

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ

НИРКИ KIDNEYS



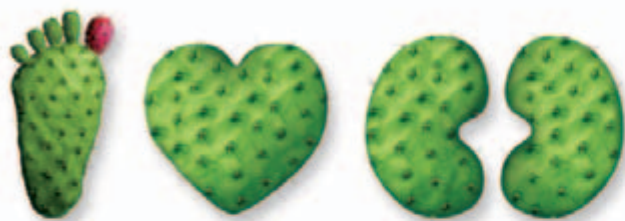
www.mif-ua.com

Том 7, № 3, 2018



Дружите с нами!

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладенням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 19.03.2018 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 недостатність.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладенням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Противоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу АДЕНУРІКУ® можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. **Ниркова недостатність.** Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпеність 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 вільпуску.** 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 № 506 від 19.03.2018 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 торгівельною маркою Teijin Pharma Limited®, Tokyo, Japan

Представництво в Україні – представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, Тел.: (044) 494-3380, 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, № 3, 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



ПОЧКИ НИРКИ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 7, № 3, 2018

DOI: 10.22141/2307-1257.7.3.2018

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
13.06.2018 р., протокол № 6

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 14,85.
Зам. 2018-kidneys-25. 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

Почки

Kidneys

Specialized Reviewed
Practical Scientific Journal

Volume 7, № 3, 2018

DOI: 10.22141/2307-1257.7.3.2018

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 13/06/2018,
Protocol № 6

Folio 60x84/8. Printer's sheet 14,85.
Order 2018-kidneys-25. 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

Оригінальні статті

Курята О.В., Фролова Є.О., Ященко Т.Д.
Аналіз факторів дожиття
до замісної ниркової терапії пацієнтів
з хронічною хворобою нирок 9

Miroslav Hanuš, Michaela Matoušková, Vlasta Králová,
Jan Híblbauer jr., Jakub Szewczyk, Radek Sýkora,
Riad Sabra, Peter Tomašík, Jiří Paseka
Вакциноterapia (Urivac®)
для профілактики рецидивуючих інфекцій
нижніх сечовивідних шляхів 19

Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В.
Дисплазія сполучної тканини як провокуючий
фактор важкості пієлонефриту в дітей 25

Мартинюк Л.П., Бутвин С.М., Мильнікова Т.О.,
Мартинюк Лар.П., Шершун О.І.
Ефективність лікування рецидивуючого
пієлонефриту з використанням Канефрону Н
у хворих зі зниженою функцією нирок 35

Сорокина И.В., Мирошниченко М.С., Иванова М.Д.
Роль эпителиально-мезенхимальной
трансформации в развитии склеротических
изменений в почках, мочеточниках и мочевом
пузыре плодов и новорожденных от матерей,
беременность которых осложнилась
преэклампсией различной степени тяжести... 44

Шостак М.В., Костев Ф.И., Лукинчук Е.И.
Эффективное лечение и профилактика
часто рецидивирующих инфекций мочевых путей
препаратом золотарника обыкновенного
(*Solidago virgaurea*) ЦИСТО-АУРИН® 55

Иванов Д.Д., Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б.,
Федоров Д.М.
Сравнительная оценка применения
урикодепрессантов аллопуринола и
febuxostat при подагрической нефропатии.
Сообщение 1. Клиническое испытание 67

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

Original Articles

O.V. Kuryata, Ye.O. Frolova, T.D. Yashenko
Analysis of the factors of survival to renal
replacement therapy in patients with chronic
kidney disease 9

Miroslav Hanuš, Michaela Matoušková, Vlasta Králová,
Jan Híblbauer jr., Jakub Szewczyk, Radek Sýkora,
Riad Sabra, Peter Tomašík, Jiří Paseka
Immunostimulation with polybacterial
lysate (Urivac®) in preventing recurrent lower
urinary tract infections..... 19

N.S. Lukyanenko, M.Yu. Iskiv, K.A. Kens, H.V. Makuch
Connective tissue dysplasia as a trigger
of pyelonephritis severity in children 25

L.P. Martyniuk, S.M. Butvyn, T.O. Mylnikova,
Lar.P. Martyniuk, O.I. Shershun
Canephron N effectiveness for the treatment of
chronic pyelonephritis in patients with impaired
kidney function 35

I.V. Sorokina, M.S. Myroshnychenko, M.D. Ivanova
The role of epithelial-mesenchymal
transition in sclerotic changes in the kidneys,
ureters and bladder of fetuses
and newborns from mothers, whose pregnancy
was complicated by preeclampsia of varying
severity 44

M.V. Shostak, F.I. Kostyev, E.I. Lukinyuk
Effective treatment and prevention
of recurrent urinary tract infections
by using CYSTO-AURIN®,
a Solidago virgaurea preparation 55

D.D. Ivanov, O.V. Sinyachenko, T.B. Bevzenko,
D.M. Fedorov
Comparative evaluation
of uricodepressants allopurinol
and febuxostat in gouty nephropathy.
Message 1. Clinical study..... 67

Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Федоров Д.М.
Сравнительная оценка применения
урикодепрессантов аллопуринола и
febuxostat при подагрической нефропатии.
Сообщение 2. Экспериментальное
исследование 75

O.V. Sinyachenko, T.B. Bevzenko, D.M. Fedorov
Comparative evaluation
of uricodepressants allopurinol
and febuxostat
in gouty nephropathy.
Message 2. Experimental study 75

На допомогу практикуючому лікарю

To Help the Practitioner

Иванов Д.Д.
Антибиотикотерапия неосложненного
пиелонефрита 81

D.D. Ivanov
Antibiotic therapy of uncomplicated
pyelonephritis 81

Продовження теми

In Continuation of the Topic

Професійний інтернет-портал
«Нефрологія» для лікарів.
Інфекції нижніх сечових шляхів 86

Professional Internet portal
"Nephrology" for doctors.
Infections of the lower urinary tract 86

Настанови

Guidelines

Dr James Burton (Chair), Professor David Goldsmith,
Mrs Nicki Ruddock, Dr Rukshana Shroff,
Ms Mandy Wan
Коментар до Керівництва KDIGO з діагностики,
оцінки, профілактики та лікування ХХН-МХК
(хронічної хвороби нирок — мінеральної
хвороби кісток), 2018 88

Dr James Burton (Chair), Professor David Goldsmith,
Mrs Nicki Ruddock, Dr Rukshana Shroff,
Ms Mandy Wan
Commentary on the
KDIGO Guideline on the Diagnosis,
Evaluation, Prevention and Treatment
of CKD-MBD, 2018 88

Dr Graham Woodrow — Chair, Dr Stanley L. Fan,
Dr Christopher Reid, Jeannette Denning,
Andrew Neil Pyrah
Настанови з клінічної практики.
Перитонеальний діаліз у дорослих
і дітей, 2017. Резюме рекомендацій
керівництва з клінічної практики
для перитонеального діалізу 91

Dr Graham Woodrow — Chair, Dr Stanley L. Fan,
Dr Christopher Reid, Jeannette Denning,
Andrew Neil Pyrah
Clinical Practice Guideline.
Peritoneal Dialysis in Adults and
Children, 2017. Summary
of Clinical Practice Guidelines
for Peritoneal Dialysis 91

Погляд на проблему

Looking at the Problem

Король П.О., Ткаченко М.М.
Сучасні напрямки радіонуклідної діагностики
хворих на рак передміхурової залози 97

P.O. Korol, M.M. Tkachenko
Modern directions of radionuclide diagnosis
in patients with prostate cancer 97

Огляд

Review

Мельник А.А.
Применение иммунобиологических
лекарственных препаратов на основе
моноклональных антител
в нефрологической практике 104

O.O. Melnyk
The use of immunobiological
monoclonal antibody-based
drugs in nephrological
practice 104

Для наших пацієнтів

Пам'ятка пацієнту. Профілактика розвитку
хронічної хвороби нирок 117

For Our Patients

Information for the patient.
Prevention of chronic kidney disease 117

Анонси

Программа курса. Ежегодный курс непрерывного
медицинского образования (с 2006 года)
Восточноевропейской нефрологической
академии (REENA™)..... 118

Announcements

Course program. Annual REENA™
(Renal Eastern Europe Nephrology
Academy) CME Course
(Since 2006) 118

Программа симпозиумов курса. Ежегодный курс
непрерывного медицинского образования
(с 2006 года) Восточноевропейской
нефрологической академии (REENA™) 120

Course simposium program.
Annual REENA™ (Renal Eastern
Europe Nephrology Academy)
CME Course (Since 2006)..... 120

Подписка — 2018..... 53

Subscription — 2018..... 53

Вимоги до оформлення статей 121

Guidelines for Submitting Articles 121

Дорогие коллеги!



плохо. Есть друзья как болезнь — они сами находят тебя. Есть друзья как воздух — их не видно, но они всегда с тобой...

Слоган этого номера — «Дружите с нами». Вот к нему притча.

У мудреца спросили: какой бывает дружба?

