения, > 5 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи при исключении инфекции) [9]. Дополнительным критерием являются результаты гистологического исследования биоптата почки с подтверждением наличия характерного для люпус-нефрита иммунокомплексного поражения почек.

Проведение биопсии почки рекомендуется всем пациентам с клиническими признаками активного ВН (при отсутствии строгих противопоказаний). Как указывается в рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR) [13], результаты гистологического исследования биоптата почки являются единственным надежным методом диагностики ВН, абсолютно необходимым для инициации терапии, так как для большинства случаев не существует таких клинических, лабораторных или серологических исследований, которые могут с достаточной точностью прогнозировать/заменить результаты почечной биопсии.

Согласно мнению экспертов EULAR, биопсия почки показана всем пациентам с протеинурией ≥ 0,5 г/сутки, особенно в сочетании с гломерулярной гематурией и/или наличием клеточных скоплений (цилиндров) (уровень доказательности 2, сила рекомендации С). Рекомендации экспертной группы ACR относительно показаний для проведения биопсии почки у больных СКВ суммированы в табл. 1.

Согласно рекомендациям и ACR, и EULAR результаты гистологического исследования почки при люпус-нефрите необходимо оценивать в соответствии с критериями Международного общества нефрологов/Общества патологии почек (ISN/RPS, 2003):

I класс. Минимальный мезангиальный люпус-нефрит (нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлуоресцентной микроскопии).

II класс. Мезангиально-пролиферативный люпус-нефрит (мезангиальная гиперклеточность с мезангиальными иммунными депозитами).

III класс. Очаговый люпус-нефрит (сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением менее 50 % клубочков в биоптате.):

III А: активное повреждение;

Таблица 1. Показания к проведению биопсии почки у пациентов с системной красной волчанкой

Критерий	Уровень доказательности
Рост уровня креатинина сыворотки крови при отсутствии других причин (сепсис, гиповолемия, фармакотерапия)	С
Подтвержденный уровень протеинурии ≥ 1,0 г/сут	С
Комбинация следующих признаков (подтвержденных как минимум 2 раза в течение короткого промежутка времени при исключении других причин): — протеинурия (≥ 0,5 г/сут) + гематурия (≥ 5 эритроцитов в поле зрения); — протеинурия (≥ 0,5 г/сут) + клеточные скопления	С

III A/X: активное и хроническое повреждение;
III X: хроническое повреждение.

IV класс. Диффузный люпус-нефрит ($\geq 50\%$ клубочков — сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломеруло-нефрит с поражением более 50% клубочков. Класс IV подразделяют на диффузный сегментарный пролиферативный (IV-S) ($> 50\%$ пораженных клубочков с сегментарными изменениями) и диффузный глобальный пролиферативный (IV-G) ($> 50\%$ пораженных клубочков с глобальными изменениями). При III и IV классах обычно обнаруживают субэндотелиальные депозиты. В III и IV классах ВН выделяют несколько подклассов в зависимости от наличия активных (пролиферативных), хронических (склерозирующих) морфологических изменений или их сочетания: А, С, А/С соответственно).

Диффузный сегментарный (IV-C) или глобальный (IV-G) ВН:

IV A: активное повреждение;

IV A/X: активное и хроническое повреждение;

IV X: хроническое повреждение.

V класс. Мембранозный люпус-нефрит характеризуется субэндотелиальными депозитами при иммунофлуоресцентной микроскопии и значительным утолщением стенки капилляров клубочков. Может комбинироваться с классом III или IV, в таком случае диагностируются оба вида одновременно).

VI класс. Склерозирующий люпус-нефрит ($\geq 90\%$ клубочков глобально склерозированы без остаточной активности).

По результатам биопсии почки можно, таким образом, установить остроту и активность почечного повреждения, вовлеченность сосудов и тубулярного аппарата почки; выявить также и альтернативные причины почечной недостаточности (например, лекарственный тубулярный некроз) [5].

В настоящее время при обострении люпус-нефрита проводится интенсивная иммуносупрессивная терапия (индукционная), за которой следует длительный период менее интенсивной поддерживающей терапии [17]. Эффективность иммуносупрессивной терапии должна постоянно соотноситься с ее токсичностью. Во избежание назначения ненужной иммуносупрессивной терапии важно определить цель и задачи лечения. Обычные методы терапии ВН связаны с существенной токсичностью. Например, долговременная высокодозовая терапия глюкокортикоидами (ГК) ассоциируется с органами повреждениями при СКВ [34]. Циклофосфан ассоциирован с токсическим влиянием на яичники (так называемая гонадная токсичность). Терагенность микофенолата мофетила существенно ограничивает его длительное применение у молодых женщин. Все это требует разработок не только эффективных, но и более безопасных стратегий лечения люпус-нефрита. Уроки, полученные в предыдущих исследованиях и в реальной клинической практике, в сочетании с углубленным пониманием

патогенетических механизмов прогрессирования ВН прокладывают путь новым лекарствам и новым лечебным стратегиям.

Современное лечение люпус-нефрита состоит из двух фаз: начальной (стартовая, индукционная) и поддерживающей (расширенная). Во время индукционной фазы проводится интенсивное лечение ГК в комбинации с другими иммунодепрессантами для быстрого подавления иммунокомплексного воспаления почек и прекращения развития повреждения. Целью данного подхода и главной задачей индукционной терапии являются восстановление почечной функции и индукция ремиссии путем контроля иммунологической активности процесса (рис. 1). Поддерживающая терапия применяется для закрепления ремиссии и предупреждения обострений путем использования препаратов или режимов лечения с меньшим риском осложнений. Хотя не все обострения одинаково тяжелы, тем не менее они составляют серьезную проблему из-за риска ухудшения функции почек вследствие накапливающихся повреждений, а также развития токсичности, вызванной дополнительной иммуносупрессивной терапией [6].

Индукционная терапия. Несмотря на многочисленные клинические исследования, вопрос об оптимальной индукционной терапии остается предметом горячих дебатов. В рандомизированных контролируемых исследованиях рекомендуется использование циклофосфана (ЦФ) или микофенолата мофетила (ММФ) для первоначального (стартового) лечения. Применение цитостатиков при ВН для индукционной и поддерживающей терапии в настоящее время признается обязательным [2]. ЦФ обычно применяется в двух предлагаемых режимах: Национальный институт здоровья (НИН) рекомендует ежемесячные внутривенные пульс-терапии в дозе $0,5-1,0 \text{ г/м}^2$ в течение 6 месяцев; режим Euro-Lupus Nephritis (ELNT) — внутривенные пульсы по 500 мг каждые 2 недели, всего 6 инфузий. В рандомизированном контролируемом исследовании 90 пациентов с люпус-нефритом применение низкодозового режима ELNT и высокодозового режима НИН привело к аналогичным показателям неудач лечения почечной ремиссии и рецидивов нефрита при медиане наблюдений 41 месяц [25]. В данном исследовании все пациенты получали азатиоприн (АЗА) в качестве поддерживающей терапии. В последующих исследованиях сообщается о продолжающихся благоприятных исходах через 5 и 10 лет наблюдения без различия в показателях смертности, удвоения уровня креатинина сыворотки крови и случаев терминальной стадии почечной недостаточности между двумя группами с различными схемами использования ЦФ [26]. Однако, поскольку в исследовании ELNT участвовали преимущественно пациенты европеоидной расы, некоторые ревматологи выразили озабоченность по поводу обобщаемости результатов использования режима ELNT у

пациентов других расовых/этнических групп. Для разрешения этого вопроса D. Wofsy с соавт. использовали первичные данные нескольких исследований волчаночного нефрита, включая то, в котором применялся абатацепт и ЦФ в качестве комбинированной терапии и в котором пациенты с люпус-нефритом были рандомизированы на группы абатацепта и плацебо на фоне схемы ELNT [7]. Данное исследование включало 37 % афроамериканцев и 41 % латиноамериканцев. Были применены единые критерии и установлено, что через 24 недели наблюдался одинаковый почечный ответ на индукционную терапию ММФ, высокодозовую ежемесячную терапию ЦФ и низкодозовую терапию по схеме ELNT [41]. Таким образом, этот анализ дополняет данные для использования режима ELNT для инициального лечения ВН в различных расовых/этнических группах.

Исследование Aspreva Lupus Management (ALMS) продемонстрировало эффективность ММФ в качестве альтернативы внутривенного введения ЦФ в инициальном лечении люпус-нефрита [10]. 37 пациентов были рандомизированы для лечения ММФ и ЦФ по схеме NIH. Частота почечного ответа (56,2 и 53 %) и полной ремиссии (8,6 и 8,1 %) через 24 недели наблюдения были одинаковыми в двух исследовательских группах. Постмаркетинговый анализ позволил установить преимущества ММФ у афро- и латиноамериканцев [27].

Поддерживающая терапия. Целью поддерживающей терапии является продолжение иммуносупрес-

сивной терапии до достижения полного почечного ответа, нормализации функции почек и предупреждения дальнейших обострений при минимальном токсическом воздействии иммунодепрессантов. Сроки поддерживающей терапии определяются эмпирически, однако даже при полной ремиссии заболевания требуется длительное поддерживающее лечение, нередко в течение нескольких лет (а в большинстве случаев — пожизненное). Поддерживающая терапия назначается после 6 месяцев лечения по схеме индукции ремиссии, если достигнуто улучшение состояния пациентов с ВН. По рекомендациям ACR [9]: ММФ в дозе 1–2 г/сут перорально или АЗА в дозе 2 мг/кг/сут ± низкие дозы ГК ежедневно. Согласно рекомендациям EULAR [13], начальная доза ММФ должна составлять 2 г/сут; длительность поддерживающей терапии ММФ или АЗА в комбинации с низкими дозами ГК (5–7,5 мг/сут преднизолона) — не менее 3 лет, с постепенной отменой лекарственной терапии (сначала ГК) при стабильной ремиссии после 3 лет лечения. В случае планирования беременности рекомендуется перейти с ММФ на прием АЗА минимум за 3 месяца до отмены контрацепции.

Если за 6 месяцев применения терапии для индукции ремиссии достаточный ответ не получен или необходимо отменить терапию в связи с побочными явлениями, рекомендуется переход на другой режим индукции ремиссии (с ММФ на ЦФ и наоборот) еще на 6 месяцев или применение ритуксимаба (в рекомендациях ACR: ритуксимаб или ингибитор

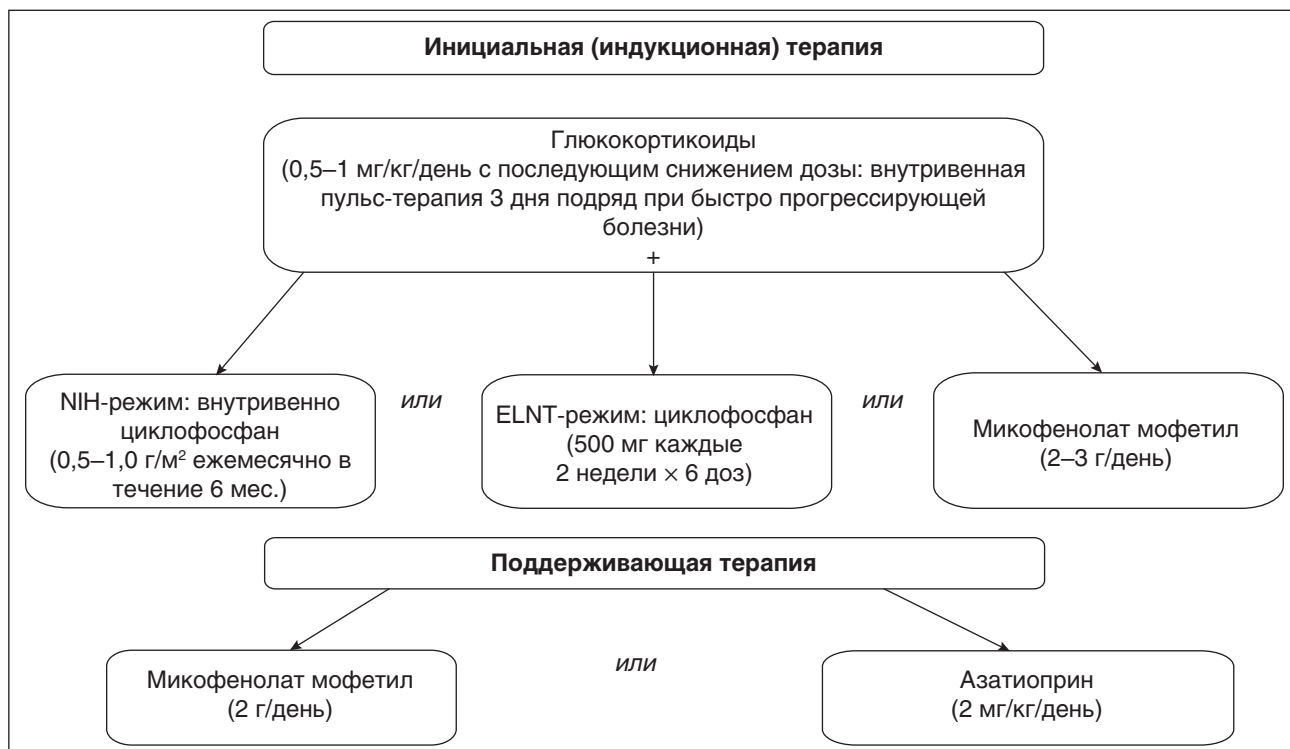


Рисунок 1. Современные, основанные на фактических данных, индукционные и поддерживающие схемы лечения волчаночного нефрита

Примечания: ELNT — Euro-Lupus Nephritis; NIH — National Institutes of Health.

кальциневрина) также вместе с ГК и последующим переходом на поддерживающую терапию после достижения улучшения.

На начальном этапе происходит снижение ГК до минимальной поддерживающей дозы, поскольку ГК по современным стандартам лечения не входят в фазу поддерживающей терапии.

В оценке последовательного режима терапии G. Cotreras и соавт. (2004) [16] сравнили внутривенный ЦФ, АЗА и ММФ в качестве поддерживающей терапии после индукции ремиссии с помощью 7 пульсов внутривенного ЦФ у 59 больных ВН. В течение индукционной фазы лечения пульсами ЦФ получен ответ у 83 % больных. Во время поддерживающей терапии, хотя не было существенных различий в актуальной почечной выживаемости, 72-месячная выживаемость (основанная на составной конечной точке, включавшей все случаи смерти и почечной недостаточности) была значительно выше в обеих группах — АЗА и ММФ, чем в группе внутривенного ЦФ. Выживаемость без обострений была выше в группе ММФ, чем в группе внутривенного ЦФ ($p = 0,02$). Авторы пришли к заключению, что после индукционной терапии ЦФ АЗА и ММФ имеют лучший профиль отношения польза/риск, чем продолжающаяся поддерживающая терапия ЦФ.

Два современных рандомизированных контролируемых клинических исследования (РКИ) предоставили данных об особенностях и эффективности поддерживающей терапии при ВН. Мофетила микрофенолат, иммуносупрессивный препарат группы антиметаболитов, который первоначально использовался в трансплантации органов, был также оценен в клинических исследованиях у больных ВН в качестве как индуцирующего, так и поддерживающего лечения. ММФ и АЗА подавляют синтез пуринов, но за счет разных механизмов. Так, в противоположность АЗА (неселективному ингибитору нескольких энзимов, вовлеченных в синтез пуринов) ММФ селективно истощает запасы гуанозинового нуклеотида в В- и Т-лимфоцитах [6]. Результаты предварительных исследований позволяют говорить об ММФ как об эффективном препарате в лечении различных типов гломерулонефритов после неэффективного лечения обычной терапией. Действие ММФ имеет двойную направленность: как иммуносупрессор для угнетения воспалительного процесса на ранних стадиях заболевания и как препарат, предотвращающий развитие фиброза на поздних стадиях [3].

На этапе поддерживающей терапии проведено исследование ALMS с участием 227 человек, у которых был ответ на начальное лечение внутривенным ЦФ или ММФ, рандомизированных в группы пациентов, принимающих ММФ или АЗА. Было продемонстрировано, что ММФ превосходил АЗА через 36 месяцев в снижении частоты неудач лечения (16 % в группе ММФ против 32 % в группе АЗА) [19].

Результаты ALMS отличаются от результатов MAINTAIN (Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine for Maintenance Therapy of Lupus Nephritis), европейского исследования 105 пациентов с ВН, рандомизированных в группы ММФ и АЗА после индукционной терапии по схеме ELNT с использованием внутривенных режимов введения ЦФ [24, 37]. Кумулятивная частота обострений ВН через 5 лет не была статистически различной между группой ММФ и группой АЗА (19 % против 25 % соответственно). Различия в размере выборки и дизайне исследования могли повлиять на несогласованность результатов между этими двумя испытаниями. Результаты этих исследований подтверждают целесообразность использования ММФ или АЗА для поддерживающей терапии ВН.