— Есть друзья как еда — каждый день ты нуждаешься в них. Есть друзья как лекарство — ищешь их, когда тебе

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



Курята О.В.¹, Фролова Є.О.¹, Яценко Т.Д.²¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна²КЗ «Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», м. Дніпро, Україна

Аналіз факторів дожиття до замісної ниркової терапії пацієнтів з хронічною хворобою нирок

Резюме. Актуальність. Відношення між хронічною хворобою нирок (ХХН) і кардіоваскулярними захворюваннями (КВЗ) є важливими та комплексними і характеризуються наявністю численних несприятливих чинників порівняно з хворими з самостійними КВЗ. **Мета дослідження:** оцінити частоту факторів кардіоваскулярного ризику серцево-судинних ускладнень, нефрологічних факторів ризику та їх комбінацію у пацієнтів з ХХН IV–V ст., які дожили до етапу замісної ниркової терапії. **Матеріали та методи.** Ретроспективно проаналізовано медичну документацію (упродовж 2 років) 42 хворих (чоловіків — 12 (28,6 %), жінок — 30 (71,4 %)) на ХХН IV–V стадії, які на час проведення аналізу медичної документації не отримували замісну ниркову терапію. Усім хворим розраховували індекс маси тіла (ІМТ), визначали артеріальний тиск (АТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС), оцінювали показники загального та біохімічного аналізу крові та сечі, визначали рівень залишкового діурезу. У всіх хворих обчислено швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI. Статистична обробка матеріалів дослідження — пакет програм Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США). **Результати.** Середній вік пацієнтів становив $47,6 \pm 11,6$ року. Отримані дані засвідчили, що хворі на ХХН, які дожили до замісної ниркової терапії, мали добовий діурез понад 500 мл, ЧСС менше 90 уд/хв, рівень систолічного АТ у таких пацієнтів підтримувався медикаментозно на рівні менше 160 мм рт.ст., також характерною ознакою був рівень загального холестерину (ЗХС) крові $\geq 4,5$ ммоль/л та ІМТ понад 25 кг/м². Нами був виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ШКФ та рівнем ЗХС крові ($r = 0,32$, $p = 0,04$); між ШКФ та рівнем гемоглобіну крові ($r = 0,39$, $p = 0,01$) і прямий кореляційний зв'язок між ШКФ і кількістю залишкової сечі у обстежених хворих ($r = 0,32$, $p = 0,04$). **Висновки.** Найбільш вагомими чинниками доживання хворого на ХХН до замісної ниркової терапії є молодий вік (до 40 років), наявність залишкової сечі (добовий діурез понад 500 мл/добу), відсутність цукрового діабету. Велику роль відіграє контроль систолічного АТ < 160 мм рт.ст. та анемії.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; кардіоваскулярні захворювання; фактори ризику; замісна ниркова терапія

Вступ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) на сучасному етапі розглядається як актуальна проблема не тільки нефрології, а й усїєї внутрішньої медицини. Невпинне зростання захворюваності на ХХН у світі досягає розмірів епідемії. Поширеність ХХН, за різними даними, коливається від 10 до 30 % від загального населення [1–3]. Щорічно збільшується частота виявлення ниркової недостатності, що по-

требує великих затрат на лікування. Слід зазначити, що пізня діагностика суттєво погіршує подальший прогноз.

На всіх стадіях прогресування ХХН у пацієнтів зростає ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань (КВЗ) та ймовірність смерті від кардіоваскулярних ускладнень (КВУ) [2]. За літературними даними, кардіоваскулярний ризик (КВР) при ХХН IV–V ст., що відповідає зниженню швидкості клу-

бочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв, переважає такий при збереженій функції нирок в 5,5 раза [4].

Серед факторів ризику розвитку КВУ при ХХН виділяють як традиційні кардіологічні (діабет, гіпертензія, паління та дисліпідемія), так і нефрологічні фактори ризику (анемія, протеїнурія, рівень залишкового діурезу, гіпоальбумінемія). Наявність у хворого ХХН, згідно з теорією кардіоренального континууму, вже вказує на високий ризик КВЗ, а додаткові фактори ризику, залучені до порочного кола, лише погіршують прогноз пацієнтів [5–7].

Найчастішими причинами смерті хворих на ХХН є гострі серцево-судинні події: їх частка становить 30–52 %, що в 5–20 разів вище, ніж в іншій популяції [8].

Між початком захворювання на ХХН і потребою в замісній нирковій терапії проходять роки поступового, але прогресуючого погіршення стану пацієнта [9]. На різних стадіях ХХН превалює різна симптоматика, із якої досить тяжко відокремити суто нефрологічні та суто кардіологічні симптоми. Тривалий час патологія нирок розглядалась ізольовано від кардіологічних ризиків.

На початкових стадіях розвитку ниркової недостатності ризик розвитку КВЗ вищий, ніж в іншій популяції (30,1 проти 13,2 %), а у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, ризик розвитку КВЗ і смертності від КВЗ в 10–30 разів вище, ніж в іншій популяції людей [2].

Відношення між ХХН і КВЗ є важливими і комплексними та характеризуються наявністю численних несприятливих чинників порівняно з хворими з самостійними КВЗ (рис. 1).

Виявлення та корекція факторів ризику КВЗ — відомий золотий стандарт профілактики в кардіології, в той час як розкриття ролі спільних факторів ризику для КВЗ та ХХН, їх модифікація дозволить суттєво зменшити смертність серед хворих на ХХН та збільшити відсоток тих, хто дожив до етапу замісної ниркової терапії.



Рисунок 1. Механізм взаємодії факторів кардіоренального континууму (адаптовано з сайту www.myshared.ru/slide/2829/)

Оскільки фактори ризику КВЗ прямо впливають на прогноз для життя хворого з ХХН, саме вони призводять до зниження не тільки відсотка пацієнтів, що дожили до діалізу, але й віку пацієнтів, що знаходяться на діалізі в Україні порівняно з Європою. Так, середній вік пацієнтів на діалізі в Європі становить 64 роки, до 20 % пацієнтів мають вік понад 75 років [2]. На жаль, в Україні середній вік пацієнта на діалізі значно менший, що може свідчити про пізню діагностику та несвоєчасне лікування станів, які призводять до розвитку ХХН.

Наведені літературні дані вказують на важливість виявлення та корекцію факторів ризику розвитку КВЗ та КВУ у хворих на ХХН.

Таким чином, частота і різноманітність факторів ризику КВУ, а також їх комбінації або наявність КВЗ в анамнезі у конкретного хворого істотно впливають на подальший прогноз для його життя і є визначальними в доживанні пацієнтів до етапу замісної ниркової терапії.

Мета роботи: оцінити частоту факторів кардіоваскулярного ризику серцево-судинних ускладнень, нефрологічних факторів ризику та їх комбінацію у пацієнтів з ХХН IV–V ст., які дожили до етапу замісної ниркової терапії.

Матеріали та методи

Відповідно до мети й завдань дослідження було ретроспективно проаналізовано медичну документацію (упродовж 2 років) 42 хворих на ХХН IV–V стадії (табл. 1).

Критерії включення до дослідження: хворі на ХХН IV–V ст. (ШКФ ≤ 29 мл/хв/1,73 м²), які на момент проведення аналізу не отримували замісної ниркової терапії.

Критерії виключення: гострий інфаркт міокарда менше 3 місяців; гостре порушення мозкового кровообігу менше 3 місяців; порушення ритму, що вимагали медикаментозного лікування; хронічна серцева недостатність III ст.; тромбоемболія легеневої артерії; анемії, обумовлені іншими факторами; патологія щитоподібної залози; гостре пошкодження нирки.

Діагноз ХХН було встановлено відповідно до клінічних протоколів, рекомендованих МОЗ України та Європейським товариством нефрологів.

Лікування хворих проводилося згідно з Наказом МОЗ України від 11 травня 2011 року № 280/44 «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «нефрологія» [10].

Усім хворим за антропометричними даними розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: маса тіла (кг) / зріст (м²). У групу з надмірною масою тіла були віднесені хворі зі значенням ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м², а ожиріння діагностували при значенні ІМТ 30 кг/м² і більше. Артеріальний тиск (АТ) визначали методом аускультативної тонів М.С. Коротково з використанням тонометра після 5-хвилинного

відпочинку пацієнта. У всіх пацієнтів оцінювали показники загального та біохімічного аналізу крові та сечі за загальноприйнятими методиками, визначали рівень залишкового діурезу. Для виявлення наявності та характеру ураження нирок у всіх пацієнтів обчислено ШКФ за формулою СКД-ЕРІ [11].

Усім хворим проводили електрокардіографічне дослідження (ЕКГ) за допомогою електрокардіографа ЮКАРД-200 фірми UTAS (Україна) в 12 стандартних відведеннях з реєстрацією не менше 4 передсердно-шлуночкових комплексів. При ЕКГ у 12 відведеннях відмічали ознаки порушення ритму та провідності, гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) та правого шлуночка, рубцеві зміни. Гіпертрофію ЛШ діагностували згідно з загальноприйнятими критеріями, розробленими М. Sokolov, Т. Lyon: сума амплітуд зубців Sv1 + Rv5 більше 35 мм в осіб старше 40 років, більше 45 мм — в осіб молодше 40 років.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний номер AJAR909E415822FA). Первинна обробка отриманих даних проводилася методами описової статистики з поданням результатів для кількісних ознак (з урахуванням закону розподілу) у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної похибки середньої величини (m), стандартного відхилення (SD). Оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних та зв'язаних вибірок проводилася за критеріями Стьюдента (t). Критичне значення рівня значимості (p) прийма-

лося $\leq 0,05$. Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r).

Результати та обговорення

За результатами дослідження спостерігалось, що в співвідношенні чоловіків і жінок в обстеженій групі переважали жінки (табл. 1). Спостерігався більш молодший ($47,6 \pm 11,6$ року) середній вік пацієнтів порівняно з Європою, що свідчить про те, що пацієнти більш старшого віку, в яких априорі зростає ризик розвитку КВУ, не доживають до етапу замісної ниркової терапії.

Усі пацієнти в дослідженні мали артеріальну гіпертензію (табл. 2) на тлі прийому антигіпертензивної терапії. Лікування артеріальної гіпертензії проводили згідно з клінічними протоколами, затвердженими МОЗ України. В середньому пацієнти отримували 3 антигіпертензивних препарати. Середній рівень систолічного артеріального тиску у обстежених хворих — $162,2 \pm 22,8$ мм рт.ст., діастолічного артеріального тиску — $97,6 \pm 12,1$ мм рт.ст.

Таким чином, серед проаналізованих історій хвороби хворих на ХХН лише в 11,9 % хворих було досягнуто медикаментозно цільових значень АТ.

Керуючись ЕКГ-критерієм — індексом Соколова — Лайона, гіпертрофія лівого шлуночка визначено у 38 (90,5 %) хворих.

При оцінці частоти серцевих скорочень (ЧСС) виявлено, що лише 9 (21,4 %) хворих на ХХН мали рівень ЧСС ≥ 90 уд/хв. Середній рівень ЧСС серед обстежених хворих — $82,1 \pm 4,7$ уд/хв. Таким чином,

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ХХН

Показник	Спостереження	
Загальна кількість пацієнтів, n	42	
Стать, n (%): — чоловіки — жінки	12 (28,6) 30 (71,4)	
Середній вік, роки: — чоловіки — жінки	46,6 \pm 9,3 48,1 \pm 12,8	
Стадія ХХН	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	К-сть хворих, n (%)
IV	29–15	11 (22,2)
V	≤ 15	31 (73,8)

Таблиця 2. Показники артеріального тиску в обстежених хворих (n = 42)

АТ, мм рт.ст.	Кількість хворих, n (%)	M \pm m
АТ систолічний ≥ 160	14 (33,3)	172,3 \pm 6,1
АТ систолічний 130–159	23 (54,8)	140,7 \pm 4,5
АТ цільовий ≤ 129	5 (11,9)	117,1 \pm 3,1
АТ діастолічний ≥ 90	31 (73,8)	97,6 \pm 6,2
АТ діастолічний < 90	11 (26,2)	85,3 \pm 4,4

виявлена тахікардія (ЧСС понад 90 уд/хв) є несприятливим додатковим кардіоваскулярним фактором ризику у хворих на ХХН.

Одним із найважливіших факторів ризику розвитку КВЗ є рівень загального холестерину (ЗХС) [12, 13]. За результатами обстеження було отримано наступні показники ЗХС (табл. 3).

Згідно з розрахунком і оцінкою ІМТ у обстежених хворих (табл. 4), превалювали надлишкова маса тіла та ожиріння 1–2-го ст., що в контексті кардіологічної патології було б розцінено як негативний чинник прогнозу [12]. Отже, у хворих на ХХН такі показники, ймовірно, позитивно впливають на виживання хворих і свідчать про відсутність синдрому білково-енергетичної недостатності. У той же час серед обстежених хворих відсутні пацієнти з ІМТ ≥ 40 кг/м², що дало змогу оцінити це як негативний прогностичний чинник.

На жаль, оцінити тютюнопаління як один з вагомих кардіоваскулярних факторів ризику КВУ не вдалося через недостатню кількість даних у медичній документації.

Таким чином, можна розглянути частоту комбінації кардіоваскулярних факторів ризику КВУ у хворих на ХХН (рис. 3).

Серед найбільш значущих нефрологічних факторів ризику виділяють анемію [15]. Анемія у хворих на ХХН є не тільки значно поширеною проблемою

при уремії, але й розглядається як незалежний фактор ризику КВУ і смертності [15, 16]. Разом із ретенцією рідини у хворих на ХХН анемія відіграє роль в перевантаженні серця об'ємом і, як наслідок, призводить до ремоделювання лівого шлуночка за ексцентричним типом гіпертрофії. Анемія погіршує оксигенацію тканин, обмежує фізичну активність пацієнтів і знижує якість життя.

За нашими даними, спостерігалися наступні показники гемоглобіну у обстежених хворих (табл. 5).

Таким чином, у 64,3 % обстежених хворих спостерігався показник Нб ≤ 90 г/л, що є значно нижче оптимального, описаного у світовій літературі рівня Нб, що може бути пояснено значно нижчою забезпеченістю хворих на ХХН IV–V ст. препаратами, стимулюючими еритропоез у додіалізованому періоді.

Нами було виявлено прямий кореляційний зв'язок між ШКФ та рівнем Нб крові (рис. 4).

Рівень альбумінів крові у обстежених хворих наведено у табл. 6.

Велику роль, за даними літератури, в процесі доживання хворих на ХХН відіграє наявність залишкової сечі. Так, 40 пацієнтів (95,2 % обстежених) мали добовий діурез понад 500 мл. Лише у 2 хворих добова кількість сечі становила менше 500 мл, що асоціювалось з гіршим прогнозом.

Таблиця 3. Рівень загального холестерину крові (n = 42)

ЗХС, ммоль/л	Кількість хворих, n (%)
> 4,5	21 (50)
3,6–4,5	13 (30,9)
$\leq 3,5$	8 (19)
Середній рівень ЗХС	4,7 \pm 1,3

Таблиця 4. Показник ІМТ у обстежених хворих, n (%)

Показник ІМТ (кг/м ²)	Ожиріння 3-го ст. ≥ 40	Ожиріння 2-го ст. 35,0–39,9	Ожиріння 1-го ст. 30,0–34,9	Надлишкова маса тіла 25–29,9	Нормальна маса тіла 18,5–24,9	Дефіцит маси $\leq 18,5$
Кількість хворих	0	13 (30,9)	9 (21,4)	7 (16,7)	13 (30,9)	0

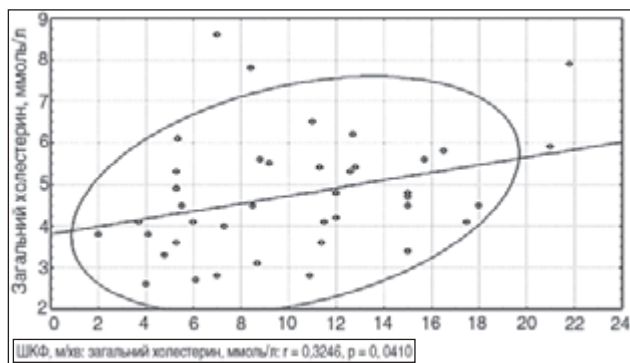


Рисунок 2. Кореляційна залежність між рівнем ШКФ та рівнем ЗХС крові

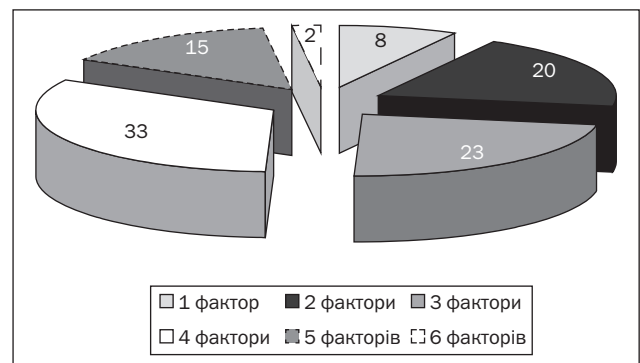


Рисунок 3. Частота комбінації кардіоваскулярних факторів ризику КВУ у хворих на ХХН IV–V ст.

Нами був виявлений прямий кореляційний зв'язок між ШКФ та кількістю залишкової сечі у обстежених хворих (рис. 5).

За показниками добового аналізу сечі оцінювалась наявність протеїнурії. За нашими даними, у 34 хворих (80,9 % обстежених) було виявлено протеїнурію помірного ступеня ($\leq 1,5$ г/добу).

Згідно з даними реєстру Європейської асоціації нефрологів, кількість хворих з термінальною ХНН, обумовленою ЦД (цукровий діабет) 1-го та 2-го типів, які перебувають на діалізі, становить 26 %. Серед обстежених нами хворих ЦД мав місце у 8 (19 %) хворих, серед яких ЦД 1-го типу становив 62,5 %, а ЦД 2-го типу — 37,5 %. Цей показник є маркером того, яка кількість хворих з тяжким перебігом ЦД та діабетичною нефропатією доживає до етапу замісної ниркової терапії [17].

Частота комбінації нефрологічних факторів ризику у хворих на ХНН наведено на рис. 6.

Для об'єктивної оцінки впливу комбінації факторів ризику на дожиття хворих до замісної ниркової терапії було проаналізовано частоту комбінації

кардіоваскулярних та нефрологічних факторів ризику (рис. 7).

Отримані результати засвідчили обернену залежність між кількістю факторів ризику і кількістю хворих, що дожили до етапу замісної ниркової терапії.

З метою виявлення найбільш вагомих чинників доживання хворих до замісної ниркової терапії було розглянуто частоту виявлення кожного окремо взятого фактора ризику (рис. 8).

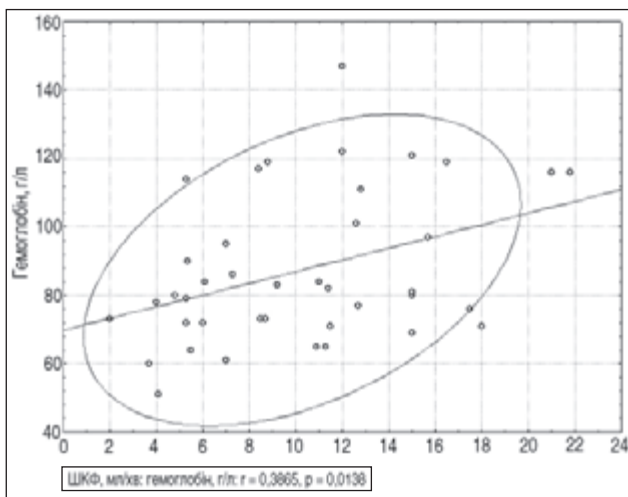


Рисунок 4. Кореляційний зв'язок між ШКФ та рівнем Hb крові

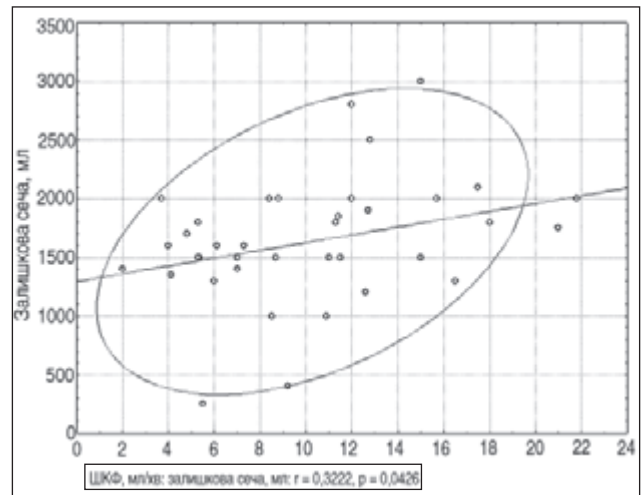


Рисунок 5. Кореляційний зв'язок між ШКФ та кількістю залишкової сечі у обстежених хворих