Эра биологических препаратов открыла новые возможности для лечения люпус-нефрита. Несколько биологических препаратов были изучены в терапии ВН. В табл. 2 представлены данные последних клинических испытаний с использованием методов лечения, направленных на коррекцию различных иммунологических путей.

Достоверно известно, что В-клетки играют ключевую роль в патогенезе ВН, используя различные механизмы, включая синтез аутоантител, презентацию антигена, цитокинов и взаимодействие с Т-клетками. Таким образом, выбор В-клетки как мишени лечебной тактики является обоснованной терапевтической стратегией [1, 4]. Сегодня достигнут существенный прогресс в расшифровке механизмов поликлональной В-клеточной активации, являющейся фундаментальным иммунопатологическим нарушением при СКВ [39]: преобладание незрелых В-клеток, увеличение количества CD27⁺/IgD⁻ В-клеток памяти (post-switched; резистентны к иммуносупрессии) и CD27⁻/IgD⁻ В-клеток памяти (ассоциируются с ВН), функциональные дефекты регуляторных CD19⁺/CD24⁺ high/CD38^{high}, синтезирующих противовоспалительный цитокин интерлейкин-10, и др. Выявлены разнообразные дефекты Т-клеток (нарушение внутриклеточной сигнализации, адгезии, костимуляции и др.), регулирующих В-клеточный иммунный ответ, которые при СКВ имеют фенотип активированных/эффекторных клеток.

Среди препаратов, блокирующих пролиферацию В-клеток, наиболее изученным, безусловно, является ритуксимаб — рекомбинантные химерные (мышь — человек) моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20. Предполагаемый механизм действия ритуксимаба, направленный на подавление активности В-клеток, может реализовываться за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности, ингибиции клеточной пролиферации и индукции апоптоза В-лимфоцитов [14]. Молекулярные взаимодействия связывания CD20 могут приводить к перестройке мембранных

липидов, активации ферментов и регуляции синтеза интерлейкина-10 [28].

Первоначально несколько открытых испытаний и многочисленные сообщения о клинических случаях применения ритуксимаба при ВН вызвали большой оптимизм относительно использования ритуксимаба у пациентов с люпус-нефритом [11, 22, 29, 33]. Однако последующие контролируемые испытания принесли разочарования.

Единственным РКИ, посвященным оценке ритуксимаба при ВН, было LUNAR (LUpus Nephritis Assessment with Rituximab study). Оно представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, направленное на оценку эффективности и безопасности ритуксимаба у пациентов с пролиферативным ВН, одновременно получавших также ММФ и ГК [36].

Хотя в ходе исследования не было установлено статистически существенной разницы между двумя группами в скорости почечной реакции (полный и частичный ответ на терапию) через 52 недели, численно больше пациентов, получавших ритуксимаб, достигли почечного ответа ($n = 144$; 56,9 % против 45,8 %; $p = 0,18$). Во вторичном анализе больше пациентов, получавших ритуксимаб, достигли снижения протеинурии на 50 % через 78 недель. Кроме того, при анализе в подгруппах пациентов, сформированных по этнической принадлежности, была выявлена тенденция к более высокой эффективности терапии у пациентов негроидной расы по сравнению с другими больными ($n = 40$; 70 % против 45 %; $p = 0,20$).

В отсутствие окончательных данных для решения этого вопроса ритуксимаб рассматривается как наиболее часто используемая биологическая терапия для рефрактерного ВН [31].

В нескольких исследованиях сообщили о практическом применении ритуксимаба у пациентов

с СКВ. Например, в одном исследовании сообщалось, что повторные введения ритуксимаба могут быть эффективны у пациентов с рефрактерной красной волчанкой и что плохой/недостаточный ответ на первый цикл лечения не предсказывает плохой ответ на последующие циклы [40]. Использование ритуксимаба для лечения рефрактерных форм ВН поддерживается Американским колледжем ревматологии [9] и Европейской противоревматической лигой [13].

Несмотря на разочарования клинических испытаний, врачебное сообщество продолжает проявлять интерес к анти-В-клеточной терапии, что привело к инициации нескольких последовательных исследований с использованием ритуксимаба. RITUXILUP (Trial of Rituximab and Mycophenolate Mofetil Without Oral Steroids for Lupus Nephritis) — клиническое испытание, предназначенное для оценки того, возможно ли эффективно лечить ВН схемами терапии, содержащими ритуксимаб и включающими пероральные ГК. Исследование с включением 50 пациентов с ВН III и V классов продемонстрировало, что режим двух доз ритуксимаба по 1000 мг и метилпреднизолона по 500 мг в течение 2 недель, а затем поддерживающее лечение ММФ (так называемый режим RITUXILUP) привели к полному или частичному ответу в 90 % случаев с медианой 37 недель [15]. Всего у 11 пациентов отмечено обострение ВН при медиане в 65 недель. Примечательно также, что только двум пациентам потребовалась поддерживающая терапия ГК.

RITUXILUP — это первое крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование ВН для изучения режима лечения, который полностью не содержит пероральных ГК. Если будет доказано, что бесстероидный режим является успешным, пациенты смогут избавиться от хорошо описанных множественных токсических эффектов

Таблица 2. Исследования биологических агентов в лечении волчаночного нефрита

Исследование	Препарат	Число пациентов	Длительность (недели)	Первичный результат
Rovin B.H. et al. (LUNAR) (2012) [35]	Ритуксимаб vs плацебо на фоне ММФ	144	52	Не было разницы в почечном ответе
Mysler E.F. et al. (BELONG) (2013) [32]	Окрелизумаб vs плацебо на фоне ELNT или ММФ	378	52	Исследование преждевременно прекращено из-за серьезных инфекций в группах окрелизумаба
Ginzler E.M. et al. (2012) [21]	Атацицепт vs плацебо на фоне ММФ	6	52	Исследование преждевременно прекращено из-за гипоглобулинемии и серьезных инфекций в группе атацицепта
Furie R. et al. (2014) [20]	Абатацепт vs плацебо на фоне ММФ	298	52	Не было разницы в почечном ответе
ACCESS trial group (2014) [7]	Абатацепт vs плацебо на фоне ELNT	134	24	Не было разницы в почечном ответе
Rovin B.H. et al. (2016) [36]	Сирукумаб vs плацебо	25	24	Нет разницы в процентном изменении протеинурии

длительного использования ГК. Это было бы потрясающим событием в ревматологическом сообществе.

Одним из важнейших цитокиновых регуляторов функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток является В-лимфоцитарный стимулятор (B-lymphocyte stimulator — BlyS), известный также как В-клеточный активирующий фактор (B-cell-activating factor — BAFF) и лиганд суперсемейства ФНО13b [4]. Белимуаб является полностью человеческим рекомбинантным моноклональным антителом (IgG1 λ), предотвращающим взаимодействие рBlyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [1].

CALIBRATE (Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis) — одно из продолжающихся исследований, предназначенное для изучения комбинации В-клеточно-направленной терапии для инициального и поддерживающего лечения ВН. Известно, что BAFF повышается после истощения В-клеток вследствие терапии и может способствовать повышению аутоиммунных реакций В-клеток после репопуляции, а также повышенной выживаемости плазмобластов [12].

Наоборот, восстановление В-клеток в условиях низких уровней BAFF может привести к толеризации (приобретению толерантности) В-клеток, в результате чего может снижаться частота обострений ВН и наблюдаться улучшение исходов почечной недостаточности. Для проверки данной гипотезы и было запланировано проведение исследования CALIBRATE. Были проведены рандомизация пациентов с люпус-нефритом III класса для инициального лечения ритуксимабом (1000 мг) и ЦФ 750 мг в/в дважды с перерывом в 2 недели (в сочетании с пероральными стероидами), а затем ежемесячные инфузии белимуаба или только пероральные ГК в низкой дозе [17]. Особенностью данного исследования является то, что используется последовательная блокада В-клеток двумя препаратами с различными механизмами действия, при этом белимуаб применяется на этапе поддерживающей терапии. Еще одно исследование — RING (Rituximab for Lupus Nephritis with Remission as a Goal) тестирует ритуксимаб в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рефрактерным течением ВН. В данном исследовании пациенты с постоянно активным ВН были разделены на группы поддерживающей терапии ритуксимабом и АЗА или рибуксимабом и ММФ; на этапе инициальной терапии они получали ММФ или ЦФ внутривенно. В совокупности результаты этих испытаний послужат лучшему информированию ревматологической общественности о рациональном использовании В-клеточно-направленной терапии для лечения ВН.

Лечебные стратегии, направленные на истощение В-клеток, к сожалению, не разрушают долгоживущие плазматические клетки, которые продуцируют патогенные аутоантитела и выживают в костном мозге и других тканях, таких как почечный интерстиций. Эти плазматические клетки стали привлекательными терапевтическими мишенями, в частности внимание исследователей приковано к ингибиторам протеасом. Так, эффективность ингибитора протеасом бортезомиба была изучена у 12 пациентов с рефрактерной СКВ, в том числе у 8 пациентов с ВН. Через 6 месяцев наблюдалось снижение протеинурии, уровня антител к двухпочечной ДНК, количества плазматических клеток и активности интерферона I типа [8]. Примечательно, что неблагоприятные события привели к прекращению приема бортезомиба у 58 % пациентов. Однако ингибиторы протеасом нового поколения могут быть связаны с меньшей токсичностью и в настоящее время изучаются при СКВ и ВН.

Еще одним важнейшим аспектом выбора правильной стратегии лечения люпус-нефрита является четкое определение оценки почечной реакции на терапию. Авторы двух последних исследований, иницированных Lupus Nephritis Trials Network investigators, — ELNT и MAINTAIN сообщили, что уровень протеинурии меньше 0,7–0,8 г в течение 12 месяцев является наиболее благоприятным предиктором долгосрочного почечного прогноза [18, 38]. Ожидается, что эти данные смогут улучшить дизайны исследований, посвященных ВН, и сопоставимость результатов.

Несмотря на эффективность современной иммуносупрессивной терапии СКВ, ни один ее вид не обеспечивает излечения, и примерно у 1/3 больных отмечаются обострения болезни после достижения ремиссии [6]. Активно развивающиеся новые методы лечения ВН, возможно, обеспечат более индивидуализированный подход к лечению — подход, который бы создавал условия для адекватного контроля активности болезни и в то же время учитывал предпочтения и специальные потребности больного. Но на сегодняшнем этапе мы хотели бы процитировать заключение, сделанное Flanc и соавт. в систематическом обзоре РКИ с использованием Cochrane Controlled Trials Registry, MEDLINE and EMBASE: «...до тех пор, пока не будут закончены текущие/будущие РКИ новых препаратов, сегодняшнее использование ЦФ в комбинации с ГК остается лучшим выбором для сохранения почечной функции у больных с диффузным пролиферативным ВН. Для минимизации гонадной токсичности необходимо использовать наименьшие из эффективных доз и самую короткую продолжительность лечения» [6].

Только рандомизированные клинические исследования могут дать достоверную информацию об эффективности новых методов лечения ВН, а также уточнить оптимальные дозы и схемы. Поэтому результаты проводимых в данное время исследова-

ний ожидают с большой надеждой. И, по мнению многих исследователей, будущее лечение ВН видится светлым [17].

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

Список литературы

1. Коваленко В.М., Головач И.Ю., Борткевич О.П. Достижения терапии системного красного волчка // Укр. ревматол. журнал. — 2012. — 50(4). — 16–22.
2. Краснова Т.М. Поражение почек при системной красной волчанке: современные представления о патогенезе, клинике, подходы к лечению // Современная ревматология. — 2008. — 3. — 18–21.
3. Макарова Т.П., Сенек С.А., Фирсова Н.Н. с соавт. Волчаночный нефрит: подходы к диагностике и лечению // Практическая медицина. — 2008. — 7(31). — 44–48.
4. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: место белимуаба // Современная ревматология. — 2014. — 4. — 4–13. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-4-13.
5. Химион Л.В. Стратегия лечения волчаночного нефрита: обзор современных рекомендаций // Рациональная фармакотерапия. — 2013. — 3(28). — 27–31.
6. Шилов Е.М., Козловская Н.Л. Волчаночный нефрит: современная терапия // Клиническая нефрология. — 2010. — 1. — 36–40.
7. ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study // Arthritis Rheumatol. — 2014. — 66. — 3096–3104. doi: 10.1002/art.38790.
8. Alexander T., Sarfert R., Klotsche J. et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. — 2015. — 74. — 1474–1478. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206016.
9. Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). — 2012. — 64. — 797–808. doi: 10.1002/acr.21664.
10. Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A. et al. Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis // J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — 20. — 1103–1112. doi: 10.1681/ASN.2008101028.
11. Arce-Salinas C.A., Rodriguez-Garcia F., Gomez-Vargas J.I. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis // Rheumatol. Int. — 2012. — 32. — 1245–1249. doi: 10.1007/s00296-010-1755-0.
12. Avery D.T., Kalled S.L., Ellyard J.I. et al. BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells // J. Clin. Invest. — 2003. — 112. — 286–297. doi: 10.1172/JCI18025.
13. Bertsis G.K., Tektonidou M., Amoura Z. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — 71(11). — 1771–1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
14. Chambers S.A., Isenberg D.A. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease // Lupus. — 2005. — 14. — 210–214. doi: 10.1191/0961203305lu21380a.
15. Condon M.B., Ashby D., Pepper R.J. et al. Prospective observational singlecentre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — 72. — 1280–1286. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844.
16. Cotreras G., Pardo V., Leclecq B. et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis // N. Engl. J. Med. — 2004. — 350(10). — 971–980. doi: 10.1056/NEJMoa031855.
17. Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies // Curr. Opin. Rheumatol. — 2017. — 29. — 241–247. doi: 10.1097/BOR.0000000000000381.
18. Dall'Era M., Cisternas M.G., Smilek D.E. et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort // Arthritis Rheumatol. — 2015. — 67. — 1305–1313. doi: 10.1002/art.39026.
19. Dooley M.A., Jayne D., Ginzler E.M. et al. ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis // N. Engl. J. Med. — 2011. — 365. — 1886–1895. doi: 10.1056/NEJMoa1014460.
20. Furie R., Nicholls K., Cheng T.T. et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study // Arthritis Rheumatol. — 2014. — 66. — 379–389. doi: 10.1002/art.38260.
21. Ginzler E.M., Wax S., Rajeswaran A. et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial // Arthritis Res. Ther. — 2012. — 14. — 33. doi: 10.1186/ar3738.
22. Gunnarsson I., Sundelin B., Jonsdottir T. et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis // Arthritis Rheum. — 2007. — 56. — 1263–1272. doi: 10.1002/art.22505.
23. Hanly J.G., O’Keefe A.G., Su L., Urowitz M.B. et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study // Rheumatology (Oxford). — 2016. — 55. — 252–262. doi: 10.1093/rheumatology/kev311.
24. Houssiau F.A., D’Cruz D., Sangle S. et al. MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — 69. — 2083–2089. doi: 10.1136/ard.2010.131995.
25. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D’Cruz D. et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide // Arthritis Rheum. — 2002. — 46. — 2121–2131. doi: 10.1002/art.10461.
26. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D’Cruz D. et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — 69. — 61–64. doi: 10.1136/ard.2008.102533.
27. Isenberg D., Appel G.B., Contreras G. et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study // Rheumatology (Oxford). — 2010. — 49. — 128–140. doi: 10.1093/rheumatology/kep346.