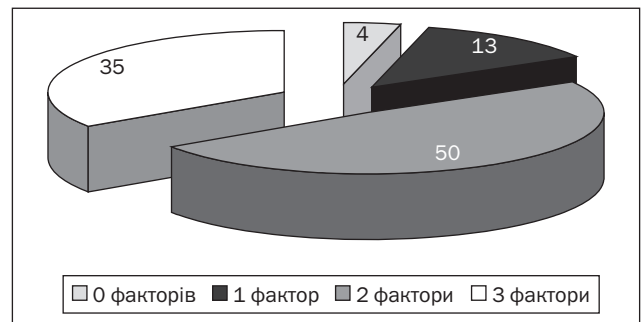


Рисунок 6. Частота комбінації нефрологічних факторів ризику у хворих на ХНН

Таблиця 5. Рівень Hb серед обстежених хворих (n = 42)

Hb, г/л	Кількість хворих, n (%)
70–90	27 (64,3)
91–109	8 (19)
110–120	5 (11,9)
120	2 (4,8)
Середній рівень гемоглобіну	91,6 ± 21,8

Таблиця 6. Рівень альбумінів крові в обстежених хворих (n = 42)

Альбуміни крові, г/л	Кількість хворих, n (%)
≥ 35	25 (59,5)
< 35	17 (40,5)
Середній рівень альбумінів крові	37,5 ± 5,4

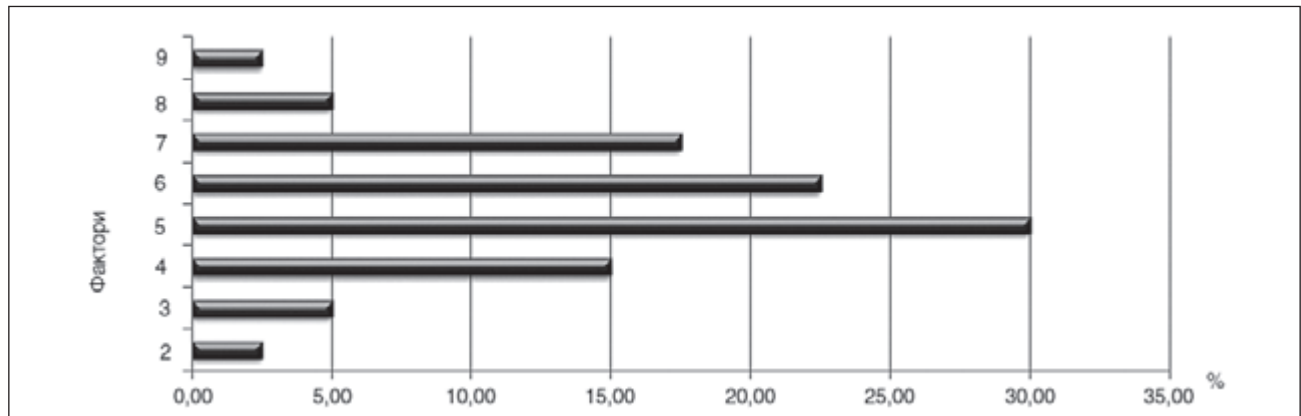


Рисунок 7. Частота комбінації кардіологічних і нефрологічних факторів ризику у хворих на ХХН

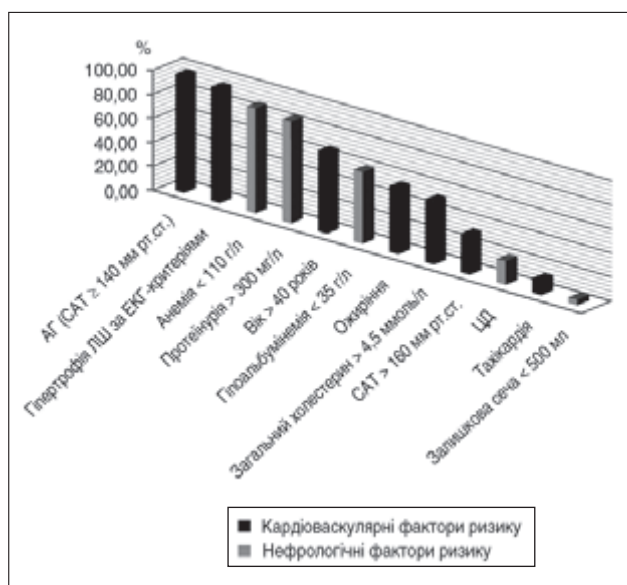


Рисунок 8. Частота виявлення кожного окремо взятого фактора ризику у хворих на ХХН

Отримані дані свідчать, що хворі на ХХН, які дожили до замісної ниркової терапії, мали добовий діурез понад 500 мл, ЧСС менше 90 уд/хв, рівень САТ у таких пацієнтів підтримувався медикаментозно на рівні менше 160 мм рт.ст., також характерною ознакою є рівень ЗХС крові \geq 4,5 ммоль/л та ІМТ понад 25 кг/м². Даний аспект слід оцінювати з точки зору необхідності жорсткого контролю заходів щодо ренопротекції та вторинної профілактики КВЗ.

Результати, отримані у дослідженні, можуть бути перспективними при розробці профілактичних заходів у хворих на ХХН з метою зменшення кардіоваскулярних ускладнень і збільшення відсотка хворих, що доживуть до замісної ниркової терапії.

Висновки

1. Серед кардіоваскулярних факторів ризику у хворих на ХХН IV–V ст. до несприятливих предикторів КВЗ слід віднести: вік хворого та рівень ЗХС понад 4,5 ммоль/л, резистентну артеріальну

гіпертензію на тлі прийому \geq 3 антигіпертензивних засобів. Вкрай несприятливими кардіоваскулярними факторами ризику для хворих на ХХН є тахікардія (ЧСС понад 90 уд/хв) та рівень САТ понад 160 мм рт.ст. на тлі прийому антигіпертензивних препаратів.

2. Серед нефрологічних факторів ризику для хворих на ХХН найнесприятливішим є зниження добового діурезу менше 500 мл/добу. Наявність ЦД та тяжкої діабетичної нефропатії на тлі білково-енергетичної недостатності (гіпоальбумінемія $<$ 35 г/л та ІМТ \leq 18,5 кг/м²) асоціюється з гіршим прогнозом для виживання.

3. Серед комбінації кардіоваскулярних і нефрологічних факторів ризику у хворих на ХХН найчастіше зустрічалось поєднання 5 факторів ризику (30 %) хворих, комбінація більшої кількості факторів ризику є прогностично несприятливою.

4. Найбільш вагомими чинниками доживання хворого до замісної ниркової терапії: молодий вік (до 40 років), наявність залишкової сечі (добовий діурез понад 500 мл/добу), відсутність ЦД, велику роль відіграє контроль САТ $<$ 160 мм рт.ст. та анемії.

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

Інформація про внесок кожного автора

Курята О.В. — концепція і дизайн дослідження; **Фролова Є.О.** — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; **Ященко Т.Д.** — збирання матеріалів.

Рецензенти: д.м.н., проф. І.М. Фуштей, д.м.н., ст.н.с. І.В. Дроздова.

Список літератури

1. *Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives — a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes / A.S. Levey, R. Atkins, J. Coresh et al. // Kidney Int. — 2007. — 72. — P. 247–59. — doi: 10.1038/sj.ki.5002343.*

2. Курята О.В. Ліпідний обмін і кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну хворобу нирок: Монографія / О.В. Курята, Є.О. Фролова. — Дніпропетровськ: Герда, 2013. — 112 с.

3. Couser W.G. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable disease / W.G. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // *Kidney Int.* — 2011. — 80(12). — P. 1258-70. — doi: 10.1038/ki.2011.368.

4. Ene-Iordache B. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study / B. Ene-Iordache // *The Lancet Global Health.* — 2016. — V. 4, № 5. — P. e307-e319. — doi: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1.

5. Мельник А.А. Кардиоренальный синдром: диагностика, лечение / А.А. Мельник // *Почки.* — 2017. — Т. 6, № 1. — С. 10-22. — doi: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93777.

6. Визир В.А. Кардиоренальный синдром / В.А. Визир, А.Е. Березин // *Артериальная гипертензия.* — 2011. — № 2(16). — С. 100-109.

7. Ronco C. Cardiorenal syndrome in Critical Care / C. Ronco, R. Bellomo, P.A. McCullough // *Contr. Nephrol.* — 2010. — 165.

8. Колесник М.О. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / М.О. Колесник, І.І. Лапчинська, В.К. Тащук [та ін.] — К.: Поліграф плюс, 2010. — 224 с.

9. Jala D.I. Uric acid as a target of therapy in CKD / D.I. Jala, M. Chronhol, W. Chen, G. Targher // *Am. J. Kidney Dis.* — 2013. — № 61(1). — P. 134-146. — doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021.

10. Наказ МОЗ України від 11 травня 2011 року № 280/44 «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних

протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «нефрологія». — Режим доступу: <http://moz.gov.ua>.

11. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* // *Kidney Int.* — 2013. — V. 3. — P. 1-150.

12. Мельник А.А. Метаболический синдром и риск хронической болезни почек / А.А. Мельник // *Почки.* — 2017. — Т. 6, № 2. — С. 11-21. — doi: 10.22141/2307-1257.6.2.2017.102785.

13. Мельник А.А. Нарушение липидного обмена и его коррекция при хронической болезни почек / А.А. Мельник // *Почки.* — 2016. — № 2(16). — С. 85-95.

14. Vazini N.D. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease / N.D. Vazini, K. Norris // *Blood Purif.* — 2011. — № 31(1-3). — P. 433-446.

15. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease* // *Kidney Int.* — 2012. — Suppl. 2. — P. 279-335.

16. Курята А.В. Морфофункциональное состояние миокарда и его изменение под влиянием коррекции анемии средствами, стимулирующими эритропоэз у пациентов на программном гемодиализе / А.В. Курята, Е.А. Фролова // *Український журнал нефрології та діалізу.* — 2011. — № 4(32). — С. 39-48.

17. Скалій Н.М. Медикаментозна корекція діабетичної нефропатії на стадії гіперфільтрації / Н.М. Скалій // *Нирки.* — 2016. — № 1(15). — С. 71-73.

Отримано 02.04.2018 ■

Курята А.В.¹, Фролова Е.А.¹, Ященко Т.Д.²

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

²КУ «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», г. Днепр, Украина

Анализ факторов дожития до заместительной почечной терапии пациентов с хронической болезнью почек

Резюме. Актуальность. Взаимосвязи между хронической болезнью почек (ХБП) и кардиоваскулярными заболеваниями (КВЗ) являются важными и комплексными, характеризуются наличием многочисленных неблагоприятных факторов по сравнению с больными с самостоятельными КВЗ. **Цель исследования:** оценить частоту факторов кардиоваскулярного риска сердечно-сосудистых осложнений, нефрологических факторов риска и их комбинацию у пациентов с ХБП IV–V ст., которые дожили до этапа заместительной почечной терапии. **Материалы и методы.** Ретроспективно проанализирована медицинская документация (в течение 2 лет) 42 пациентов (мужчин — 12 (28,6%), женщин — 30 (71,4%)) с ХБП IV–V стадией, которые на время проведения анализа медицинской документации не получали заместительную почечную терапию. Всем больным рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), оценивали показатели общего и биохимического анализа крови, мочи, определяли уровень остаточного диуреза. У всех больных вычислялась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Статистическая обработка материалов исследования — пакет программ Statistica

v.6.1 (Statsoft Inc., США). **Результаты.** Средний возраст пациентов составил $47,6 \pm 11,6$ года. Полученные данные показали, что больные ХБП, которые дожили до заместительной почечной терапии, имели суточный диурез более 500 мл, ЧСС менее 90 уд/мин, уровень САД у таких пациентов поддерживался медикаментозно на уровне менее 160 мм рт.ст., также характерным признаком был уровень общего холестерина (ОХС) крови $\geq 4,5$ ммоль/л и ИМТ более 25 кг/м^2 . Нами была обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем СКФ и уровнем ОХС крови ($r = 0,32$, $p = 0,04$); между СКФ и уровнем гемоглобина крови ($r = 0,39$, $p = 0,01$) и прямая корреляционная связь между СКФ и количеством остаточной мочи у обследованных больных ($r = 0,32$, $p = 0,04$). **Выводы.** Наиболее значимыми факторами дожития больного ХБП до заместительной почечной терапии являются молодой возраст (до 40 лет), наличие остаточной мочи (суточный диурез более 500 мл/сут), отсутствие сахарного диабета. Большую роль играет контроль систолического АД < 160 мм рт.ст. и анемии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; кардиоваскулярные заболевания; факторы риска; заместительная почечная терапия

O.V. Kuryata¹, Ye.O. Frolova¹, T.D. Yashenko²

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

²Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Analysis of the factors of survival to renal replacement therapy in patients with chronic kidney disease

Abstract. Background. The relationship between chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular diseases is important and is characterized by the presence of numerous adverse factors compared with patients with cardiovascular disease alone. The purpose of the study is to evaluate the incidence of risk factors for cardiovascular complications, nephrological risk factors and their combination in patients with CKD stage IV–V, who survived to the stage of renal replacement therapy. **Materials and methods.** Retrospectively, we have analyzed medical records (for 2 years) of 42 patients (12 (28.6 %) men, 30 (71.4 %) women) with CKD stage IV–V, who by the time of medical records analysis did not receive renal replacement therapy. All patients underwent the following measurements: body mass index, blood pressure, heart rate, complete blood count and biochemical blood test, the level of residual diuresis. To determine glomerular filtration rate (GFR), we used Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. Statistical processing of research materials was performed by means of Statistica v. 6.1 software package (Statsoft

Inc., USA). **Results.** The mean age of patients was 47.6 ± 11.6 years. The study showed that patients with CKD, who survived to renal replacement therapy, had daily diuresis more than 500 ml, heart rate less than 90 bpm. Systolic blood pressure in such patients was maintained with drugs at the level of not less than 160 mmHg. The level of total cholesterol more than 4.5 mmol/l and body mass index more than 25 kg/m² were also characteristic features. We found a direct correlation between GFR and total cholesterol ($r = 0.32$, $p = 0.04$), GFR and hemoglobin ($r = 0.39$, $p = 0.01$) and a direct correlation between GFR and the amount of residual urine ($r = 0.32$, $p = 0.04$). **Conclusions.** The most significant factors of survival of a patient with CKD before renal replacement therapy are: young age (under 40 years), presence of residual urine (daily diuresis more than 500 ml/day), absence of diabetes mellitus. The control of anemia and systolic blood pressure < 160 mmHg are of particular importance.

Keywords: chronic kidney disease; cardiovascular diseases; risk factors; renal replacement therapy

Моксогама®

Moxonidine



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

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



МОКСОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії. **Склад:** 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання:** артеріальна гіпертензія. **Побічні ефекти.** Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. **З боку нервової системи:** головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, несприятливість. **З боку шлунково-кишкового тракту:** сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія. **З боку органів зору та лабіринту:** дзвін у вухах. **З боку шкіри та підшкірної тканини:** реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк. **З боку серцево-судинної системи:** брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія). **З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:** біль у спині, біль у шні. **Лікарські порушення:** безсоння; знервованість. **Загальні порушення:** астенія; набряк. Р.л. № UA/6103/01/01, UA/6103/01/02, UA/6103/01/03. Інформація про лікарський засіб. Рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними й фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Джерела: 1. Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Moxonidine: a review of indications for use in essential hypertension. *Adis International Limited, Auckland, New Zealand* 2007. 2. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // *Cardiovasc Drugs Ther* 1998 Oct; 12:463-7. 3. Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7:19-25. 4. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // *J Hypertens Suppl* 1999; 17. 5. Інструкція для медичного застосування препарату.

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

Verification of Antigenic Causes

VAC®- ЗАСОБИ ВЕРИФІКАЦІЯ ЗБУДНИКА



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

УДК 616.63:616.98

Miroslav Hanuš¹, Michaela Matoušková¹, Vlasta Králová¹, Jan Híblbauer jr.²,
Jakub Szewczyk³, Radek Sýkora³, Riad Sabra⁴, Peter Tomašík⁵, Jiří Paseka⁶

¹Urocentrum, Prague, Czech Republic

²Sanus, Hradec Králové, Czech Republic

³Department of Urology, Faculty Hospital Ostrava, Czech Republic

⁴Urolog, Prague, Czech Republic

⁵Urohelp, Brno, Czech Republic

⁶Leading Clinical Research, Czech Republic

Вакциноterapia (Urivac®) для профілактики рецидивуючих інфекцій нижніх сечовивідних шляхів

Immunostimulation with polybacterial lysate (Urivac®) in preventing recurrent lower urinary tract infections

Резюме. У європейських країнах, включно з Чеською Республікою, інфекції сечовивідних шляхів уже тривалий час посідають друге місце серед інфекційних хвороб, а отже, є значущою соціально-економічною проблемою. Разом із респіраторними інфекціями інфекції сечовивідних шляхів є основною причиною призначення протимікробних засобів. Широке застосування протимікробних засобів є однією з основних причин зростання бактеріальної резистентності. Вакциноterapia — можливий метод профілактики рецидивуючих інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, що також може зменшити потребу у використанні протимікробних засобів. У проспективному багатоцентровому дослідженні вивчалися клінічна ефективність, переносимість і користь лікування рецидивуючих інфекцій продуктом під брендовою назвою Urivac®. Після вакциноterapiї кількість випадків загострення інфекцій нижніх сечовивідних шляхів значно зменшилась як під час лікування, так і після його завершення ($p = 2,2 \times 10^{-16}$). У період курсу вакциноterapiї у 85 % пацієнтів не відзначалося симптомів захворювання, що ж стосується подальшого спостереження протягом 180 днів після курсу вакциноterapiї, то цей показник становив 70,8 %. На фоні лікування відзначалося зменшення кількості призначених протимікробних засобів. Покращання стану за суб'єктивною оцінкою відмічалося у понад 57 % пацієнтів навіть після завершення лікування. Мікробіологічна відповідь досягла рівня 77 % і знижувалася під час моніторингу після завершення лікування. У випадках загострення в період моніторингу після вакциноterapiї уропатогенна флора визначалася в 61 % пацієнтів. Розвиток небажаних явищ у вигляді індивідуальної непереносимості у двох пацієнтів призвів до дострокового припинення лікування.

Ключові слова: вакциноterapia; інактивовані ліофілізовані форми збудників; рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів

Abstract. In European countries, including the Czech Republic, urinary tract infections (UTIs) have long occupied the second place in the incidence of infectious diseases in the population, thus representing a major socioeconomic problem. Along with respiratory infections, they are the major contributors to the prescription of antimicrobial agents. Extensive antimicrobial therapy is one of the most important causes

of increased bacterial resistance. Immunostimulation is a possible way of preventing recurrent lower urinary tract infections and reducing the consumption of antimicrobial agents. A prospective multicentre study evaluated the clinical efficacy, tolerability, and benefit to treatment of recurrent infections with the immunostimulatory drug Urivac®. The number of attacks of lower urinary tract infections following immunostimulation reduced significantly both during its course and after its cessation ($p = 2.2 \times 10^{-16}$). During immunostimulation, 85 % of patients were symptom-free, and during subsequent follow-up it was 70.8 %. There was associated with a reduction in the number of the antimicrobial agents administered. Subjective improvement persisted in more than 57 % even after treatment cessation. Microbiological response reached 77 %; it decreases with increased time from treatment cessation. In the case of exacerbations, uropathogenic flora was detected in 61 %. Adverse effects in two patients led to early termination of the therapeutic regimen.

Keywords: immunomodulatory therapy; bacterial lysate; recurrent urinary tract infection

— П'ять клінічних центрів Чеської Республіки;
— період дослідження: квітень 2012 р. — квітень 2014 р.;
— тип дослідження — проспективне багатоцентрове;
— 106 пацієнтів (87 жінок, 19 чоловіків);
— підготовка чеської статті не була підтримана жодною фармкомпанією;
— результати оцінювались незалежною статистичною чеською агенцією.

— Five urological centres in the Czech Republic;
— from April 2012 till April 2014;
— a prospective multicentre study;
— 106 patients, of which 87 women and 19 men, were included into the study;
— elaboration of this paper has not been supported by any company;
— the study was assessed by an independent statistical agency.

Вступ

Лікування рецидивів інфекції сечових шляхів включено з випадками резистентності до протимікробних засобів є важливою медичною проблемою. Вона впливає на соціально-економічні чинники, статеве життя й соціальну активність пацієнтів.