28. Johnson P., Glennie M. *The mechanisms of action of Rituximab in the elimination of tumor cells // Semin. Oncol.* — 2003, Feb. — 30(Suppl. 2). — 3-8. doi: 10.1053/sonc.2003.50025.
29. Lu T.Y., Ng K.P., Cambridge G. et al. *A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients // Arthritis Rheum.* — 2009. — 61. — 482-487. doi: 10.1002/art.24341.
30. Mok C.C., Kwok R.C., Yip P.S. *Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum.* — 2013. — 65. — 2154-2160. doi: 10.1002/art.38006.
31. Muangchan C., van Vollenhoven R.F., Bernatsky S.R. et al. *Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus // Arthritis Care Res. (Hoboken).* — 2015. — 67. — 1237-1245. doi: 10.1002/acr.22589.
32. Mysler E.F., Spindler A.J., Guzman R. et al. *Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study // Arthritis Rheum.* — 2013. — 65. — 2368-2379. doi: 10.1002/art.38037.
33. Pepper R., Griffith M., Kirwan C. et al. *Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids // Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — 24. — 3717-3723. doi: 10.1093/ndt/gfp336.
34. Petri M., Purvey S., Fang H., Magder L.S. *Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort // Arthritis Rheum.* — 2012. — 64. — 4021-4028. doi: 10.1002/art.34672.
35. Rovin B.H., Furie R., Latinis K. et al. *LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study // Arthritis Rheum.* — 2012. — 64. — 1215-1226. doi: 10.1002/art.34359.
36. Rovin B.H., van Vollenhoven R.F., Aranow C. et al. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of treatment with sirukumab (CNTO 136) in patients with active lupus nephritis // Arthritis Rheumatol.* — 2016. — 68. — 2174-2183. doi: 10.1002/art.39722.
37. Tamirou F., D'Cruz D., Sangle S. et al. *MAINTAIN Nephritis Trial Group. Longterm follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis // Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — 75. — 526-531. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897.
38. Tamirou F., Lauwerys B.R., Dall'Era M. et al. *MAINTAIN Nephritis Trial Investigators. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial // Lupus Sci. Med.* — 2015. — 2(1). — e000123. doi: 10.1136/lupus-2015-000123.
39. Tobon G.J., Izquierdo J.H., Canas C.A. *B-lymphocytes: development, tolerance, and their role in autoimmunity — focus on systemic lupus erythematosus // Autoimmune Dis.* — 2013. — 2013. — 827254. doi: 10.1155/2013/827254.
40. Turner-Stokes T., Lu T.Y., Ehrenstein M.R. et al. *The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation // Rheumatology (Oxford).* — 2011. — 50. — 1401-1408. doi: 10.1093/rheumatology/ker018.
41. Wofsy D., Diamond B., Houssiau F.A. *Crossing the Atlantic: the Euro-Lupus Nephritis regimen in North America // Arthritis Rheumatol.* — 2015. — 67. — 1144-1146. doi: 10.1002/art.39067.

Получено 08.03.2018 ■

Головач І.Ю.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Люпус-нефрит: сучасна парадигма лікування

Резюме. Вовчаковий нефрит є найпоширенішим та життєзагрозливим проявом системного червоного вовчака і продовжує зумовлювати високий відсоток термінальної ниркової недостатності. У даному огляді описуються сучасне лікування вовчакового нефриту, а також нові терапевтичні стратегії. Діагностика ураження нирок при системному червоному вовчаку (люпус-нефрит), згідно з рекомендаціями ACR, базується на таких критеріях: клінічні та лабораторні прояви у вигляді протеїнурії > 0,5 г на добу (або більше 3 «+» при визначенні тест-смужкою) і/або наявність клітинних скупчень, включаючи скупчення еритроцитів і циліндрів (гемоглобінових, зернистих, тубулярних або змішаних). Додатковим критерієм є результати гістологічного дослідження біоптату нирки з підтвердженням наявності характерного для люпус-нефриту імунокомплексного ураження нирок. Тактика ведення пацієнтів із вовчаковим нефритом складається з двох послідовних фаз: початкової (індукційної) і підтримуючої, коли використовуються поєднання глюкокортикоїдів і імуносупресорів. Під час індукційної фази проводиться інтенсивне лікування глюкокортикоїдами

в комбінації з іншими імунодепресантами для швидкого пригнічення імунокомплексного запалення нирок і припинення розвитку їх пошкодження. Метою даного підходу і головним завданням індукційної терапії є відновлення ниркової функції і індукція ремісії шляхом контролю імунологічної активності процесу. Підтримуюча терапія застосовується для закріплення ремісії і запобігання загостренням шляхом використання препаратів або режимів лікування з меншим ризиком ускладнень. Незважаючи на невтішні результати декількох недавніх досліджень, нові методи лікування, спрямовані на різні імунологічні шляхи, активно вивчаються при вовчаковому нефриті. Найбільш перспективним напрямком є терапія, спрямована на В-клітини. Поглиблення розуміння патогенезу вовчакового нефриту, розробка нових методів лікування та оптимізація дизайну клінічних випробувань забезпечать успішний розвиток і впровадження нових ліків при вовчаку.

Ключові слова: системний червоний вовчак; вовчаковий нефрит; ниркова недостатність; стратегії терапії; ритуксимаб

I.Yu. Golovach

Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Lupus nephritis: a modern treatment paradigm

Abstract. Lupus nephritis is the most common and life-threatening manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE) and continues to cause a high percentage of terminal renal failure. The modern treatment of lupus nephritis, as well as new therapeutic strategies, is described in this review. Diagnosis of kidney damage in SLE (lupus nephritis), according to the recommendations of ACR, is based on the following criteria: clinical and laboratory manifestations in the form of proteinuria > 0.5 g/day (or more than 3 "+" when using test strips) and/or the presence of cellular clusters, including clusters of erythrocytes and cylinders (hemoglobin, granular, tubular or mixed). Additional criteria are the results of histological examination of the kidney biopsy with confirmation of the presence of immune complex kidneys damage characteristic of lupus nephritis. The management of lupus nephritis patients consists of two successive phases: initial (induction) and supporting, when combinations of glucocorticoids and immunosuppressors are used. During the induction phase, intensive treatment with glucocorticoids

in combination with other immunosuppressants is carried out to rapidly suppress the immune complex renal inflammation and to stop the development of their damage. The aim of this approach and the main task of induction therapy are the restoration of renal function and induction of remission by monitoring the immunological activity of the process. Supportive therapy is used to fix remission and to prevent exacerbations by using drugs or treatment regimens with less risk of complications. Despite the disappointing results of several recent studies, new methods of treatment aimed at various immunological pathways are being actively studied in lupus nephritis. The most promising direction is therapy aimed at B-cells. Deepening understanding of the pathogenesis of lupus nephritis, developing new treatments and optimizing the design of clinical trials will ensure the successful development and introduction of new drugs for lupus.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; renal failure; therapy strategies; rituximab

Артьоменко В.В., Берлінська Л.І.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку преєклампсії

Резюме. Преєклампсія — унікальний для людської вагітності мультисистемний розлад, який розвивається в жінок у другій половині вагітності та характеризується наявністю артеріальної гіпертензії, протеїнурії, що маніфестує гетерогенними розладами і несприятливо впливає на стан матері та плода. Вона посідає одну з лідируючих позицій материнської і неонатальної захворюваності та смертності у всьому світі. У статті наведено огляд даних сучасних ниркових біомаркерів з урахуванням патогенетичного пошкодження нирок при преєклампсії. Надана характеристика запропонованих маркерів, які застосовуються в лабораторній діагностиці й досліджуються в експериментах, із зазначенням механізму та строків зміни їх рівнів при пошкодженні різних сегментів нефрона, взаємозв'язку з тяжкістю ураження нирок, перспектив використання в клінічній практиці у кожному триместрі вагітності.

Ключові слова: преєклампсія; скринінг; ниркові біомаркери; вагітність

Преєклампсія (ПЕ) являє собою ускладнення фізіологічного перебігу вагітності, що характеризується глибокими порушеннями функцій життєво важливих органів і систем. У наш час проблемі преєклампсії приділяється значна увага, що пояснюється високою частотою даного захворювання, відсутністю тенденції до її зниження. Існує безліч теорій етіології і патогенезу цього ускладнення вагітності та пологів, список яких поповнюється мало не щороку, але досі немає однозначного пояснення механізмів виникнення даного патологічного стану. Ниркова теорія розвитку ПЕ була запропонована однією з перших. У 1880 році співробітник клініки Я.Я. Стольников, якою керував С.П. Боткін, звернув увагу на роль ішемії в розвитку ниркових захворювань [1]. Вивчаючи етіологію і патогенез еклампсії, М.І. Пирогов у 1847 році на засіданні Пироговського ферейна подав свою роботу «Про альбумінурію при еклампсії». Після опису в 1886 році німецьким терапевтом Е.В. Leyden «Нирки вагітних» з'явився новий термін «нефропатія вагітних», який увів М.Н. Lohlein [2]. Натепер головною патологічною ланкою як пускового механізму розвитку

преєклампсії більшість авторів сучасності вважають ендотеліоз, що також характерний і для ниркової патології. На думку деяких авторів, тяжку ПЕ потрібно розглядати як прикордонний стан розвитку транзиторного гострого ураження нирок і ниркової недостатності [1]. Ниркова патологія, що супроводжується дестабілізацією судинного тону та гіпертензією, посідає провідне місце серед факторів ризику екстрагенітальних захворювань щодо розвитку ПЕ [3].

При фізіологічній вагітності в організмі жінки відбуваються зміни, які при порушенні на етапі адаптації можуть сприяти розвитку ниркової недостатності та призвести до ПЕ. Так, відомо, що в організмі жінки відбувається ряд змін, пов'язаних із регулюванням водно-сольового і кислотно-лужного обміну, загальної внутрішньониркової гемодинаміки, стану сечовивідних шляхів. Унаслідок змін осморегуляції й активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи відбувається затримка натрію і води, зміна осморегуляції, що виражається в зниженні осмолярності плазми на 10 мосм/л починаючи з I триместру гестації. Надлишок натрію і

води, яка до кінця вагітності досягає 6–8 л (1/3 розподіляється в організмі матері), накопичується в основному в позаклітинному просторі, що веде до утворення так званих фізіологічних набряків. Апаратна гіперволемія не впливає на волюморцептори, але відіграє роль у збільшенні таких параметрів, як обсяг циркулюючої плазми (до 50 %), хвилиний об'єм кровообігу, матковий кровообіг, нирковий кровообіг, клубочкова фільтрація [4].

На анатомічному рівні в організмі жінки відбувається збільшення нирок у розмірах приблизно на 1–1,5 см, в основному в колекторній системі. Ці зміни можуть зберігатися протягом 12 тижнів після пологів, їх не слід тлумачити як гідронефроз при проведенні ультразвукового дослідження нирок. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) збільшується приблизно на 50 % у другому триместрі, а потім знижується приблизно на 20 % в останньому триместрі, що призводить до значної гіперфільтрації. Плазматичний потік також значно збільшується на ранніх термінах вагітності, завдяки чому фракція фільтрації знижується в середині вагітності. Через це нормальний рівень креатиніну сироватки крові виявляється нижчим, ніж до вагітності. Відповідно, показники, що вважаються нормальними для невагітних (1–1,2 мг/дл), можуть під час вагітності свідчити про порушення функції нирок, що вимагає більш ретельного обстеження [5]. Це означає, що нормальні значення, які використовуються для визначення креатиніну в клінічному лікуванні, є нижчими під час вагітності, і що ниркова недостатність може бути замаскована в межах нормального діапазону для невагітних жінок [6]. У міру зростання концентрації креатиніну в плазмі збільшується його каналцева секреція, що в пробі Реберга веде до помилкового завищення ШКФ у пацієнтів із помірним і вираженим її зниженням (< 50 мл/хв). Нелінійна залежність між концентрацією креатиніну в плазмі та значенням ШКФ не дає можливості виявити невелике зниження фільтраційних процесів у клубочках. Діапазон ШКФ від 120 до 50–60 мл/хв вважається «сліпим» для креатиніну [7]. У той же час він вважається одним із найбільш надійних щодо діагностики стійких порушень клубочкової фільтрації. Креатинін був показаний як стабільний біомаркер під час вагітності, але нормальні значення слід вважати нижчими, ніж у невагітних жінок.

В Україні загальний аналіз сечі (виявлення протеїнурії різного ступеня вираженості) входить до скринінгу ПЕ [8]. Згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», вірогідною ознакою розвитку ПЕ є приєднання до артеріальної гіпертензії протеїнурії $\geq 0,3$ г/добу у другій половині вагітності. Для моніторингу стану вагітної з артеріальною гіпертензією проводиться загальний аналіз сечі, визначення добової протеїнурії при першому відвідуванні жіночої консультації:

із 20 до 28 тижнів — 1 раз на 2 тижні, після 28 тижнів — щотижня [9].

У дослідженнях Oya Demirci та ін. виявлено позитивну кореляцію (коефіцієнт кореляції — 0,758) між співвідношенням протеїн/креатинін та 24-годинним виведенням білка з сечею [10]. Inder Pal Kaug та ін. у своїх дослідженнях відзначали, що вагітні жінки з прееклампсією мали значно вищий рівень мікроальбуміну та співвідношення альбумін/креатинін у порівнянні з нормотензивними вагітними жінками [11].

До маркерів порушення екскреторної функції нирок нарівно з креатиніном належить цистатин С, що зараховується до сімейства інгібіторів цистеїнових протеїназ. Цистатин С — білок масою 13 кДа, синтезується багатьма клітинами організму, постійно надходить у кровообіг, вільно фільтрується в клубочках нирок, повністю метаболізується в проксимальних каналцях і не секретується в них [12]. Вимірювання рівнів цистатину С у сироватці крові відображає гломерулярну функцію, її динаміку в усьому діапазоні ШКФ — від гіперфільтрації до ранніх стадій гіпофільтрації; зниження рівня креатиніну відображає переважно тяжкі стадії ренальної дисфункції. При нормальному рівні креатиніну підвищений рівень сироваткового цистатину С свідчить про доклінічне захворювання нирок. Вимірювання концентрації цистатину С у сечі відображає тубулярну дисфункцію, що дуже часто передуює розвитку гломерулярної дисфункції і мікроальбумінурії [13].

У. Padma та ін. провели дослідження характерних змін рівня креатиніну, сечової кислоти та цистатину С у вагітних жінок Індії. Рівні сироваткових маркерів визначали у зразках 69 здорових вагітних жінок, а також у 27 пацієнтів з гіпертонією, індукованою вагітністю, та у 20 пацієнтів із прееклампсією. Рівні усіх трьох компонентів були значно вищими у пацієнтів з ПЕ, ніж у здорової контрольної групи; середні значення становили $1,47 \pm 0,9$ проти $1,06 \pm 0,2$ для цистатину С; $0,95 \pm 0,2$ проти $0,67 \pm 0,1$ для креатиніну та $6,13 \pm 1,8$ проти $4,28 \pm 1,1$ для сечової кислоти [14]. Нарівно з креатиніном концентрація цистатину С у плазмі крові є основою для розрахункового визначення ШКФ, зокрема, найбільш точною сучасною формулою вважається СКД-ЕРІ 2009 [15]. У дослідженнях Apeksha Niraula та ін. було продемонстровано найвищу точність діагностики сироваткового цистатину С у порівнянні з сироватковим креатиніном і сироватковою сечовою кислотою. Сироваткова сечова кислота виявила більш високу точність діагностики, ніж креатинін, також було показано, що він є корисним предиктором результатів розвитку плода при прееклампсії. У деяких пацієнтів із найсуворішою прееклампсією в цьому дослідженні був нормальний рівень креатиніну, у той час як у всіх пацієнтів із тяжкою прееклампсією рівень цистатину С був вищий за верхню контрольну межу норми згідно з терміном вагітності [16]. У до-

слідженні S. Gong та ін. було показано, що рівень сироваткового цистатину С може бути вірогідним показником для оцінки функції нирок у жінок із тяжкою преєклампсією як у допологовому, так і в післяпологовому періоді [17]. Dhokikar Gajanan Digambarao et al. у своїх дослідженнях зробили висновки, що серед таких маркерів, як азот сечовини, креатинін і цистатин С, сироватковий цистатин С є найбільш раннім і кращим маркером ниркової дисфункції при преєклампсії [18]. У результатах досліджень А.Н. Трифонова та ін. було встановлено, що на відміну від динаміки цистатину С у плазмі або сироватці крові, де зростання вмісту цього білка підвищується в II і III триместрах, більш високі значення показника були отримані в сечі вагітних I триместру. Дещо підвищені рівні білка (вище 0,25 мг/мл) були виявлені тільки в двох випадках: у вагітної з діагнозом «пієлонефрит» і у вагітної III триместру без особливостей у діагнозі. В цілому рівень білка у жінок з преєклампсією і гломерулярним пієлонефритом знаходився в межах, характерних для жінок із нормальним перебігом вагітності. Це спостереження повністю узгоджується з даними літератури, де преєклампсія навіть у тяжких випадках (інтерквартильний розмах альбуміну становив 151–1164 мкг/мг креатиніну) супроводжувалася лише незначним, статистично вірогідним підвищенням рівня цистатину С у сечі [19].

Клубочковий ендотелій складається з подоцитів, які створюють бар'єр для втрати білка з сечею. Невдавні дослідження показали, що після пошкодження подоцити здатні увійти в цикл поділу; при цьому знижується їх адгезія до базальної мембрани клубочків, зростають втрати подоцитів із сечею, причому виводяться як життєздатні, так і апоптотичні клітини. Отже, подоцитурія також може відображати пошкодження клубочків [20].