Імунна система й можливі способи її тренування

Історія вакцинотерапії бере початок у 1893 році, коли американський хірург Вільям Б. Колі використовував живі й інактивовані штами *Streptococcus pyogenes* і *Serratia marcescens* для лікування онкологічних пацієнтів.

Імунна система слизових оболонок має назву «лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками» (MALT), вона включає М-клітини, макрофаги, Т-клітини, В-клітини й секреторні клітини. Система MALT є складовою частиною захисної системи всіх слизових оболонок організму.

Реакція імунної системи на дію мікроорганізмів — це завжди складний процес, що включає механізми неспецифічного й специфічного імунітету.

Методологія

Усім пацієнтам провели клінічне та мікробіологічне обстеження в день включення до дослідження — D0, D30 (через місяць), D90, D180 і D360 (через один рік). У разі виявлення клінічних відхилень проводилися додаткові обстеження, наприклад повторний клінічний огляд і загальний аналіз сечі. Метод збору сечі залежав

Introduction

When treating recurrent lower urinary tract infections, rising antimicrobial resistance is an important medical problem. There is a significant socioeconomic impact on sickness rate, limitation of intimate and social life of the patients with practical elimination of their social or physical activities.

Immunity system and possibilities of its affection

History of immunotherapy goes back to 1893 when the American surgeon, William B. Coley, who applied live or inactivated strains of *Streptococcus pyogenes* and *Serratia marcescens* to the patients with tumours.

The immune system of mucous membranes is called MALT (mucosa associative lymphoid tissue), including M cells, macrophages, T cells, B cells and secretory cells. MALT is the integral part of respiratory, gastrointestinal and urinary tract mucosa protection. The anti-infectious defence response of the immune system is always complex, incorporating involvement of non-specific and specific (adaptive) immunity mechanisms.

Methodology

All patients were examined clinically and microbiologically on the day of inclusion into the study — D0, D30 (after one month), D90, D180 and D360 (after one year). In case of clinical problems, an extraordinary investigation was performed, incl. repeated clinical examination and urinalysis.

від стандартної практики дослідницького центру; катетеризація була використана в 39 % випадків. Проспективне багатоцентрове дослідження проводилося в п'яти урологічних центрах у Чеській Республіці в період із квітня 2012 р. до квітня 2014 р. Пацієнти з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів застосовували продукт під брендовою назвою Urivac[®], до складу якого входять ліофілізовані мікроорганізми, інактивовані методом заморозки. Urivac[®] містить штами *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* і *Propionibacterium acnes*. Засіб випускають у формі капсул, схема прийому — по одній капсулі вранці натще протягом 10 днів, а потім повторюють знову після 20-денної перерви. Такі цикли повторюються зазвичай упродовж 3–6 місяців. Для дослідження був обраний курс тривалістю 6 місяців.

Була проведена оцінка кількості випадків загострень інфекції (кількості інфекційних атак), кількості днів, протягом яких використовувалися протимікробні засоби, кількості днів, протягом яких проводилося симптоматичне лікування, небажаних явищ, що виникали на фоні лікування, відхилень за суб'єктивною оцінкою і фізикальних параметрів включно з результатами мікробіологічного аналізу.

Перелічені показники вивчалися в групі пацієнтів, яким проводилася вакцинотерапія, і в контрольній групі, тобто в тій же групі пацієнтів протягом останніх 12 місяців до включення в дослідження, коли пацієнти отримували тільки протимікробні препарати й симптоматичне лікування.

Результати

Частота розвитку нових загострень інфекції сечовивідних шляхів

Ми проаналізували частоту розвитку нових загострень інфекції сечовивідних шляхів упродовж періоду лікування й спостереження за пацієнтами при застосуванні продукту під брендовою назвою Urivac[®] і порівняли результати аналізу з даними 12-місячного періоду до початку застосування вакцинотерапії. Для перевірки тривалості лікувального ефекту також була врахована кількість випадків загострень інфекції під час лікування (D0–D180) і протягом подальшого спостереження (D180–D360). Порівняно з контрольним періодом, що тривав до початку застосування продукту Urivac[®], кількість загострень інфекції сечовивідних шляхів значно зменшилася в період лікування й подальшого спостереження ($p = 2,2 \times 10^{-16}$) — з 4,217 інфекційної атаки по медіані до 0,292 у фіналі досліджень. Додатково не було зареєстровано статистично вірогідної різниці цього показника в період лікування й протягом 6 місяців подальшого спостереження (табл. 1).

Застосування протимікробних засобів для лікування інфекції сечовивідних шляхів

Під час застосування вакцинотерапії продуктом Urivac[®] було зареєстровано значне зменшення обсягів використання протимікробних препаратів (табл. 1).

The method of urine collection depended on usual practice of the centre, in 39 % of cases the doctors applied catheterization. A prospective multicentre study was conducted in five urological centres in the Czech Republic from April 2012 till April 2014. The bacterial immunomodulator Urivac[®], the medicinal product made from killed and variously heat-treated bacterial bodies or some of their parts (bacterial walls, organelles), was administered to the patients with recurrent urinary tract infections. Urivac[®] lysate has been prepared from the strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Propionibacterium acnes*. It is formulated in the medicinal form of capsules. One capsule is given in the morning on an empty stomach for 10 days and, after the 20-day pause, the regimen is repeated. The basic cycle usually takes 3–6 months, we have chosen the six-month cycle in the study. We have assessed the number of infection attacks, the number of days with antimicrobial treatment, the number of days with symptomatic treatment, adverse reactions to therapy, subjective problems and physical findings in the patients, incl. microbiological findings.

The observed values were assessed both in the group of patients with immunostimulation and in the control group, i.e. in the same set of patients during the last 12 months before entering the study, when the patients were treated by antimicrobial medicinal products and symptomatic treatment only.

Results

Occurrence of new UTI attacks

We have assessed incidence of new infections during the treatment and monitoring of the patients during application of the Urivac[®] lysate, and compared it with the control 12-month period prior to commencement of immunomodulation. To verify the persistent treatment effect, we have extended comparison of the number of infections during treatment (D0–D180) and in the period of follow-up monitoring (D180–D360). The number of attacks of urinary tract infections was significantly different during the period of treatment and the follow-up period, compared with the control period prior to commencement of immunostimulation ($p = 2.2 \times 10^{-16}$), but there was no statistically significant difference between the treatment period and the subsequent 6-month follow-up period.

Antimicrobial UTI treatment

During immunostimulation, we have recorded significant reduction in consumption of antimicrobial medicinal products. Only 9 % of patients needed antibiotic treatment on days D0–D30, 11.6 % of patients were treated on days D30–D90. In the follow-up phase after the end of immunization, days D180–D360, 76.1 % of patients with RUTI in their history did not need any antimicrobial therapy.

Тільки 9 % пацієнтів не використовували антибіотикотерапію у дні Д0-Д30, 11,6 % пацієнтів — у дні Д30-Д90.

На етапі подальшого спостереження після завершення вакцинотерапії, тобто в період Д180-Д360, 76,1 % пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів не потребували лікування протимікробними засобами.

Симптоматичне лікування інфекцій сечовивідних шляхів

Під час імуностимулювання кількість днів симптоматичного лікування інфекцій сечовивідних шляхів значно зменшилася (табл. 1). Аналіз показав, що варіант «не застосовується» при симптоматичному лікуванні зустрічається найчастіше ($p < 0,003$).

Побічні ефекти лікування

Небажані явища були зареєстровані лікарем, який проводив лікування, у двох пацієнтів. Один з випадків був зареєстрований як «порушення дихання», ймовірна етіологія — алергія, проте лікування 67-річної жінки не було припинено. У другому випадку у 83-річного чоловіка був зареєстрований запор тяжкого ступеня на 2-му місяці лікування, і на прохання пацієнта лікування було припинено.

Суб'єктивна оцінка результатів лікування пацієнтами

Оцінка «покращення стану» значно переважала в період Д90-Д180 ($p < 2,2 \times 10^{-16}$). Суб'єктивна оцінка «зна-

Symptomatic UTI treatment

During immunostimulation, the number of days with symptomatic UTI treatment decreased significantly. The analysis shows that the number “N/A” ($p < 0.003$) was most frequently represented (i.e. the necessity of symptomatic treatment).

Side effects of treatment

Adverse effect was reported in two patients by the attending physician. In one case, there was a “breathing disorder” with anticipated allergic etiology, but treatment was not discontinued in the woman at the age of 67. In the second case, a 83-year-old man had a severe constipation in the 2nd month of treatment and at the patient’s request the therapy was discontinued.

Subjective evaluation of treatment by the patients

Subjective evaluation of treatment by the patients is one of the keys parameters.

Statistical analysis of the set of patients has proved that there was no significant difference between improvement and impairment of the subjective state of the patients ($p < 0.857$) during the first visit. In case of all subsequent controls/visits, improvements outweigh explicitly ($p < 2.2 \times 10^{-16}$). Subjective assessment improves significantly with the time (during individual visits). This fact can be documented by conclusion of a correlation analysis predicting a

Таблиця 1

Критерії оцінки	Тривалість дослідження 2 роки			
	Моніторинг 12 місяців до протирецидивної терапії Urivac®	6 місяців з Urivac®	6 місяців після протирецидивної терапії Urivac®	Статистична значущість (рівень вірогідності p)
Суб'єктивна оцінка пацієнта (стан покращився/стан значно покращився), %	36,9/0	52,0/31,0	30,8/57,7	$\leq 4,6 \times 10^{-14}$
Позитивна мікробіологічна відповідь у пацієнтів, %*	42,0	67,1	77,4	$\leq 0,002$
Середня кількість днів симптоматичного лікування на 1 пацієнта за період	57,4	42,3	44,6	$< 0,003$
Середня кількість днів використання антибіотиків на 1 пацієнта за період	25	22,3	18,9	$\leq 2,3 \times 10^{-8}$
Середня кількість рецидивів на 1 пацієнта за період	4,217	0,248	0,422	$2,2 \times 10^{-16}$
		0,292		

Примітки: p — вірогідність того, що отриманий результат правильно репрезентує популяцію, вибірка з якої досліджувалась; якщо $p \leq 0,05$, знайдено статистично вірогідні відмінності; чим менше значення p , тим більше впевненість у правильності результатів; * — зниження значущої бактеріурії $< 10^3$ КУО/мл.