У 2014 році М.Е. Penning та ін. за допомогою загальнонаціональної бази даних голландського патологічного реєстру (PALGA) ідентифікували пацієнтів, які померли від ПЕ в Нідерландах із 1990 року і мали доступні тканини автопсії ниркових зразків. Ниркові зразки від 11 жінок, які померли від ПЕ, порівнювали з трьома контрольними групами, які також були ідентифіковані протягом одного періоду часу і склалися з 25 нормотензивних контрольної групи (які померли з інших причин під час вагітності) і невагітних із хронічною артеріальною гіпертензією (n = 14) або без неї (n = 13). Це дослідження показало характерне ураження клубочків і клубочковий ендотеліоз у більшості ниркових ділянок у випадках із ПЕ. Загальна кількість подоцитів у клубочках була досить послідовною між випадками ПЕ і контролем, але ознаки підвищеної плинності подоцитів були виявлені у випадках ПЕ. Це свідчить про те, що механізми зміни подоцитів можуть відігравати роль у нирковій патології ПЕ, яка призводить до протеїнурії. Проте навіть при нормальних вагітностях системна запальна мережа є активова-

ною й ознаки низького рівня клубочкового ендотеліозу представлені в 12–42 % від нормотензивних здорових вагітностей [21].

К. Aita et al. виявили подоцитурію у пацієток із преєклампсією на 35-му тижні вагітності та на 4-й день після пологів, але не на першому місяці після пологів. На думку авторів, цей термін передбачає повне відновлення нирок після пошкоджень, викликаних преєклампсією. Відзначимо, що у 9 із 45 нормотензивних жінок на 4-й день після пологів виявлено подоцитурію. Це означає або те, що вона не є специфічною для преєклампсії, або що вона може визначатися й у здорових жінок [22, 23]. Згодом І.М. Craici та ін. вивчали подоцитурію у II триместрі вагітності, показуючи, що до появи клінічних симптомів подоцитурія спостерігається у 100 % хворих, в яких у подальшому розвинулася ПЕ, та у 0 % здорових пацієнтів контрольної групи. Подоцитурія була запропонована як чутливий і специфічний біомаркер ПЕ у II триместрі вагітності [24]. Як діагностичний маркер для преєклампсії подоцитурія вивчалася в дослідженнях Belinda Jim та ін. Серед 56 пацієнтів, які були зареєстровані, у 29 пацієнтів була діагностована преєклампсія, у 9 пацієнтів — гіпертонічні стани, такі як хронічна й гестаційна гіпертензія, у 6 пацієнтів — гестаційний цукровий діабет 1–2-го типу, 3 пацієнта були класифіковані як інші та 9 пацієнтів із неускладненою вагітністю. Подоцитурія була ідентифікована в 11 з 29 (38 %) пацієнтів із преєклампсією/еклампсією, 3 з 9 (33 %) з гестаційною і хронічною гіпертензією і 3 з 6 (50 %) із гестаційним діабетом 1–2-го типу. Жоден з 9 пацієнтів (0 %) із неускладненою вагітністю не продемонстрував подоцитурію. Було встановлено, що чутливість і специфіка подоцитурії для преєклампсії становлять 38 і 70 %. Це дослідження показало, що подоцитурія не є чутливим або специфічним маркером для діагностики преєклампсії [23].

Як виявилося, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL), теж може виступати у ролі раннього біомаркера розвитку преєклампсії. NGAL — білок із молекулярною масою 25 кДа, що утворюється в усіх клітинах організму; його синтез зростає при попаданні клітин у «стресові» умови. З плазми крові NGAL вільно фільтрується в клубочках нирок, а далі значною мірою реабсорбується клітинами проксимальних канальців шляхом ендцитозу і розщеплюється. Через це екскреція з сечею плазматичного NGAL може мати місце тільки при пошкодженні проксимальних канальців нирки, що веде до зниження реабсорбції ліпокаліну і, що важливіше, збільшення синтезу NGAL у клітинах самих канальців [25]. Вимірювання рівнів NGAL у сечі відображає тубулярну дисфункцію, а підвищені рівні NGAL при нормальних рівнях креатиніну свідчать про субклінічне гостре пошкодження нирок, пов'язане з високим ризиком його швидкого прогресування в клінічну стадію [13].

Grigorios Karampas та ін. досліджували зміни концентрації сироваткового NGAL (s-NGAL) у жі-

нок при неускладненій вагітності та з прееклампсією. Середня концентрація s-NGAL (нг/мл) у нормотензивній групі значно зросла та дорівнювала 12,8 у I триместрі, 25,9 у II триместрі ($p = 0,002$) та 48,0 ($p < 0,0001$) у III триместрі. При преекламптичній вагітності спостерігалось значне підвищення s-NGAL порівняно з нормотензивним контролем, у I (30,9; $p = 0,006$) та II (44,6; $p = 0,015$) триместрах [26]. Ці результати підтвердили дослідження, які були проведені раніше, що концентрація s-NGAL у жінок із прееклампсією в порівнянні з жінками при неускладненій вагітності значно відрізняється у кожному триместрі, отже, медіанні рівні s-NGAL становили: в I триместрі — 29,9 (24,1–50,1) нг/мл проти 13,6 (9,1–19,9) нг/мл (вагітність без ускладнень), у II — 59,6 (25,3–82,6) нг/мл проти 6,3 (1,3–23,3) нг/мл, у III триместрі — 57,2 (18,7–70,9) нг/мл проти 15,8 (9,1–22,5) нг/мл [27–29]. Крім того, Sun Min Kim та ін. у своїх дослідженнях виявили, що у пацієнтів із тяжкою ПЕ концентрація s-NGAL значно більша, ніж у пацієнтів з легкою прееклампсією (237,5 нг/мл (67,4–575,4) проти 125,9 нг/мл (66,1–295,7)) [30]. Giuliana Simonazzi та ін. підтвердили позитивну тенденцію збільшення кількості s-NGAL відповідно до тяжкості прееклампсії, але не статистично значущі відмінності s-NGAL серед випадків легких і тяжких форм ПЕ [31].

До того ж у дослідженні R. Danna та ін. показано, що у порівнянні з нормою чотириразове підвищення рівня s-NGAL у II триместрі вагітності супроводжується подальшим розвитком прееклампсії і гострої ниркової недостатності. На думку авторів, сироватковий NGAL, залучений у патофізіологію прееклампсії, може бути ранньою ознакою цього синдрому [28].

Більше того, у 2013 році на Європейському конгресі з клінічної хімії та лабораторної медицини (EuroMedLab) були представлені дані, в яких показано значне підвищення концентрації NGAL у II триместрі вагітності (20–26-й тиждень вагітності) у жінок з прееклампсією і зроблено висновок, що NGAL є ефективним прогностичним маркером цього захворювання [32].

Для вивчення концентрації s-NGAL у I триместрі в жінок при неускладненій вагітності та з прееклампсією Kasper Pihl та ін. у 2017 році провели когортне дослідження, в якому вимірювали концентрацію s-NGAL у випадках із пізнім розвитком (≥ 37 тижнів + 0 днів) ПЕ ($n = 213$), раннім розвитком (< 37 тижнів + 0 днів) ПЕ ($n = 55$) та в контролі ($n = 449$). За результатами дослідження виявили, що в I триместрі вагітності рівень s-NGAL не співвідноситься з гестаційним віком, але s-NGAL значно підвищується у вагітних при розвитку ранньої ПЕ. На відміну від цього s-NGAL залишається незмінним у випадках пізньої ПЕ. Автори вважають, що ефективність використання s-NGAL у скринінгу для прогнозування раннього початку ПЕ є недостатньою [33].

У дослідженнях Nilgün Tekkeşin, Asena Ayar було оцінено зміни в сечі NGAL (uNGAL) протягом неускладненої вагітності та у випадках прееклампсії. У висновку цих досліджень зазначено, що концентрація uNGAL в групі прееклампсії ($n = 30$) була вищою в порівнянні з контрольною групою ($n = 30$), зі значними відмінностями в кожному триместрі [34]. На відміну від цих даних в інших дослідженнях було виявлено, що у здорових вагітних збільшилась концентрація uNGAL, тоді як при прееклампсії цей показник не був виявлений [31, 35]. До того ж, на думку L. Ödum та ін., концентрація uNGAL не корелює з концентрацією альбуміну в сечі [35]. Дослідники вважають, що uNGAL не є цінним раннім біомаркером для прееклампсії [31, 35].

Проте було відзначено позитивне співвідношення між uNGAL і артеріальним тиском, більше того, спостерігалися значні кореляції між uNGAL та протеїнурією [29, 30, 34].

Отже, з діагностичної точки зору, нещодавні пошуки перспективного біомаркера прееклампсії призвели до відкриття NGAL. Однак більшість цих досліджень мають обмежений обсяг вибірки, що в результаті призвело до суперечливих і неостаточних висновків. Для збільшення точності та чутливості, можливо, знадобиться поєднання одного або декількох біомаркерів з NGAL для раннього виявлення ризику та надійності використання біомаркерів для прееклампсії.

На сьогодні значна увага приділяється маркеру структурного пошкодження нирок KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула пошкодження нирок). Трансмембранний глікопротеїн KIM-1 не виявляється в нормальних тканинах нирки, але експресується на дуже високому рівні в клітинах проксимальних каналців після їх ішемічного або токсичного пошкодження; при цьому збільшення сироваткової концентрації KIM-1 випереджає зростання рівня сечовини і креатиніну [36]. Yuping Wang та ін. у своїх дослідженнях виявили, що рівні uNGAL та KIM-1 не відрізнялися між хронічною гіпертензією або легкою прееклампсією та нормотензивними групами вагітних контрольної групи до пологів, але значно зросли в групі тяжких форм прееклампсії. Викликало інтерес спостереження, в якому зазначалося, що рівень uNGAL знижувався як при нормотензивних, так і при тяжких преекламптичних вагітностях на 6–8-му тиждень після пологів. Для порівняння, у рівнях сечового KIM-1 не спостерігали жодних змін під час вагітності та після 6–8 тижнів після пологів у нормотензивних вагітних жінок, однак підвищений рівень KIM-1 перед пологами при тяжкій прееклампсії суттєво знижувався через 6–8 тижнів після пологів. Підвищена концентрація в сечі KIM-1 також може свідчити про ішемічну травму нирок при тяжкій прееклампсії. За результатами цих досліджень можливо припустити, що сечовий KIM-1 може бути відносно чутливим біомаркером пошкодження нирок, пов'язаним з тяжкістю при прееклампсії [37].

Таким чином, при аналізованні доступних наукових досліджень було відзначено недостатнє приділення уваги нирковим маркерам. Результати досліджень суперечливі та неостаточні. Для більш детального та поглибленого вивчення питань скринінгових досліджень необхідним є уточнення методології досліджень, більш глибоке розуміння фізіологічної та патофізіологічної ролі ниркових біомаркерів, визначення їх клінічної чутливості, специфічності та, найголовніше, доцільності їх використання для оптимізації підходів до ранньої діагностики та профілактики ПЕ.

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

Список літератури

1. Багаш С.К., Черниченко И.И., Линде В.А. Коррекция функции почек у женщин с гестозом // *Здоровье женщины*. — 2015. — № 4. — С. 106-108.
2. Стокоз К.Ю., Лысяк Д.С. История изучения преэклампсии и эклампсии в акушерстве // *Бюллетень*. — 2016. — № 62. — С. 110-116.
3. Меркушева Л.И., Козловская Н.Л. Современные представления о патогенезе поражения почек при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 8. — С. 12-17.
4. Брыткова Я.В. Диагностическая ценность протеинурии и микроальбуминурии у беременных с повышенным артериальным давлением // *Российский медицинский журнал*. — 2013. — № 3. — С. 48-51.
5. N. Kevin Krane. *Renal Disease and Pregnancy* // 2015; <https://emedicine.medscape.com/article/246123-overview>
6. Muller-Deile J., Schiffer M. Preeclampsia from a renal point of view: Insides into disease models, biomarkers and therapy // *World Journal of Nephrology*. — 2014. — Vol. 3(4). — С. 169-81.
7. Waring W.S., Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury // *Clin. Toxicol.* — 2011. — Vol. 49(8). — P. 720-728.
8. Таран О.І. Скринінг деяких захворювань нирок // *Новости медицины и фармации*. — 2016. — № 7(580). — С. 29-32.
9. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
10. Oya Demirci, Pınar Kumru, Arzu Arınkan et al. Spot Protein/Creatinine Ratio in Preeclampsia as an Alternative for 24-Hour Urine Protein // *Balkan Med J.* — 2015. — Vol. 32. — P. 51-5.
11. Inder Pal Kaur, Ashish Shukla, Sukanya Gangopadhyay et al. Levels of microalbuminuria in prediction of pre eclampsia: A hospital based study // *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*. — 2016. — Vol. 3(4). — P. 354-356.
12. Hilde R.H. de Geus, Michiel G. Betjes and Jan Bakker. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges // *Clin. Kidney J.* — 2012. — Vol. 5(2). — P. 102-108.
13. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL — маркеры преclinical ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек // *Лабораторная служба*. — 2015. — № 2. — P. 38-43.
14. Padma Y., Aparna V.B., Kalpana B. et al. Renal markers in normal and hypertensive disorders of pregnancy in Indian women: a pilot study // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. — 2013. — Vol. 2(4). — P. 514-520.
15. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150(9). — P. 604-12.
16. Apeksha Niraula, Madhab Lamsal, Nirmal Baral et al. Cystatin-C as a Marker for Renal Impairment in Preeclampsia // *Journal of Biomarkers*. — 2017, Article ID 7406959, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2017/7406959>.
17. Gong S., Cai Y., Su G. Value of serum cystatin C level in assessing renal damage in preeclamptic patients // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 2013. — Vol. 33(9) — P. 1386-1389.
18. Dhokikar Gajanan Digambarao et al. Cystatin C in preeclampsia: A case control study // *International Journal of Current Research*. — 2015. — Vol. 7. — P. 18226-18230.
19. Трифонова А.Н., Островский О.В., Воровский В.Е., Карева А.А. Аналитические и клинические аспекты определения цистатина С в моче беременных // *Вестник ВолГМУ*. — 2016. — № 4(60). — С. 121-123.
20. Petermann A., Floege J. Podocyte damage resulting in podocyturia: a potential diagnostic marker to assess glomerular disease activity // *Nephron. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 106(2). — P. 61-66.
21. Penning M.E., Bloemenkamp K.W., van der Zon T., Zandbergen M. et al. Association of preeclampsia with podocyte turnover // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2014. — Vol. 9(8). — P. 1377-85.
22. Aita K., Etoh M., Hamada H. et al. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia // *Nephron. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 112(2). — P. 65-70.
23. Jim B., Jean-Louis P., Qipo A. et al. Podocyturia as a diagnostic marker for preeclampsia amongst high-risk pregnant patients // *J. Pregnancy*. — 2012. — Vol. 984. — P. 630.
24. Craici I.M., Wagner S.J., Bailey K.R., Fitz-Gibbon P.D., Wood-Wentz C.M., Turner S.T. et al. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study // *Hypertension*. — 2013. — Vol. 61(6). — P. 1289-96.
25. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2008. — Vol. 68. — P. 89-94.
26. Grigorios Karampas, Makarios Eleftheriades, Konstantinos Panoulis et al. Maternal serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in pregnancies with preeclampsia and those with a small for gestational age neonate: a longitudinal study // *Prenatal Diagnosis*. — 2014. — Vol. 34. — P. 726-733.
27. D'Anna R., Baviera G., Giordano D. et al. First trimester serum PAPP-A and NGAL in the prediction of late-onset preeclampsia // *Prenat. Diagn.* — 2009. — Vol. 29. — P. 1066-1068.
28. D'Anna R., Baviera G., Giordano D. et al. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2008. — Vol. 87. — P. 1370-1373.

29. D'Anna R., Baviera G., Giordano D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum evaluation through normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2010. — Vol. 89. — P. 275-278.

30. Sun Min Kim, Joong Shin Park, Errol R. Norwitz et al. Circulating Levels of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Correlate With the Presence and Severity of Preeclampsia // *Reproductive Sciences.* — 2013. — Vol. 20(9). — P. 1083-1089.

31. Giuliana Simonazzi, Irene Capelli, Alessandra Curti et al. Serum and Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Monitoring in Normal Pregnancy Versus Pregnancies Complicated by Pre-eclampsia // *In vivo.* — 2015. — Vol. 29. — P. 117-122.

32. Дорофейков В.В., Керкешко Г.О. Перспективы лабораторной диагностики в акушерстве (по материалам 20-го Европейского конгресса по клинической химии и лабораторной медицине EuroMedLab 2013) // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2013. — № 4. — С. 116-119.

33. Kasper Pihl, Steen Sørensen, Finn Stener Jørgensen. P 35 First trimester maternal serum neutrophil gelatinase-associated

lipocalin (NGAL) in prediction of preeclampsia in nulliparous women // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* — 2017. — Vol. 9. — P. 52-53.

34. Nilgün Tekkeşin, Asena Ayar. Maternal urinary NGAL levels for diagnosis of preeclampsia in pregnant woman: a potential diagnostic biomarker // *Nobel Med.* — 2015. — Vol. 11(3). — P. 37-41.

35. Ødum L., Andersen A.S., Hviid T.V. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) excretion increases in normal pregnancy but not in preeclampsia // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2014. — Vol. 52(2). — P. 221-5.

36. Ichimura T., Asseldonk E.J., Humphreys B.D. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 118. — P. 1657-1668.

37. Yuping Wang, Yang Gu, Susan Loyd, Xiuyue Jia and Lynn J. Groome. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women with preeclampsia // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2015. — Vol. 309. — P. 1009-1017.

Отримано 06.02.2018 ■

Артемченко В.В., Берлинская Л.И.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Актуальность использования современных почечных биомаркеров для скрининга раннего развития преэклампсии

Резюме. Преэклампсия — уникальное для человеческой беременности мультисистемное расстройство, развивающееся у женщин во второй половине беременности, которое характеризуется наличием артериальной гипертензии и протеинурии с манифестацией гетерогенных расстройств и неблагоприятным влиянием на состояние матери и плода. Она занимает одну из лидирующих позиций материнской и неонатальной заболеваемости и смертности во всем мире. В статье приведен обзор данных современных почечных биомаркеров с учетом патогене-

тического повреждения почек при преэклампсии. Представлена характеристика маркеров, применяемых в лабораторной диагностике и исследуемых в экспериментах, с указанием механизма и сроков изменения их уровней при повреждении различных сегментов нефрона, взаимосвязи с тяжестью поражения почек, перспектив использования в клинической практике в каждом триместре беременности.

Ключевые слова: преэклампсия; скрининг; почечные биомаркеры; беременность

V.V. Artyomenko, L.I. Berlinska

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Relevance of the modern renal biomarkers use for the screening of early development of preeclampsia

Abstract. Pre-eclampsia is a unique multi-system disorder that occurs during the second half of pregnancy and is characterized by the arterial hypertension and proteinuria manifesting by heterogeneous disorders and adversely affecting the condition of the mother and the fetus. It has one of the leading positions in maternal and neonatal morbidity and mortality in the world. The article overviews the data on modern renal biomarkers taking into account pathogenetic kidney damage during pre-

eclampsia. Characteristic of proposed markers used in laboratory diagnosis and researched in experiments is provided, indicating the mechanism and timing of changes of their levels in case of damage to various segments of the nephron, the correlation between the severity of kidney damage, the prospects for being used in clinical practice in each trimester of pregnancy.

Keywords: pre-eclampsia; screening; renal biomarkers; pregnancy

Головач И.Ю.¹, Яременко О.Б.², Стельмащук В.П.¹, Матийко В.Н.¹, Чипко Т.М.¹,
Корочев А.В.¹, Михальченко Е.М.¹, Михальская Л.В.¹

¹Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Клинический случай успешного лечения синдрома Гудпасчера ритуксимабом

Резюме. Описан клинический случай успешного применения ритуксимаба у пациента с тяжелым течением синдрома Гудпасчера. Пациент поступил в клинику в крайне тяжелом состоянии с явлениями выраженной дыхательной и почечной недостаточности, что требовало постоянной респираторной поддержки и проведения гемодиализа. Диагноз синдрома Гудпасчера был выставлен на основании изолированного поражения легких и почек по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита и геморрагического альвеолита, высоких титров антител к базальной мембране гломерулярного аппарата (дважды), отсутствия повышения титров других антител, специфичных для системных заболеваний соединительной ткани и системных васкулитов. Пациенту была проведена синхронная пульс-терапия с последовательным применением каскадной плазмофильтрации, циклофосфана и метилпреднизолона без существенного улучшения. Обоснованием для применения ритуксимаба при синдроме Гудпасчера явились данные литературы, описание клинических случаев, а также повышение у пациента уровня CD19+ более чем вдвое, высокий уровень антител к базальной мембране гломерулярного аппарата, анемический синдром и тромбоцитопения, а также неэффективность предыдущей иммуносупрессивной терапии. Терапия ритуксимабом была проведена в дозе 1000 мг дважды с перерывом в 14 дней. Отмечено существенное улучшение клинического состояния больного, возобновилась способность к спонтанному дыханию, отсутствие одышки в покое и при физической нагрузке, отсутствие кровохарканья, нормализация показателей тромбоцитов и гемоглобина, улучшение картины компьютерной томограммы легких, а также повторный анализ крови на антитела к базальным мембранам гломерулярного аппарата зафиксировал их отсутствие. Терапия ритуксимабом, проведенная в первый месяц от момента постановки диагноза синдрома Гудпасчера, способствовала позитивному перелому в течении болезни, практически полной реверсии поражения легких, ликвидации жизнеугрожающей цитопении и, в конечном итоге, сохранению жизни пациента. Как и в ряде других клинических наблюдений, лечение ритуксимабом оказалось неэффективным в плане восстановления функции почек.

Ключевые слова: синдром Гудпасчера; дыхательная недостаточность; почечная недостаточность; лечение; ритуксимаб; клинический случай

В 1919 году во время эпидемии гриппа американский врач и патофизиолог Эрнест Уильям Гудпасчер (Goodpasture E.W.) описал сочетание тяжелого поражения легких (геморрагического альвеолита) и быстро прогрессирующего гломерулонефрита у пациента 18 лет [10]. Спустя 39 лет, в 1958 году, по предложению M. Stanton и J. Tange, описавших уже 7 подобных случаев, данное заболевание было на-

звано синдромом Гудпасчера. Это системный капиллярит с преимущественным поражением альвеол легких и базальных мембран гломерулярного аппарата почек по типу геморрагических пневмонитов и гломерулонефрита [2]. Особенностью этого синдрома считают наличие антител к компонентам базальной мембраны альвеол и почечных клубочков (анти-БМК-антител; anti-glomerular basement

membrane — anti-GBM), обуславливающих их одновременное поражение [11]. В 1950-х годах С.А. Krakower и S.A. Greenspon [15] идентифицировали базальную мембрану альвеол и почечных клубочков (GBM) как антиген. Анти-GBM-антитела направлены против неколлагенового (NC-1) домена α -3 цепи коллагена IV типа, который в наиболее высокой концентрации находится в базальных мембранах почечных и легочных капилляров [9]. Преимущественное вовлечение в иммунопатологический процесс именно альвеолярной и гломерулярной мембраны объясняется, с одной стороны, максимальной степенью представления в них α -3 цепей коллагена, с другой — наибольшей структурной доступностью для фиксации циркулирующих антител [7, 11].

Некоторые исследователи расширяют понятие синдрома Гудпасчера, по существу отождествляя его с легочно-почечным синдромом, который наблюдают не только при гиперпродукции анти-GBM-антител, но и при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах, а также при тромботических микроангиопатиях и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [8]. Ряд нефрологов объединяют сочетание циркулирующих анти-GBM-антител, поражения почек и легких в понятие «болезнь Гудпасчера», а при отсутствии циркулирующих антител — в «синдром Гудпасчера» [1]. Однако в материалах Международной согласительной конференции по номенклатуре васкулитов в Chapel Hill (2012) термин «болезнь Гудпасчера» не упоминается вообще, а под синдромом Гудпасчера (отмечая, что этот эпоним использовался в прошлом) понимают комбинированное поражение легких и почек при болезни анти-GBM-антител [14]. Именно последний термин — anti-GBM disease — участники консенсуса подают в номенклатуре и считают предпочтительным: таким, который охватывает связанные с осаждением анти-GBM-антител повреждения либо гломерулярных капилляров, либо легочных капилляров, либо и того, и другого вместе. При этом авторы отмечают неточность названия anti-GBM disease, поскольку анти-GBM-антитела реагируют не только с базальной мембраной почечных клубочков, но также и с базальными мембранами альвеолярных капилляров, но все же предлагают его сохранить, отдавая дань сложившейся терминологической традиции.

Синдром Гудпасчера является редким заболеванием: 0,5–1 случай на 1 млн в год. Пик заболеваемости приходится на возраст до 30 и после 60 лет, несколько чаще болеют мужчины. Без своевременной диагностики и лечения заболевание может привести к массивному легочному кровотечению, острой почечной недостаточности и даже к смерти [2, 11]. Ранее синдром Гудпасчера считался смертельным заболеванием [22], внедрение агрессивной иммуносупрессивной терапии в сочетании с плазмаферезом, применение хронического гемодиализа по-

высили уровень годичной выживаемости до 86,9 % [13], 5-летней — до 80 % [22].

Наиболее частое клиническое проявление синдрома Гудпасчера — быстро прогрессирующий гломерулонефрит с неуклонным снижением почечных функций вплоть до развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности, с гематурией и протеинурией разной степени выраженности (протеинурия нефротического уровня встречается редко). Морфологически при световой микроскопии визуализируют появление полулуний в более 50 % клубочков, фибрина в мочевом пространстве; часто встречаются разрывы базальной мембраны боуменовской капсулы и выход клеток и фибрина из полулуний в окружающий интерстиций. Поражение легких клинически проявляется либо кровохарканьем, либо кровотечениями, которые наиболее часто и определяют прогноз заболевания. Морфологически изменения описывают как некротизирующий геморрагический интерстициальный пульмонит с острыми очаговыми некрозами альвеолярных стенок и с внутриальвеолярными кровоизлияниями, фиброзированием перегородок, гипертрофией выстилающих септы клеток и организацией крови в пределах альвеолярных пространств [1, 6].

Анализ групп больных с синдромом Гудпасчера с различной степенью выраженности почечной недостаточности позволил обозначить факторы, которые определяют неблагоприятный почечный прогноз: уровень креатинина в сыворотке крови более 600 мкмоль/л, олигоанурия, ранняя потребность в диализе, отсутствие нормальных клубочков в биоптате и высокий процент полулуний, циркуляция антител к GBM [16, 18].

Цель данного клинического отчета — описать и обсудить случай быстро прогрессирующего поражения почек и легких у молодого пациента с выявленными антителами к базальной мембране клубочков (анти-GBM-антител), успешно леченого ритуксимабом.

Пациент К., 1991 года рождения, житель Винницкой области, поступил в клиническую больницу «Феофания» ГУД 28.07.2017 года в крайне тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью на фоне субтотального поражения легких, анурией и острой почечной недостаточностью.

Из анамнеза известно, что в период с 22.06 по 29.06.2017 отмечалось значительное переохлаждение с эпизодом озноба, в дальнейшем повышения температуры не было. С 30.06.2017 беспокоил кашель; лечился самостоятельно отхаркивающими препаратами. В этот период отмечался эпизод злоупотребления спиртными напитками в течение недели. Приблизительно 17.07.2017 появилось кровохарканье (неинтенсивное, 1 плевок бурого цвета). С этими симптомами (кашель и кровохарканье) обратился в центральную районную больницу, где после проведения рентгенографии органов грудной клетки была заподозрена полисегментарная

пневмония, назначена антибактериальная терапия. Однако состояние больного прогрессивно ухудшалось — нарастали слабость и одышка, появилось более обильное кровохарканье, рентгенологически расширялись границы поражения легочной ткани. Через 3 дня после начала антибактериальной терапии пациент отметил эпизод ночной гематурии со снижением уровня гемоглобина до 70 г/л. Еще через 3 дня развилась анурия.

24.07 пациент доставлен в Винницкую областную клиническую больницу (ОКБ), где консилиум врачей на основании клинических данных впервые заподозрил синдром Гудпасчера. С этого момента течение болезни становится критически быстро прогрессирующим.

При поступлении в Винницкую ОКБ у пациента К. наблюдались следующие лабораторные показатели: гемоглобин — 70 г/л, эритроциты — $2,89 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $9,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 10 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 20 мм/ч. Общий белок — 61 г/л, мочевины — 8,0 ммоль/л, креатинин — 94 мкмоль/л, билирубин — 16,6 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 45 ед/л, аспартатаминотрансфераза — 38 ед/л. В общем анализе мочи: белок — 0,066 %, эритроциты — 20–30 в поле зрения (п/з), лейкоциты — 6–7 в п/з. Цитологическое исследование мокроты: в препарате эритроциты, альвеолоциты, фагоциты — до 15 в п/з, лейкоциты — 2–8 в п/з, лимфоциты — 0–1 в п/з. Прокальцитонин — 0,18 нг/мл (норма — до 0,5 нг/мл). Исключены туберкулез легких, ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, взяты анализы на антитела к базальным гломерулярным мембранам. В динамике у пациента прогрессировала дыхательная и почечная недостаточность, анемия (гемоглобин — 60 г/л), нарастали показатели креатинина (до 446 мкмоль/л, 576 мкмоль/л) и мочевины (12,1 ммоль/л, 18,7 ммоль/л). Проводилась инфузия свежесмороженной плазмы, отмытых эритроцитов, в связи с прогрессированием уремии проведено 3 сеанса гемодиализа. Нарастающая дыхательная недостаточность потребовала применения СРАР-терапии (Continuous Positive Airways Pressure). Во время пребывания в Винницкой ОКБ пациенту проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг — без существенного клинико-лабораторного эффекта. Для дальнейшего лечения больной реанимобилем на вентиляции в СРАР-режиме перевезен в клиническую больницу «Феодания» (г. Киев).

При поступлении состояние пациента крайне тяжелое. Объективно: астенического телосложения. В сознании, адекватен. Кожные покровы бледные, высыпаний на коже в данное время и в анамнезе нет. Слизистые оболочки чистые. Периферические лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены. Мышцы хорошо развиты, миалгий нет. Суставы внешне без патологических изменений. Пациент дышит через маску с кислородом, при ее снятии бы-

стро наступает чувство нехватки воздуха. SaO₂ (без маски) — 72 %. На дополнительной вентиляции в режиме СРАР и подаче 70% кислорода сатурация капиллярной крови 98 %. Незначительный цианоз губ. Экскурсия грудной клетки сохранена. Аускультативно: резко ослабленное везикулярное дыхание на всем протяжении с фокусами отсутствия дыхания, влажные хрипы не выслушиваются, на выдохе рассеянные сухие свистящие хрипы. Обильное кровохарканье. Сердечные тоны звучные, патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 88 уд/мин, при разговоре возрастает до 100 уд/мин. Артериальное давление — 130/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, принимает участие в акте дыхания. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Пальпируется нижний край селезенки. Отрезки кишечника без особенностей. Стул до 2 раз в день без патологических примесей. Анурия. Отеки на нижних конечностях отсутствуют.

Пациенту было проведено комплексное обследование для уточнения диагноза. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: размеры правой почки — 127 × 54 мм; левой — 140 × 58 мм, паренхима толщиной в правой почке 17 мм, в левой — 19 мм, дифференцированная, корковый слой диффузно повышенной эхогенности; небольшое количество свободной жидкости во фланках. Эхокардиография: без существенных изменений, фракция выброса — 60 %. Клапанный аппарат без изменений, локальных нарушений сократимости, признаков легочной гипертензии и наличия свободной жидкости в полости перикарда не выявлено. Допплеровское исследование сосудов верхних и нижних конечностей — без диагностически значимых симптомов. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки от 31.07: на аксиальных и коронарных КТ-срезах обоих легких субтотально, кроме самых крайних периферических отделов, определяется значительное снижение пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла» и альвеолярного компонента (диффузное альвеолярное кровоизлияние). Прходимость трахеобронхиального дерева не нарушена (рис. 1).

С целью дифференциальной диагностики были проведены следующие лабораторные и иммунологические исследования: антинуклеарные антитела IgG (ANA) — 0,24 (< 1,0 — негативный). Осмотическая резистентность эритроцитов: min — 0,50 % (норма — 0,48–0,46 %), max — 0,30 % (норма — 0,34–0,32 %). Протеиназа-3 (PR-3), антитела IgG < 0,2 (негативный при < 1,0). Миелопероксидаза (МРО), антитела IgG < 0,2 (негативный при < 1,0). G-6-FDG (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа) — 22 Ед/гр Hb (норма — 6,6–17,2).