чно покращився» переважала в Д360. Цей факт можна підтвердити результатом кореляційного аналізу, що прогнозує статистично вірогідну різницю для коефіцієнта кореляції Пірсона ($p < 0,020$).

Висновки

Urivac® містить 5 мг інактивованих бактеріальних штамів найбільш поширених збудників урологічних запальних хвороб (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*). Засіб застосовують протягом 3 місяців, і він може бути використаний повторно протягом року. Застосування Urivac® сприяє значному зменшенню кількості загострень інфекції ($p = 2,2 \times 10^{-16}$), що спостерігається навіть після припинення його прийому, при цьому значного покращання стану досягають, за суб'єктивними оцінками пацієнтів, 57 %. Значно зменшилася кількість днів, у які пацієнти потребували протимікробної й симптоматичної терапії. Мікробіологічна відповідь досягає рівня 77 %, але цей показник знижується з плином часу. У двох пацієнтів побічні ефекти спричинили дострокове припинення лікування.

Полівалентні вакцини є альтернативним протирецидивним методом при інфекціях сечовивідних шляхів. Urivac® є одним із таких варіантів, і вважається, що препарат має високу клінічну ефективність. ■

statistically significant dependence for Pearson's correlation coefficient ($p < 0.020$). The Pearson's correlation coefficient expresses strength of the linear dependence between two variables.

Conclusions

Urivac® contains 5 mg of bacterial lysate from the strains of the most frequent agents of urologic inflammations (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*). It is administered in the three-month regimen and can be reused during the year. Administration is accompanied by a significant decrease in the number of infectious attacks ($p = 2.2 \times 10^{-16}$), which persists even after discontinuation of therapy with a 57 % subjective improvement. At the time of treatment 85 % of patients were free from any symptoms, 70.8 % of them during the follow-up monitoring. The number of days of forced antimicrobial and symptomatic treatment was reduced significantly. The microbiological response reaches 77 % and is decreased with the lapse of time. In case of exacerbations, the uropathogenic flora was detected in 61%. Side effects in two patients led to premature termination of the therapeutic regimen. Polyvalent lysates are one of the alternatives in RUTI prophylaxis. Urivac® belongs among such important options with assumed good clinical response. ■

Список літератури /References

1. Bystron J. Recurrent infections and their effects by immunomodulation // *Med. Practice*. 2010; 7(3): 115-121.
2. Bartomckova K. Uroinfekce. Prague: Galén, 2000. 79 p.
3. Petanova J. Immunostimulatory therapy, risks, benefits, current possibilities // *Internal Med*. 2011; 13(9): 343-346.
4. Kotulova D. Proposal for standard methods of preparation of bacterial immunomodulatory stock vaccines // *Acta Hygienica, Epidemiologica et Microbiologica*. Praha: Inst. hygiene and epidemiology; 1991. Appendix № 2.
5. Conti-Freitas L.C., Foss-Freitas M.C. et al. Effect of BCG stimulation on proinflammatory cytokine production in laryngeal cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 58: 25-29.
6. Fuakové T. Immunomodulation // *Clinical Immunology in Practice (2nd Edition)*. Prague: Galén; 1997. P. 280-318.
7. Byron J. Bacterial Immunomodulators — Present in Clinical Practice // *Remedia*. 2010; 20: 298-304.
8. Petanova J. Immunostimulatory treatment in urology // *Urol. Practice*. 2013; 14(3): 100-103.
9. Bartomckova K. Commentary on the article Petanova J. "Immunostimulating treatment in urology" // *Urol. Practice*. 2013; 14(3): 103.
10. Bauer H.W., Alloussi S., Egger G. et al. A Long-Term, Multicenter, Double-Blind Study of an *Escherichia Coli* Extract (OM-89) in Female Patients with Recurrent Urinary Tract Infections // *European Urology*. 2005; 47: 542-548.
11. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2014. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
12. Karen I., Kolek V., Matouskova M. et al. Antibiotic therapy of respiratory, urinary and skin infections in general practitioner's office. Recommended Diagnostic and Therapeutic Procedures for General Practitioners, Update 2014: 31.
13. Ha U.S., Cho Y.H. Immunostimulation with *Escherichia coli* extract: prevention of recurrent urinary tract infections // *International J. Antimicrob Agent*. 2008; 31 (Suppl. 1): S63-67.
14. Bystron J. Use of bacterial lysates in clinical practice // *Interni Med*. 2012; 14(1): 12-17.
15. Rugendorff E.W. Immunological treatment of recurrent urinary tract infections with immunoactive *E.coli* fractions in women // *Intern. Urogynecol. J*. 1992; 3: 174-184.
16. Sabra R. Vesicoureteral Reflex, Reflex Nephropathy, and Urinary Infections. Praha: Maxdorf-Jessenius; 1995.
17. Cruz F., Dambros M., Naber K.G. et al. Recurrent Urinary Tract Infections: Uro-Vaxom, and New Alternatives // *European Urology*. 2009; Suppl. 8: 762-768.
18. Bartomckova K. Treatment of urinary tract infections in the era of increasing antibiotic resistance. Is immunomodulation meaningful? // *Ces. Urol.*, 2009; 1 (13): 19-20.
19. Rejchrt M., Havlova K., Křfz J. Prevention of recurrent uro-infections by intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate in patients after spinal cord injury // *Urol. Practice*. 2015; 16(1): 43.
20. Why use URIVAC. <http://www.bioveta.cz/en/humannidivize/urivac>.

Оригінал статті надрукований у *Ces. Urol.* 2015; 19(1): 33-43. ■

Miroslav Hanuš¹, Michaela Matoušková¹, Vlasta Králová¹, Jan Híblbauer jr.², Jakub Szewczyk³, Radek Sýkora³, Riad Sabra⁴, Peter Tomašík⁵, Jiří Paseka⁶

¹Urocentrum, Prague, Czech Republic

²Sanus, Hradec Králové, Czech Republic

³Department of Urology, Faculty Hospital Ostrava, Czech Republic

⁴Urolog, Prague, Czech Republic

⁵Urohlep, Brno, Czech Republic

⁶Leading Clinical Research, Czech Republic

Вакциноterapia (Urivac®) для профилактики рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей

Резюме. В европейских странах, включая Чешскую Республику, инфекции мочевыводящих путей уже длительное время занимают второе место среди инфекционных болезней, следовательно, являются значимой социально-экономической проблемой. Вместе с респираторными инфекциями инфекции мочевыводящих путей являются основной причиной назначения противомикробных средств. Широкое применение противомикробных средств является одной из основных причин возрастания бактериальной резистентности. Вакциноterapia — возможный метод профилактики рецидивирующих инфекций мочевых путей, который также может уменьшить потребность в использовании противомикробных средств. В проспективном многоцентровом исследовании изучалась клиническая эффективность, переносимость и польза лечения рецидивирующих инфекций продуктом под брендовым названием Urivac®. После вакцинотерапии количество случаев обострения инфекций мочевых путей значительно уменьшилось как во

время лечения, так и после его завершения ($p = 2,2 \times 10^{-16}$). В период курса вакцинотерапии у 85 % пациентов не отмечалось симптомов заболевания, что же касается дальнейшего наблюдения в течение 180 дней после курса вакцинотерапии, то этот показатель составлял 70,8 %. На фоне лечения отмечалось уменьшение количества назначенных противомикробных средств. Улучшение состояния по субъективной оценке отмечалось у более 57 % пациентов даже после завершения лечения. Микробиологический ответ достигал уровня 77 % и снижался во время мониторинга после завершения лечения. В случаях обострения в период мониторинга после вакцинотерапии уропатогенная флора определялась у 61 % пациентов. Развитие нежелательных явлений у двух пациентов в виде индивидуальной непереносимости привело к досрочному прекращению лечения. **Ключевые слова:** вакциноterapia; инактивированные лиофилизированные формы возбудителей; рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей

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

Дисплазія сполучної тканини як провокуючий фактор важкості пієлонефриту в дітей

Резюме. Актуальність. Останніми десятиріччями все більшу увагу привертає патологія різних органів і систем людини, асоційована з дисплазією сполучної тканини (ДСТ), через часте формування на її фоні патології різних систем організму, зокрема з боку нирок. **Мета дослідження** — з'ясування ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у важкості перебігу пієлонефриту (ПН) у дітей та пошук можливих молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих із порушенням фібрилогенезу в дітей із різними варіантами перебігу ПН. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 дітей із ПН. За результатами катamnестичного спостереження вони були розподілені на 2 групи: I — 30 дітей із хронічним пієлонефритом (ХрПН), у катamnезі яких діагностувались 3 епізоди рецидиву ПН і більше впродовж 2 років, II — 30 дітей із ПН, в яких впродовж 2 років не відмічалось рецидивів ПН. Контрольну групу становили 42 здорові дитини. Дітям проводилося рутинне обстеження, встановлювались клініко-лабораторні маркери порушення фібрилогенезу (фенотипові ознаки ДСТ, вміст оксипроліну (Оп) у плазмі крові та сечі) та молекулярно-генетичне тестування локусів ТТ та СТ поліморфного локусу rs565470 гена COL4A2 та локусів АА та АГ поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1. **Результати.** У дітей із ХрПН вірогідно частіше відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини порівняно з даними дітей із гострим ПН (ГПН). Практично у всіх обстежених із ХрПН були вірогідно підвищені показники вільної та зв'язаної фракцій Оп у плазмі крові ($47,14 \pm 0,03$ мкмоль/л та $40,08 \pm 0,03$ мкмоль/л відповідно), вірогідно відрізняючись від даних дітей із ГПН ($17,65 \pm 0,01$ мкмоль/л та $17,22 \pm 0,02$ мкмоль/л), серед яких ці показники були підвищені тільки у 12,0 та 16,0 % дітей відповідно. У 97,0 % дітей із ХрПН визначався підвищений рівень Оп у сечі, що перевищувало частоту його виділення із сечею в дітей із ГПН (10 %). Установлена вірогідна вища частота «дикого» генотипу АА — rs605143 гена колагену COL4A1 у дітей із ХрПН порівняно з даними осіб загальнопопуляційної контрольної групи (21,4 проти 4,8 %, $p < 0,05$). Розрахунки показали, що носійство цього генотипу в п'ять разів збільшує ризик розвитку ХрПН (OR 5,105, 95% CI 0,12–0,87), а наявність у дитини генотипу ТТ поліморфного локусу rs565470 гена колагену COL4A2 зменшує ризик розвитку рецидивування ПН (OR 0,14, 95% CI 0,02–1,19). **Висновки.** Наявність НДСТ у дитини відіграє важливу роль у процесі хронізації пієлонефриту, тому наявність ознак НДСТ є прогностично неблагополучною. З метою прогнозування генетично детермінованої схильності до хронізації ПН рекомендується проведення молекулярно-генетичного тестування генотипів АА та АГ поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 та генотипів ТТ та ТС поліморфного локусу rs565470 гена колагену COL4A2.