Иммунограмма: лейкоциты — $18,9 \times 10^9$ /л, лимфоциты — $1,56 \times 10^9$ /л (8,3 %), Т-лимфоциты (CD3+) — $0,59 \times 10^9$ /л (38,1 %), Т-хелперы

(CD4+) — $0,33 \times 10^9/\text{л}$ (21,5 %), Т-супрессоры (CD8+) — $0,14 \times 10^9/\text{л}$ (9,2 %), НК-клетки (CD16+ и CD56+) — $0,13 \times 10^9/\text{л}$ (8,6 %), В-лимфоциты (CD19+) — $0,76 \times 10^9/\text{л}$ (48,8 %), циркулирующий иммунный комплекс (ЦИК) — 9 усл.ед., IgG — 6,36 г/л, IgM — 3,5 г/л, IgA — 1,42 г/л. Наблюдается лимфопения, снижение количества Т-лимфоцитов за счет CD8+, высокий уровень В-лимфоцитов (CD19+) — 48,8 % (норма — 5–17%; $0,07\text{--}0,37 \times 10^9/\text{л}$), снижение уровня IgG и повышение IgM, снижение комплементарной активности сыворотки крови (40 при норме 54,9–67,5).

Повторно взяты анализы на антитела к базальной мембране гломерулярного аппарата.

В общем анализе крови наблюдалась тяжелая анемия (колебания гемоглобина от 65 до 80 г/л), несмотря на отсутствие видимых источников кровотечения, скудное кровохарканье и проведение постоянных гемотрансфузий. Анемическая панель лабораторных исследований: фолиевая кислота — 1,4 ng/mL (3,1–20,5 ng/mL), витамин B₁₂ —

302,0 pg/mL (187,0–883,0 pg/mL), ферритин > 1500 ng/mL (28,0–365,0 ng/mL), сывороточное железо — 14,2 мкмоль/л, эритропоэтин — 192,0 mIU/mL (5,4–31,0 mIU/mL). Прямая и непрямая реакции Кумбса — отрицательные.

Наблюдалась анурия без позитивных сдвигов, проводилась заместительная почечная терапия — интермиттирующие гемодиализы на аппарате АК 95, а позднее непрерывная (48 часов подряд) заместительная почечная терапия на аппарате Prizmaflex: уровень мочевины — 28 ммоль/л, креатинин — 566 мкмоль/л, калий — 4,7 ммоль/л, натрий — 132 ммоль/л. Общий белок — 43 г/л; альбумин — 29 г/л; билирубин общий — 17,7 мкмоль/л, глюкоза — 7,0 ммоль/л. Проводилась также постоянная СРАР-терапия на аппарате DRAEGER. Состояние больного оставалось тяжелым вследствие почечной и дыхательной недостаточности, которые в динамике прогрессировали.

В ожидании результата анализа крови на антитела к базальной мембране почечных клубочков, по

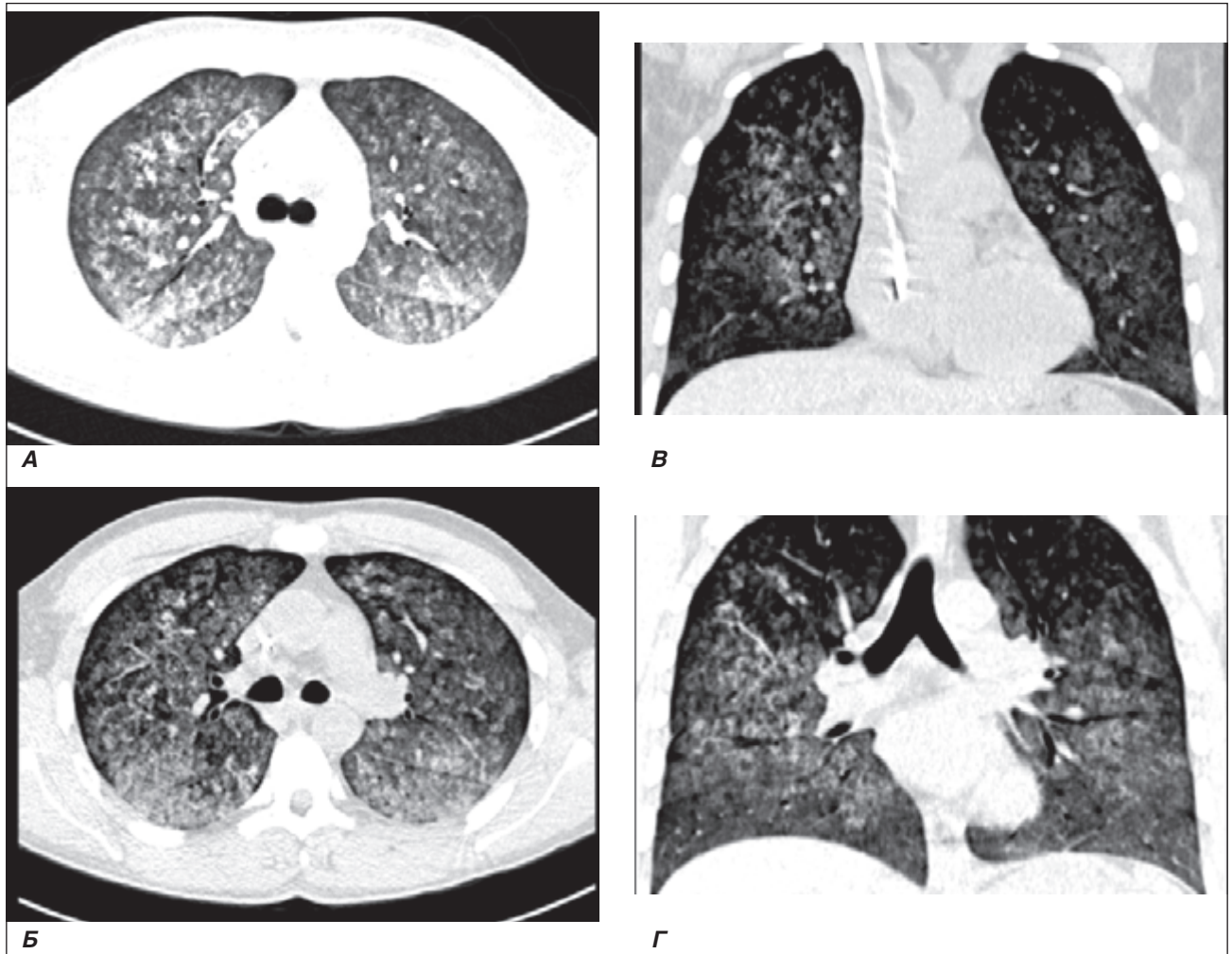


Рисунок 1. Данные МСКТ органов грудной клетки пациента К. от 31.07.2017 до начала иммуносупрессивной терапии. На аксиальных и корональных КТ-срезах обоих легких субтотально, кроме самых крайних периферических отделов, определяется значительное снижение пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла» и альвеолярного компонента (диффузное альвеолярное кровоизлияние). Пройодимость трахеобронхиального дерева не нарушена

результатам консультацій спеціалістів і консилиумов, з урахуванням поєднання легочної і ниркової патології, наявності кровохаркання, прогресуючого течения захворювання з розвитком дихальної і ниркової недостаточності, субтотального ураження легких, за даними МСКТ, відсутності інших системних проявів [12] пацієнту К. був виставлений попередній діагноз «синдром Гудпасчера».

Була назначена синхронна комбінована пульс-терапія: послідовні сеанси каскадної плазмафільтрації на апараті Spectra Optia з використанням каскадних плазмафільтрів Evaflex 2A20 (з обробкою за кожен сеанс по 1 ОЦП) через день № 3 з наступним введенням циклофосфану 800 мг і метилпреднізолону по 1000 мг в течение 3 днів по підшкірно-підшлунковою. Після закінчення пульс-терапії — перехід на пероральний прийом глюкокортикоїдів в дозі 32 мг, а пізніше 48 мг в день. Одночасно проводилась симптоматична терапія, лікування дихальної і ниркової недостаточності. За думкою багатьох дослідників, саме поєднання плазмаферезу, циклофосфаміду і глюкокортикоїдів з наступним переходом на алкілюючий імунодепресант вважається золотим стандартом лікування синдрому Гудпасчера [19, 26].

Після проведення синхронної комбінованої пульс-терапії стан хворого продовжував залишатися важким: збереглися симптоми дихальної і ниркової недостаточності без позитивної динаміки, кровохаркання, періодично з посиленням, наростає анемічний синдром, приєдналася тромбоцитопенія, потрібовавши неодноразових переливань тромбоцитарної маси, спостерігалася значительна гіпопротеїнемія.

06.08.2017 був отриманий перший аналіз антител IgG к базальній мембрані гломерулярного апарату (GBM) від 27.07.2017 — 4,2 АІ (негативний при < 1,0). Повторний аналіз (від 02.08.2017) продемонстрував більш високий показник — 5,2 АІ. Отримані імунологічні дані дозволили підтвердити діагноз синдрому Гудпасчера.

Таким чином, на основі ізоляції нетоксичного і неінфекційного ураження двох органів — легких і нирок за типом швидкопрогресуючого гематурічного гломерулонефриту і геморагічного альвеоліта, високих титрів антител к базальній мембрані гломерулярного апарату (два рази), відсутності підвищення титрів інших антител, специфічних для системних захворювань з'єднаної тканини і системних васкулітів, пацієнту був виставлений діагноз «синдром Гудпасчера, гострий течения, анти-GBM-позитивний, з ураженням легких (геморагічний альвеоліт, легочна недостаточність 3-й ст., корригована СРАР-терапією), нирок (швидкопрогресуючий гломерулонефрит, анурія з 27.07.2017, уремія, корригована пролонгованою замінювальною терапією на апараті Prizmaflex). Вторична анемія, тромбоцитопенія».

Основою на критично важкому стані пацієнта, критичної залежності від СРАР-терапії, критично низькому рівню тромбоцитів ($48 \times 10^9/\text{л}$), важкої анемії (гемоглобін — 64 г/л), вираженої гіпопротеїнемії (загальний білок — 46,8 г/л), було прийнято рішення удержатися від проведення біопсії нирок і легких.

Пацієнту, безумовно, була показана терапія циклофосфамідом або азатиоприном разом з глюкокортикоїдною терапією, однак її проведення можливо тільки після досягнення рівня тромбоцитів вище $100 \times 10^9/\text{л}$. Тому консилиум прийняв рішення на фоні продовжуваної реанімаційної життєпідтримуючої терапії повернутися к імуносупресивній терапії: провести пульс-терапію метилпреднізолоном по 1000 мг 5 днів по підшкірно-підшлунковою з переходом на пероральну дозу 64 мг/сутки. Ввиду неможливості продовження лікування циклофосфамідом через цитопенію в якості імуносупресорного агента було вирішено використовувати ритуксимаб, який довів свою ефективність при АНЦА-асоційованих системних васкулітах [24] і волчаночному нефриті [4, 17]. Обґрунтуванням для застосування ритуксимаба при синдромі Гудпасчера стали дані літератури, описання клінічних випадків [3, 19, 27], а також підвищення у пацієнта К. рівня CD19+ більше ніж вдвічі, високий рівень антител к базальній мембрані гломерулярного апарату (анти-GBM-антител), неефективність попередньої імуносупресивної терапії.

В 2002 році К. Arzoо et al. [5] повідомили про використання ритуксимаба для лікування пацієнта з рецидивуючим синдромом Гудпасчера, до якого спочатку проводили традиційне лікування циклофосфамідом. Пацієнт отримав шість щодільних доз ритуксимаба з вираженим покращенням симптомів і зникненням GBM-антител в крові. Повідомлялося також, що у пацієнта збереглася ремісія через 10 місяців після лікування. Е. Wechsler et al. (2008) [28] повідомили про застосування ритуксимаба для лікування пацієнта з позитивним GBM-статусом і ВІЧ-інфікуванням, який відновив ниркову функцію з зникненням антител проти GBM після лікування глюкокортикоїдами, мікофенолатом мофетилом і ритуксимабом. Y. Shah et al. (2012) [23] повідомили про три випадки, коли ритуксимаб застосовувався для лікування синдрому Гудпасчера. В описаних випадках у двох з трьох пацієнтів відзначено сприятливий результат ниркової недостаточності, і у всіх трьох пацієнтів після лікування не виявлялися патологічні рівні GBM-антител. В одному випадку пацієнт спочатку мав важку ниркову недостаточність і потребував діалізу; спочатку йому проводилося лікування однією дозою циклофосфаміду, а потім він був переключений на ритуксимаб через цитопенію. Хоча рівні GBM-антител зникли, пацієнт залишався діалізованим. Ще в одному

недавнем исследовании сообщалось о пациенте с анти-GBM-болезнью, у которого развилась тромбоцитопеническая пурпура на стандартной схеме тройной терапии. Когда пациент был переведен с циклофосфида на ритуксимаб, его клиническое состояние существенно улучшилось, уровни анти-GBM-антител не определялись, хотя пациент так и не восстановил почечную функцию [25].

Наибольший опыт применения ритуксимаба — у 8 пациентов (2 мужчин, 6 женщин, средний возраст — $26,0 \pm 13,1$ года) описан в работе М. Touzot et al. (2015) [27]. Все пациенты исходно получали иммуносупрессивное лечение циклофосфамидом, глюкокортикоидами и плазмаферезом. Терапия ритуксимабом была начата в течение 2 месяцев после постановки диагноза. Все пациенты, кроме одного, получили 4 еженедельные дозы ритуксимаба 375 мг. Полная ремиссия наблюдалась у 7 из 8 пациентов, в основном через 3 месяца после терапии ритуксимабом. После наблюдения за пациентами в течение 25,6 месяца (диапазон 4–93 мес.) выживаемость пациентов составила 100 %, однако применение ритуксимаба не улучшило скорость клубочковой фильтрации. Антитела против GBM оставались неопределяемыми у всех пациентов в течение всего периода наблюдения.

Пациенту К. была проведена инфузия ритуксимаба по 1000 мг дважды с 2-недельным перерывом

между введениями (15.08 и 01.09.2017) на фоне продолжающейся терапии пероральными глюкокортикоидами. Было отмечено существенное улучшение как клинического состояния пациента, так и лабораторных показателей. У пациента остановилось кровохарканье, возобновилась способность к спонтанному дыханию (пациент был отключен от СРАР-терапии на 5-й день после первой инфузии ритуксимаба), в том числе при обычных физических нагрузках, исчезла одышка в покое и при физической нагрузке, при аускультации легких — отсутствие патологических звуковых феноменов. Нормализовался уровень тромбоцитов, возросли количество эритроцитов и уровень гемоглобина, повторный анализ крови на антитела к GBM (от 30.08.2017) зафиксировал их отсутствие. Так, в общем анализе крови от 01.09.2017: эритроциты — $2,69 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 92 г/л, лейкоциты — $8,9 \times 10^9/л$, тромбоциты — $141 \times 10^9/л$, СОЭ — 3 мм/ч. В иммунограмме также произошли позитивные сдвиги: лейкоциты — $14,2 \times 10^9/л$, лимфоциты — $1,16 \times 10^9/л$ (8,2 %), Т-лимфоциты (CD3+) — $1,07 \times 10^9/л$ (92,1 %), Т-хелперы (CD4+) — $0,74 \times 10^9/л$ (63,5 %), Т-супрессоры (CD8+) — $0,33 \times 10^9/л$ (28,8 %), соотношение Тх/Тс — 2,2, В-лимфоциты (CD19+) — $0,002 \times 10^9/л$ (0,2 %), ЦИК — 27 усл.ед., IgG — 6,75 г/л, IgM — 1,02 г/л, IgA — 0,76 г/л. Выраженное снижение количества В-лимфоцитов (CD19+)

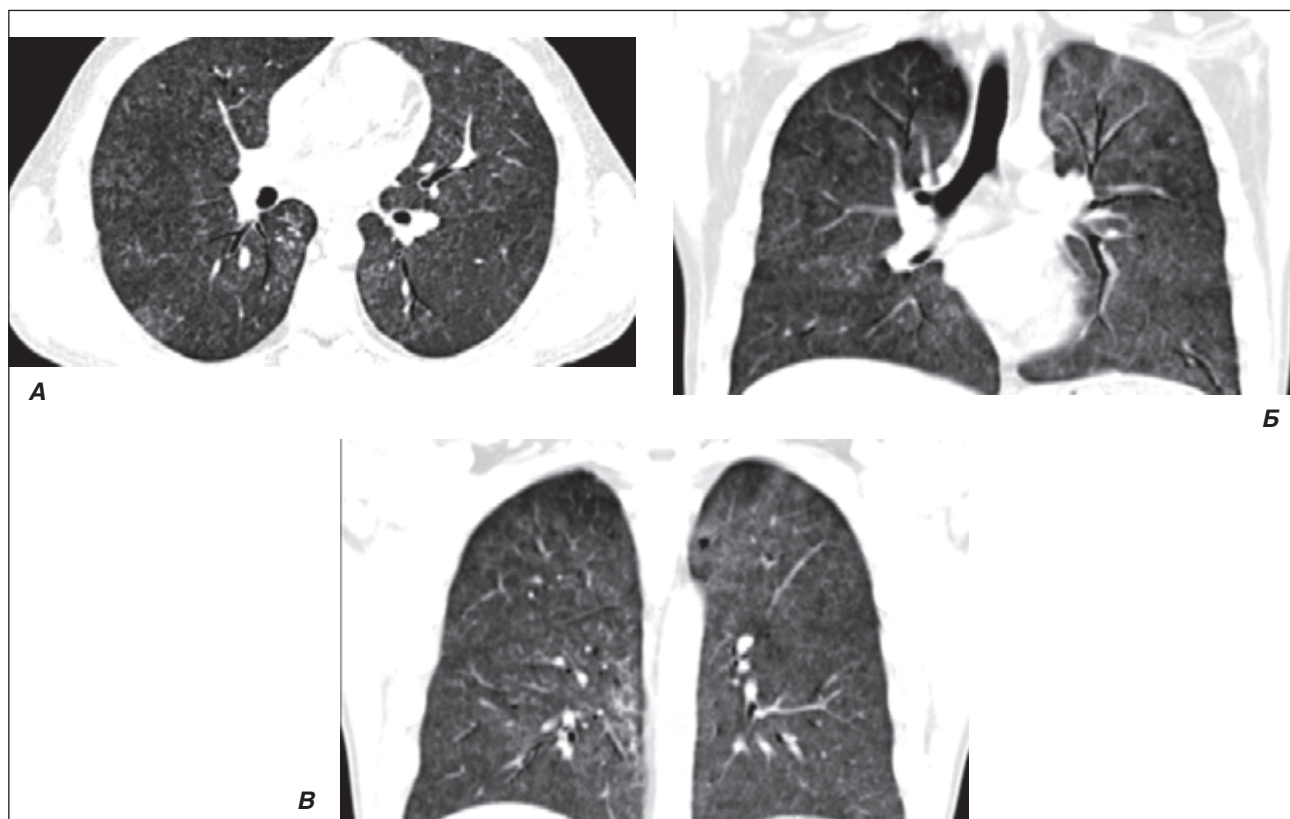


Рисунок 2. Данные МСКТ органов грудной клетки пациента К. от 23.08.2017 после проведения первой инфузии ритуксимаба. Отмечается уменьшение альвеолярного компонента и появление уплотнения междолевых перегородок, которые формируют участки неравномерного фиброза легких. В динамике значительное улучшение КТ-картины

практически до нуля в совокупности с исчезновением анти-GBM-антител уже через 2 недели после первой инфузии ритуксимаба отражает быстро наступивший В-клеточно-деплеционный эффект препарата, сыгравший ключевую роль в радикальном изменении клинической ситуации. При контрольном проведении МСКТ органов грудной клетки наблюдалась разительная позитивная динамика инфильтративных изменений, симптом «матового стекла» значительно регрессировал: отмечалось уменьшение альвеолярного компонента и появление уплотнения междолевых перегородок, что формируют участки неравномерного фиброза легких (рис. 2). Однако функция почек не была восстановлена, пациент продолжал проходить сеансы гемодиализа. Была сформирована артериовенозная фистула, пациент подготовлен для прохождения программного гемодиализа по месту жительства.

Пациент К. был выписан из стационара клинической больницы «Феофания» ГУД 14.09.2017 в стабильном состоянии, без признаков дыхательной недостаточности, с необходимостью продолжения почечно-заместительной терапии. Пациент продолжал принимать метилпреднизолон 48 мг в день с постепенным снижением дозы, препараты кальция с витамином D₃, нефропротекторную терапию.

В настоящее время пациент продолжает почечно-заместительную терапию, рассматривается вопрос о трансплантации почки.

Данный клинический случай демонстрирует развитие быстро прогрессирующих поражений легких и почек, приведших к критическому состоянию пациента, острой дыхательной и почечной недостаточности в течение 10 дней от момента обращения за медицинской помощью. Необходимо отметить, что синдром Гудпасчера был заподозрен в самом начале заболевания, что потребовало обоснованного неотложного назначения активной терапии иммуносупрессантами. Согласно литературным данным [11], применение тройной терапии — плазмаферез, глюкокортикоиды и циклофосфамид — позволяет существенно улучшить прогноз при синдроме Гудпасчера. В данном случае эта терапия оказалась неэффективной, кроме того, развившаяся (вероятно, вследствие применения циклофосфамида) критичная тромбоцитопения сделала невозможным дальнейшее применение цитостатических иммуносупрессантов. В такой ситуации «терапией отчаяния» явилось применение off-label препарата ритуксимаб, способного оказывать радикальное воздействие на ключевые механизмы иммунопатогенеза — удалять активированные В-клетки, продуцирующие ответственные за почечно-легочные поражения анти-GBM-антитела. Терапия ритуксимабом, проведенная в первый месяц от момента постановки диагноза синдрома Гудпасчера, способствовала позитивному перелому в течении болезни, практически полной реверсии поражения легких, ликвидации жизнеугрожающей цитопении и, в ко-

нечном итоге, сохранению жизни пациента. Как и в ряде других клинических наблюдений [20, 21, 23, 25, 27], лечение ритуксимабом оказалось неэффективным в плане восстановления функции почек.

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

Благодарности. Авторский коллектив, врачи клинической больницы «Феофания» высказывают искренние слова благодарности врачам Винницкой ОКБ за проведенные лечебные и диагностические мероприятия, стабилизацию состояния пациента при подготовке к транспортировке, профессору Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова Н.А. Станиславчуку за точно высказанное предположение о синдроме Гудпасчера на ранней стадии болезни только по клиническим показателям (без иммунологического подтверждения), зам. главного врача клинической больницы «Феофания» А.Н. Строканю за «мозговой штурм» и анализ литературы по проблеме, зам. главного врача клинической больницы «Феофания» В.Ю. Сакуну за общее руководство коллективом и организацию медицинской помощи, профессору Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Д.Д. Иванову за подтверждение диагноза болезни Гудпасчера и определение тактики ведения, к.м.н. доценту С.А. Ротовой за консультативную помощь в подготовке пациента к плановому гемодиализу и определении объемов нефропротективной терапии, к.м.н., врачу отделения интерстициальных заболеваний легких Института пульмонологии и фтизиатрии им. Ф.Г. Яновского О.В. Шадринной за помощь в проведении дифференциальной диагностики и оценке степени поражения легких, всем врачам, которые присоединились к лечению пациента, к проведению консилиумов, за интеллектуальную помощь в постановке диагноза и выборе методов лечения. Благодаря совместному мультидисциплинарному подходу к ведению больного и всеобщей поддержке пациент жив, продолжает сеансы почечно-заместительной терапии по месту жительства.

Список литературы

1. Ардашев В., Потехин Н., Малышева С., Борисов А. Синдром Гудпасчера // *Врач.* — 2006. — № 6. — С. 8-11.
2. Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера // *Клин. фармакол. тер.* — 2012. — № 21(5). — С. 39-44.
3. Овсянников Д.Ю., Волков М.Ю., Гутинев Ш.А. с соавт. Синдром Гудпасчера в детском возрасте: обзор литературы и клиническое наблюдение // *Трудный пациент.* — 2015. — № 13(8-9). — С. 45-48.
4. Arce-Salinas C.A., Rodriguez-Garcia F., Gomez-Vargas J.I. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis // *Rheumatol. Int.* — 2012. — № 32. — P. 1245-1249. — doi: 10.1007/s00296-010-1755-0.

5. Arzoo K., Sadeghi S., Liebman H.A. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — № 61. — P. 922-924.
6. Chan A.L., Louie S., Leslie K.O. et al. Cutting edge issues in Goodpasture's disease // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2011. — № 41(2). — P. 151-162. — doi: 10.1007/s12016-010-8222-2.
7. Dammacco F., Battaglia S., Gesualdo L., Racanelli V. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature // *Autoimmun. Rev.* — 2013. — № 12(11). — P. 1101-1108. — doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.014.
8. Fernandes R., Freitas S., Cunha P., Alves G., Cotter J. Goodpasture's syndrome with absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies: a case report // *J. Med. Case Rep.* — 2016. — № 10. — P. 205. — doi: 10.1186/s13256-016-0984-6.
9. Fervenza F.C., Terreros D., Boudaud A. et al. Recurrent Goodpasture's disease due to a monoclonal IgA-kappa circulating antibody // *Am. J. Kidney Dis.* — 1999. — 34(3). — P. 549-555.
10. Goodpasture E.W. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of pneumonia // *Am. J. Med. Sci.* — 1919. — № 158. — P. 863-870. — doi: 10.1097/00000441-191911000-00012.
11. Greco A., Rizzo M.I., De Virgilio A. et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update // *Autoimmun. Rev.* — 2015. — № 14(3). — P. 246-253. — doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.006.
12. Hellmark T., Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM) // *J. Autoimmun.* — 2014. — № 48-49. — P. 108-112. — doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.024.
13. Huart A., Josse A-G., Chauveau D. et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis // *J. Autoimmun.* — 2016. — № 73. — P. 24-29. — doi: 10.1016/j.jaut.2016.05.015.
14. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // *Arthr. Rheum.* — 2013. — № 65. — P. 1-11. — doi: 10.1002/art.37715.
15. Krakower C.A., Greenspon S.A. Localization of the nephrotic agent within the isolated renal glomerulus // *AMA Arch. Pathol.* — 1952. — № 51. — P. 629-639.
16. Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J. et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — № 134. — P. 1033.
17. Lu T.Y., Ng K.P., Cambridge G. et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients // *Arthritis Rheum.* — 2009. — № 61. — P. 482-487. — doi: 10.1002/art.24341.
18. Merkel F., Pullig O., Marx M. et al. Course and prognosis of anti-basement membrane antibody (anti-GBM)-mediated disease: report of 35 cases // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1994. — № 9(4). — P. 372-376.
19. Narayanan M., Casimiro I., Pichler R. A unique way to treat Goodpasture's disease // *BMJ Case Report.* — 2014. — № 24. — 2014. — doi: 10.1136/bcr-2014-206220.
20. Sauter M., Schmid H., Anders H.J. et al. Loss of a renal graft due to recurrence of anti-GBM disease despite rituximab therapy // *Clin. Transplant.* — 2009. — № 23(1). — P. 132-136. — doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00912.x.
21. Schless B., Yildirim S., Beha D. et al. Rituximab in two cases of Goodpasture's syndrome // *NDT Plus.* — 2009. — № 2(3). — P. 225-227. — doi: 10.1093/ndtplus/sfp020.
22. Shah M.K., Huggins S.Y. Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome // *South. Med. J.* — 2002. — № 95. — P. 1411-1418.
23. Shah Y., Mohiuddin A., Sluman C. et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease // *QJM.* — 2012. — № 105. — P. 195-7. — doi: 10.1093/qjmed/hcr001.
24. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — № 363. — P. 221-32. — doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
25. Syeda U.A., Singer N.G., Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: a case-based review // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2013. — № 42. — P. 567-572. — doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.10.007.
26. Tanna A., Pusey C.D. B-cell-targeted therapy in adult Glomerulonephritis // *Expert Opin Biol. Ther.* — 2013. — № 13. — P. 1691-706. — doi: 10.1517/14712598.2013.851191.
27. Touzot M., Poisson J., Faucher S. et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients // *J. Autoimmun.* — 2015. — № 60. — P. 74-79. — doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.003.
28. Wechsler E., Yang T., Jordan S.C. et al. Anti-glomerular basement membrane disease in an HIV-infected patient // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* — 2008. — № 4. — P. 167-171. — doi: 10.1038/ncpneph0724.

Получено 15.02.2018 ■

Головач І.Ю.¹, Яременко О.Б.², Стельмашук В.П.¹, Матійко В.Н.¹, Чіпко Т.М.¹, Корочев О.В.¹, Михальченко О.М.¹, Михальська Л.В.¹

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Клінічний випадок успішного лікування синдрому Гудпасчера ритуксимабом

Резюме. Описаний клінічний випадок успішного застосування ритуксимабу у пацієнта з тяжким перебігом синдрому Гудпасчера. Пацієнт надійшов до клініки в українському стані з явищами вираженої дихальної і ниркової недостатності, що вимагали постійної респіраторної підтримки та проведення гемодіалізу. Діагноз синдрому Гудпасчера був виставлений на підставі ізольованого ура-

ження легень і нирок за типом швидкопрогресуючого гломерулонефриту і геморагічного альвеоліту, високих титрів антитіл до базальної мембрани гломерулярного апарату (двічі), відсутності підвищення титрів інших антитіл, специфічних для системних захворювань сполучної тканини і системних васкулітів. Пацієнту була проведена синхронна пульс-терапія з послідовним застосуванням каскадної

плазмофільтрації, циклофосфану та метилпреднізолону без істотного поліпшення. Обґрунтуванням для застосування ритуксимабу при синдромі Гудпасчера були дані літератури, опис клінічних випадків, а також підвищення у пацієнта рівня CD19+ більше ніж удвічі, високий рівень антитіл до базальної мембрани гломерулярного апарату, анемічний синдром і тромбоцитопенія, а також неефективність попередньої імуносупресивної терапії. Терапія ритуксимабом була проведена в дозі 1000 мг двічі з перервою в 14 днів. Відзначено істотне поліпшення клінічного стану хворого, відновилася здатність до спонтанного дихання, відсутність задишки в спокої і при фізичному навантаженні, відсутність кровохаркання, нормалізація показників тромбоцитів і гемоглобіну, поліпшення кар-

тини комп'ютерної томограми легень, а також повторний аналіз крові на антитіла до базальних мембран гломерулярного апарату зафіксував їх відсутність. Терапія ритуксимабом, що була проведена в перший місяць від моменту постановки діагнозу синдрому Гудпасчера, сприяла позитивному перелому в перебігу хвороби, практично повній реверсії ураження легень, ліквідації життєзагрозливої цитопенії і, відтак, збереженню життя пацієнта. Як і в низці інших клінічних спостережень, лікування ритуксимабом виявилось неефективним в плані відновлення функції нирок.

Ключові слова: синдром Гудпасчера; дихальна недостатність; ниркова недостатність; лікування; ритуксимаб; клінічний випадок

I.Yu. Golovach¹, O.B. Yaremenko², V.P. Stelmashchuk¹, V.N. Matijko¹, T.M. Chipko¹, A.V. Korochev¹, E.M. Mikhalchenko¹, L.V. Mikhalskaya¹

¹Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Clinical case of successful treatment of Goodpasture syndrome with rituximab

Abstract. A clinical case of the successful use of rituximab in a patient with severe course of Goodpasture syndrome is described. The patient was admitted to the hospital in extremely serious condition with the manifestations of respiratory and renal failure, which required constant respiratory support and hemodialysis. The diagnosis of Goodpasture syndrome was made on the ground of isolated lung and kidney damage as a type of rapidly progressing glomerulonephritis and hemorrhagic alveolitis, high titers of anti-glomerular basement membrane antibodies (twice), no increase in the level of other antibodies specific for systemic connective tissue diseases and systemic vasculitis. The patient underwent synchronous pulse therapy with sequential application of cascade plasma filtration, cyclophosphamide and methylprednisolone, without significant improvement. The rationale for the use of rituximab in Goodpasture syndrome was literature data, description of clinical cases, as well as a more than 2-fold increase in CD19+, a high level of anti-glomerular basement membrane antibodies, anemic syndrome and throm-

bocytopenia, as well as failure of previous immunosuppressive therapy. Therapy with rituximab was performed at a dose of 1000 mg twice with a break of 14 days. A significant improvement in the clinical condition of the patient was noted, as well as restoration of ability to spontaneously breathe, the absence of dyspnoea at rest and on exertion, the absence of hemoptysis, the normalization of platelet and hemoglobin indices, the improvement of lung picture on computed tomogram, and a repeated blood test for antibodies to the basal membranes of the glomerular apparatus indicated their absence. Rituximab therapy conducted in the first month after the diagnosis of Goodpasture syndrome contributed to a positive change in the course of the disease, almost complete reversal of lung damage, elimination of life-threatening cytopenia and, ultimately, saving of the patient's life. As in a number of other clinical observations, treatment with rituximab was ineffective in restoring kidney function.

Keywords: Goodpasture syndrome; respiratory failure; renal insufficiency; treatment; rituximab; clinical case

Коментар спеціаліста

*Бевзенко Т.Б.,**доктор медицинских наук, доцент кафедры нефрологии и ПЗТ НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина***Ранняя диагностика и применение ритуксимаба как залог успешного лечения синдрома Гудпасчера****(комментарий к статье Головач И.Ю. и соавт. «Клинический случай успешного лечения синдрома Гудпасчера ритуксимабом»)**

Болезнь против базальной мембраны гломерулярного клубочка (БМК, анти-БМК-болезнь) — орфанное аутоиммунное заболевание, которое обычно представляет собой быстро прогрессирующий гломерулонефрит, характеризующийся гломерулярными клеточными полумесяцами и линейными отложениями IgG вдоль БМК [2, 4]. Геморрагический пневмонит может возникать либо самостоятельно, либо вместе с поражением почек; последняя ситуация называется синдромом Гудпасчера и представлена в клиническом случае. В связи с редкостью патологии каждый случай синдрома Гудпасчера представляет большой теоретический и практический интерес.

При отсутствии лечения синдром Гудпасчера имеет неблагоприятный прогноз для жизни, также тяжесть прогноза определяет наличие поражения почек. Считается, что изначально наблюдаются высокий уровень креатинина в сыворотке крови (более 600 мкмоль/л), олигоанурия, ранняя потребность в диализе, отсутствие нормальных клубочков и высокий процент полулуний в биоптате почки, циркуляция антител к БМК в высоком титре [3]. Именно такие неблагоприятные факторы были выявлены у пациента, что определило тяжесть течения болезни и необходимость раннего начала почечно-заместительной терапии.

Важной детерминантой ответа на терапию и долгосрочного прогноза является ранняя диагностика. В описанном клиническом случае, несмотря на невозможность проведения нефробиопсии с учетом типичного быстро прогрессирующего течения, приведшего к почечно-заместительной терапии, диагноз был поставлен своевременно: заподозрен на самом раннем этапе и подтвержден иммуноло-

гическими данными в течение первого месяца заболевания. В представленном клиническом случае классическая терапия: глюкокортикоид, иммунодепрессант и плазмаферез — продемонстрировала слабую эффективность, отсутствие редукции клинических симптомов, а применение циклофосфамида привело к клинически значимой цитопении. Поэтому выбор препарата для дальнейшего лечения заболевания был сделан обоснованно и своевременно. Моноклональное химерное антитело к CD20-антигену (ритуксимаб) может представлять дополнительную и/или альтернативную терапию при индукционном лечении синдрома Гудпасчера. Поскольку заболевание является редким и во многих случаях молниеносным, данные о безопасности и эффективности альтернативных методов лечения являются эпизодическими и представлены главным образом в описании клинических случаев. Хотя болезнь против БМК считается прототипом опосредованного аутоантителами заболевания, изменения клеточного иммунитета также играют важную роль в его патогенезе. Так, ритуксимаб, нацеливаясь на В-клетки, продуцирующие антитела против БМК, приводит к длительному истощению В-лимфоцитов, деструкции их в периферической крови и уменьшению количества антител против БМК. Большинство описанных клинических случаев лечения анти-CD20 моноклональными антителами показывают полный ответ у пациентов с легочным кровотечением и слабую редукцию почечной недостаточности. В представленном клиническом варианте терапия ритуксимабом была связана с полным контролем дыхательной недостаточности без эволюции скорости клубочковой фильтрации и в конечном счете повлияла на выживаемость паци-

ента. Данное клиническое сообщение подтверждает возможность альтернативной терапии в случаях рефрактерной болезни или для пациентов с серьезными побочными эффектами циклофосфида, а также демонстрирует, что конкретно ритуксимаб может быть альтернативным терапевтическим вариантом для индукционного лечения, являясь адъювантом для ускорения клиренса антител против БМК [1, 5]. Несомненно, необходимы проспективные клинические исследования для дальнейшей оценки места ритуксимаба в терапевтической стратегии синдрома Гудпасчера.

Особенностями представленного клинического наблюдения можно считать следующее:

— очень быстрое и неуклонно прогрессирующее развитие заболевания;

— почти одновременное критическое поражение легких и почек, что сформировало полную типичную картину синдрома Гудпасчера и позволило врачам на раннем этапе заподозрить это заболевание;

— определение антител к базальным мембранам гломерулярных клубочков в высоком титре;

— неэффективность классической схемы лечения синдрома Гудпасчера — плазмаферез, иммуносупрессивная и глюкокортикоидная терапия;

— развитие цитопении как осложнения терапии циклофосфамидом, что создало сложности в выборе последующей иммуносупрессивной терапии;

— эффективность ритуксимаба в восстановлении дыхательной функции и отсутствие эффекта в плане восстановления почечной функции.

Несмотря на яркую клиническую картину болезни, установление диагноза синдрома Гудпасчера представляет значительные трудности. Тем ценнее клинический опыт специалистов, поставивших диагноз в первый месяц заболевания (со своевременным иммунологическим подтверждением), что позволило применить иммуносупрессивную терапию на ранней стадии заболевания, добиться реверсии поражения легких и сохранить жизнь пациенту.

Список литературы

1. Bandak G., Jones B.A., Li J. et al. Rituximab for the treatment of refractory simultaneous anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) and membranous nephropathy // *Clin. Kidney J.* — 2014. — № 7(1). — P. 53-56. — doi: 10.1093/ckj/sft152.

2. Kluth D.C., Rees A.J. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease // *JASN.* — 1999. — № 10(11). — P. 2446-2453.

3. Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J. et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — № 134. — 1033.

4. McAdoo S.P., Pusey Ch.D. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2017. — № 12(7). — P. 1162-1172. — doi: 10.2215/CJN.01380217.

5. Narayanan M., Casimiro I., Pichler R. A unique way to treat Goodpasture's disease // *BMJ Case Report.* — 2014. — № 24. — 2014. — doi: 10.1136/bcr-2014-206220.

Получено 05.03.2018 ■



Пам'ятка пацієнту

Як визначити та що робити, якщо у дитини підвищений артеріальний тиск?

Якщо ваша дитина часто скаржитися на головний біль, або віком понад 3 роки, або у неї наявна гіпертензія, якнайчастіше вимірюйте артеріальний тиск у педіатра або сімейного лікаря спеціальним дитячим пристроєм для вимірювання артеріального тиску.

Якщо у вашої дитини підтверджене підвищення артеріального тиску

А. Зверніться до педіатра, сімейного лікаря або дитячого кардіолога.

Б. Проведіть наступні дослідження:

- біохімічний аналіз крові (натрій, калій, хлор, глюкоза, холестерин і креатинін);
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- ультразвукову діагностику нирок;
- ехокардіографію;
- співвідношення альбуміну/креатиніну в першій ранковій сечі.

В. Ваш лікар може порадити дитині:

- дієтичний режим;
- збільшення фізичних навантажень;
- за необхідності — антигіпертензивні препарати, що відносяться до груп інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів до ангіотензину, блокаторів кальцієвих каналів або діуретиків.

Візьміть до уваги:

- підвищений артеріальний тиск не завжди у дітей характеризується наявністю головного болю або інших специфічних скарг. При підвищеному артеріальному тиску дитині може бути властива стомлюваність, роздратованість, сонливість, відставання в рості;

- призначення лікаря слід виконувати ретельно для запобігання подальшим ускладненням здоров'я дитини.

Підготував проф. Д.Д. Іванов ■

Рецензія на монографію О.Л. Сіделковського «Врачебные ошибки и врачебные девиации»

Цілителство як лікування зародилося та почало формуватися, розвиватися, вдосконалюватися від джерел існування Homo sapiens. Як і всі творіння людини, методи, засоби цілителства не виправдовували сподівань, натомість супроводжувалися ускладненнями, нерідко призводячи до погіршення стану хворого, смерті. Це вважалося і вважається наслідком помилок у лікуванні. І тому медична література з античних часів не могла оминати висвітлення цієї проблеми.

Із розвитком і прогресом медицини та фармації, винайденням різних методів лікування (фізичних, кліматичних та інших) відкрилися більш можливі підвищення рівня оздоровлення, але водно-

час збільшилася частота наслідків помилкового лікування.

У вступній частині монографії автор ставить актуальне питання, чи завжди так зване помилково призначене лікування є суб'єктивною помилкою лікаря, чи є інші причини, за які він не відповідає. У таких випадках пропонується іменувати таку подію девіацією (етимологія подана у другому розділі).

Вивчення причин помилок у лікуванні набуває дедалі більшої актуальності у зв'язку з поширенням та ускладненням методів лікування, реформуванням системи охорони здоров'я.

Перший розділ монографії — «Исторический экскурс в проблему: из глубины веков до наших



дней». У ньому наголошується на необхідності продовження вивчення проблеми помилок у медицині. Опрацьовано широке поле літератури.

У другому розділі подана дефініція понять «лікарська помилка» та «лікарська девіація». Розглядаються та оцінюються різні тлумачення першого поняття і пропонується зручний (авторський) варіант визначення терміна «лікарська девіація». Бажано більш чітко, на прикладах, вказати критерії лікарських помилок і девіацій та їх категорій. Щодо правової відповідальності, то у зв'язку з тим, що медична практика постійно змінюється (розвивається), внести в її рамки абсолютний закон дуже складно, вважає автор.

Наводяться численні приклади з практики, літературних джерел, але зробити остаточний висновок щодо показників ступенів категорійності помилок, девіацій, юридичної відповідальності за них читачеві нелегко. Виявляється (наведено приклад), що історія може завершуватися прощенням з боку родичів або опікунів потерпілого.

Розділ займає 16 сторінок машинописного тексту, із них на 6 сторінках приклади і підтвердження думок автора з опублікованих мемуарів, художньої літератури, що полегшує сприйняття матеріалу і надає йому емоційної привабливості.

Четвертий розділ має назву «Ятрогении как форма врачебных девиаций». Автор вважає, що ятрогенії виникають внаслідок привнесення діагнозу лікаря, розмов медичного персоналу в присутності хворого.

У п'ятому розділі («Врачебная тайна. Защита персональных данных») порушення лікарської таємниці розглядається як лікарська девіація. Дуже вдалий вислів автора: «Врач должен смотреть на пациента его же глазами». Недотримання лікарської таємниці не можна віднести до лікарських помилок, за її розголошення чекає покарання згідно із ст. 33 Конституції України та ст. 286 Цивільного кодексу України.

За певних суспільно зумовлених обставин виникає обґрунтована потреба розголошення медичної лікарської таємниці й без відома хворого.

У шостому розділі («Медицинская этика и деонтология: современный дискурс») автор цілком слушно підкреслює, що парадигма ставлення лікаря до пацієнта, суспільства до лікаря і всієї системи охорони здоров'я стала сьогодні одним із важливих показників ступеня прогресивності та гуманності суспільного ладу.

У сьомому розділі («Юридическая ответственность медицинских работников») викладено відповідальність медиків згідно із законодавством. Як приклад наведено 18 правопорушень, із відповідною мірою покарання.

Проведене автором порівняння відповідальності медичних працівників в Україні та одинадцяти країнах світу показало взаємовідповідність покарань за злочини. З усіх наукових галузей найближчою до людини є медицина, і тому проблеми, пов'язані з медициною, ніколи не втрачатимуть своєї актуальності, особливо, коли відбувається прогрес теоретичних наук, з'являються винаходи, які матимуть велике значення для діагностики та лікування.

Одночасно буде зростати небезпека ускладнень при застосуванні винаходів, особливо у сфері лікування. Тому проблеми, споріднені із тими, що порушені в монографії Сіделковського О.Л. «Врачебные ошибки и врачебные девиации», будуть вічними й актуальними з точки зору як науки, так і суспільної моралі.

У восьмому розділі «Страхование профессиональной ответственности» акцентовано увагу на доцільності впровадження у практичну площину загальних засад професійного захисту діяльності медичних працівників як єдиного ефективного засобу запобігання лікарській помилці, а не лікарській девіації.

В останньому, дев'ятому розділі «Профилактика врачебных ошибок» слушно наведена та адаптована автором двоступенева структура запобігання лікарській девіації, що, без сумніву, буде впливати на зменшення частоти цих прикрих для лікаря помилок.

Зазначимо, що медиків, юристів, моралістів зацікавить запропоноване автором поняття «лікарська девіація». Проте чи займе воно місце в науковій літературі на рівні понять «лікарська етика», «медична деонтологія», покаже час.

Автор монографії широко обізнаний з літературою, присвяченою проблемі, про яку йдеться в монографії, про це свідчить використання в тексті даних, взаємопорівнянь з оцінки власної позиції автора. Згадки про численних письменників з широким цитуванням їх творів, епіграфи до кожного із дев'яти розділів свідчать про широку ерудицію автора, про життя, здоров'я людини й суспільства.

Безумовно, рукопис заслуговує на опублікування. Монографія зацікавить працівників медицини, охорони здоров'я, фармації, юриспруденції, галузі суспільної моралі. Це буде професійний інтерес. Але також буде чимало зацікавлених із середовища так званого масового читача.

**Пиріг Л.А., академік НАМН України,
чл.-кор. НАН України, дійсний член Наукового
товариства ім. Т. Шевченка** ■

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.



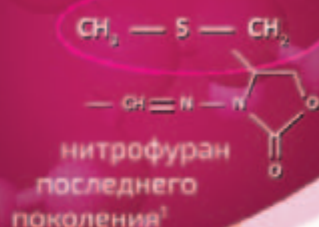
ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ
КНИГИ ОБРАЩАЙТЕСЬ:

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!²

- Быстрейшее купирование клинических симптомов цистита³
- Профилактика рецидивов⁴
- Восстановление биоценоза кишечника⁵

6-9
лет

9-12
лет

12 лет и
взрослые



Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР таблетки, покрытые оболочкой. Р/С № 04/5045/01/01, приказ МЗ Украины № 07 от 05.01.2017 г. **Состав:** 1 таблетка содержит нифурател 200 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания:** вульвовагинальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, трихомонадами, трибадами, дрожжами, кламидиями, трибадами рода *Sarbitia*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пилосомит, пиелит). **Противопоказания:** острая индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** **Вульвовагинальные инфекции.** Взрослые: 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения женщины и ее партнера при возможности. Для местного лечения использовать Макмирор комплекс, капсулы вагинальные вагинальные или Макмирор комплекс, крем вагинальный. **Важно:** пациентам, которые используют для лечения только таблетки, необходимо увеличить дозу до 4 таблеток в сутки. Необходимо воздерживаться от сексуальных контактов во время лечения, в другом случае необходимо использовать Макмирор комплекс, крем вагинальный перед каждым половым актом. **Дети от 10 лет и старше:** рекомендованная доза составляет 10 мг/кг в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать препарат после еды. Длительность лечения составляет в среднем 10 дней. **Инфекция мочевыводящих путей.** Взрослые: рекомендованная доза препарата зависит от тяжести заболевания и составляет 3-6 таблеток в сутки (то есть по 200-400 мг) на протяжении 3 раз 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 продолжения курса лечения или повторного цикла лечебной инфекции мочевыводящих путей. **Важные сведения.** Нарушения со стороны парентерального тракта: редко (< 1/10 000) - < 1/1 000: тошнота, боль в рту, диарея, острая редко (< 1/10 000) рвота, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. Возможные аллергические реакции: очень редко (< 1/10 000): высыпания на коже, крапивница, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: периферические нейропатии. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Действующим веществом Макмирора является производное нитрофурана - нифурател. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также оказана антипротозойная и оралогрибковая активность. Нифурател является противобактериальным средством для применения в урогенитальных и гинекологических заболеваниях и антагонистом бактерий. Нифурател не действует на *Legionella* spp. Нифурател не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. **Фармакокинетика.** Нифурател быстро метаболизируется практически во все ткани организма. Период полураспада составляет 2,75 ± 0,30 часа. Приблизительно 0,5% нифуратела выводится с мочой в неизмененном виде. Остальная часть выводится в виде метаболитов. Нифурател не выводится во внутримочевниковой циркуляции. Для получения дополнительной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. Информацию для специалистов здравоохранения и распространителей см. в краткой характеристике, конференции, самозащитки и другие научные мероприятия по медицинской тематике.

1. Dubin E, Ferreri P. Antimicrobial activity of Nitrofurantoin. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 12: 545, 1965. 2. Chert J. The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin. *J Fam Pract*, 23: 47, 1977. 3. Nitrofurantoin in urinary tract infections. *J Fam Pract*, 1972. 4. *Diagnosis and Oenology of Urinary Infections*, 1972. 4. Mikaeli in chronic urinary infections. *Pagan B A, et al., The Manifest Group of Hospital Nefrolomine (UK)*, *Germans and Urology Month J J Int* 1972; 105: 112-116. 5. Коваленко С.Ю., Стрелец Г.А. Эффективность применения нифуратела при лечении рецидивирующего и генитального простатита. 2006. Том 1, № 4. 6. Инструкция для медицинского назначения препарата Макмирор, утвержденная Национальным Министерством здравоохранения Украины № 07 от 05.01.2017 г. Р/С № 04/5045/01/01.



Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

Производитель лекарственного средства: ДилеО Фарма. Фармацевтический С.р.л. Вилл Вольфурно, ИИ - Паленго Де Станья - 20088 Реджано (МФ) - Италия.

Dileo
FARMA

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