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

Вступ

Останніми десятиріччями все більшу увагу лікарів-практиків привертає патологія різних органів і систем організму людини, що асоційована з дисплазією сполучної тканини (ДСТ). Значимість даної проблеми обумовлена значною поширеністю ДСТ,

системністю ураження, високою ймовірністю формування патології з боку різних органів та систем [1, 2].

ДСТ — це унікальна онтогенетична аномалія розвитку організму, що належить до числа складних, далеко не вивчених питань сучасної медицини. Безумовно, провідне значення в розвитку клініч-

них проявів ДСТ мають мутації генів, що кодують синтез і просторову організацію колагену та відповідають за формування компонентів екстрацелюлярного матриксу [3, 4]. За генетичною основою усі дисплазії сполучної тканини (СТ) поділяються на диференційовані та недиференційовані. Диференційовані ДСТ — це хвороби з мутаціями одного гена білка колагену. Вони зустрічаються рідко та мало залежать від зовнішніх факторів. У популяції частіше спостерігаються недиференційовані ДСТ (НДСТ), які характеризуються мутацією не одного гена, а нуклеотидним поліморфізмом [5]. ДСТ може бути пов'язана як із порушенням синтезу колагену під час фібрилогенезу, так і зі змінами його біодеградації, ферментопатіями, дефектами фібронектину, еластину, глікопротеїдів, протеогліканів, а також із дефіцитом різних кофакторів ферментів (магнію, цинку, міді), аскорбінової кислоти, ксисно та ін., що 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 [6, 7].

У літературі все частіше зустрічаються дані про роль екзогенних факторів у розвитку дезорганізації сполучної тканини [8]. Певну роль у прогресуванні НДСТ відіграють екологічні фактори, навколишнє середовище, свинець, алюміній, стронцій, кадмій, що затримують дозрівання сполучнотканинних структур; нераціональне харчування, що призводить до дефіцитних станів (магнію, аскорбінової кислоти, міді, селену, цинку, молібдену), як наслідок порушення обміну та дозрівання сполучної тканини, повна відсутність або нераціональна фізична активність [9].

Негативний вплив преморбідних чинників є своєрідним патогенетично обумовленим підґрунтям щодо стану здоров'я дітей із синдромом недиференційованої ДСТ і підвищує їх схильність до розвитку генералізованої диспластикозалежної патології в дітей [4].

СТ завдяки запрограмованій природою мінливості та поширеності в організмі (понад 85,0 % маси тіла) визначає поліорганність уражень при недиференційованій дисплазії сполучної тканини [9].

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 у результаті зовнішніх мутагенних впливів у фетальному періоді [10]. Окрім великої кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, нерідко виникають вроджені аномалії СТ мультифакторної природи [11, 12].

Нирки беруть участь у багатьох патологічних процесах, оскільки є одним з 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 [13, 14].

Багатьма дослідниками відмічається, що останнім часом клінічний перебіг пієлонефриту в дітей характеризується збільшенням кількості латентних форм захворювання, підвищенням резистентності до традиційної антибактеріальної терапії, що призводить до хронізації і рецидивування патологічного процесу в нирках [2]. Згідно зі статистичними даними МОЗ України, за останні 5 років захворюваність на інфекції сечової системи збільшилась від 40 до 56 дітей на 1000 дитячого населення. Рецидивування інфекцій сечовивідних шляхів відмічається в 30–50 % пацієнтів [15].

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 [16]. Особливої уваги заслуговують діти з проявами ДСТ [17].

На сьогодні загальні методи молекулярної медицини знаходять своє місце в клінічній практиці, розширюють діагностичні можливості та допомагають вирішувати питання розробки профілактичних заходів [18]. Усе більше дослідників останнім десятиріччям звертаються до питання генетичної обумовленості порушень стану здоров'я у дітей [19, 20].

Закордонними та вітчизняними дослідженнями доведено, що значна кількість соматичних захворювань характеризується поліморфізмом, при цьому виявляються суттєві популяційні, етнічні, расові варіації, пов'язані з історичними традиціями, відмінностями в харчуванні, географічним середовищем життєдіяльності, епідеміями інфекційних захворювань, особливостями забруднення довкілля тощо [21, 22]. Ці різноманітні фактори ризику розглядаються як епігенетичні фактори впливу на організм людини.

З огляду на вищевикладене залишається відкритим питання про роль дисплазії сполучної тканини при пієлонефриті в дітей, ознаки якої все частіше зустрічаються серед хворих нефрологічної групи та можуть впливати на характер і перебіг захворювання, його виникнення, хронізацію та стійкість до терапії.

Мета — з'ясування ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини у важкості перебігу пієлонефриту в дітей та пошук можливих молекулярно-генетичних маркерів, асоційованих із порушенням фібрилогенезу в дітей із різними варіантами перебігу пієлонефриту.

Матеріали та методи

Обстежено 60 дітей віком від 3 до 18 років, які поступали на стаціонарне лікування з діагнозом «гострий пієлонефрит» у I педіатричне відділення КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у 2016–2017 роках. За результатами спостереження за хворими в катамнезі 1–2 років вони були розподілені на 2 групи за частотою епізодів загострення запального процесу нирок упродовж 2 років: I група (I — ХрПН — 30 осіб) —

це діти з хронічним пієлонефритом, рецидивуючим перебігом, в яких діагностувалось 3 і більше епізодів рецидиву пієлонефриту впродовж 2 років, II група (II — ГПН — 30 дітей), у яких при поступленні в стаціонар був діагностований гострий пієлонефрит, а впродовж 2 років катamnестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання.

Результати дослідження дітей основних груп порівнювали з результатами обстеження 42 соматично здорових дітей того ж віку (III — здорові — контроль), які були обстежені під час виїзду 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 в дитячій нефрології та педіатрії методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження.

При поступленні дітей здійснювалися:

— ретельне опитування дітей та їх батьків за спеціально розробленою анкетною для уточнення необхідних анамнестичних даних;

— клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання з акцентом на виявлення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини;

— визначення рутинних клінічних, лабораторних показників (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові) та інструментальних методів обстеження (УЗД нирок, мікційна цистографія, екскреторна урографія);

— визначення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини за Брайтонівськими та модифікованими Мілковською — Димитровою і Каркашевою критеріями;

— визначення рівнів вільної та зв'язаної фракції оксипроліну в плазмі крові за методом Шараєва;

— дослідження рівня екскреції оксипроліну в сечі за методом Е.О. Юрьєвої, В.В. Длин у модифікації О.О. Добрик, С.Л. Няньковського, М.Ю. Іськів;

— проведення молекулярно-генетичного дослідження AA та AG генотипів/алелів поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 та TT і TC генотипів/алелів поліморфного локусу rs565470 гена колагену COL4A2 за допомогою методу полімераз-

ної ланцюгової реакції та поліморфізму довжин рестриктивних фрагментів.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась із використанням програми Microsoft Excel та прикладного пакета Statistica 5.0 for Windows. Для обробки результатів, що потрапляли під нормальний розподіл, використовувався статистичний метод із врахуванням середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD). Розрахунки основних статистичних величин здійснювались за загальноприйнятими формулами [29].

Результати

Розподіл обстежених дітей за віком та статтю поданий у табл. 1.

Аналіз табличних даних вказує на можливість коректного порівняння результатів дослідження дітей із пієлонефритом обох груп, оскільки вони мало відрізнялись як за віком, так і за статтю (табл. 1).

З метою вивчення можливої ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини в перебігу пієлонефриту проаналізовано характер та частоту фенотипових проявів недиференційованої ДСТ в обстежених дітей двох груп (табл. 2).

Визначення частоти фенотипових проявів НДСТ в обстежених дітей вказує на те, що в дітей I групи вірогідно частіше відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини, чого не спостерігалось у дітей II групи та осіб групи контролю (табл. 2).

З метою уточнення наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дітей, у тому числі і як причини більш тяжчого перебігу пієлонефриту в дітей і схильності до хронізації процесу, а також із метою прогнозування частих рецидивів пієлонефриту усім дітям із пієлонефритом проведено визначення рівнів вільної та зв'язаної фракції оксипроліну в плазмі крові та сечі [25, 26] як показника підвищеного метаболізму колагену та порушення фібрилогенезу і, відповідно, загальноприйнятого маркера наявності дисплазії сполучної тканини. Отримані дані порівнювались із даними здорових дітей контрольної групи (табл. 3).

У практично всіх обстежених дітей обох груп показники підвищеного метаболізму колагену були вірогідно вищими від даних здорових дітей (табл. 3). Проте в дітей I групи підвищені показники вільної

Таблиця 1. Розподіл обстежених дітей за віком та статтю

Групи дітей	Кількість, n	Вік						Стать			
		4–6 років		7–12 років		12–16 років		Хлопчики		Дівчатка	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I — ХрПН	30	8	33,3*	12	40,0* **	10	33,3*	12	40,0*	18	60,0*
II — ГПН	30	11	36,7*	9	30,0*	10	33,3*	13	43,3*	17	56,6*
III — здорові — контроль	42	14	33,3	16	38,1	12	28,57	24	57,14	18	42,86

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

та зв'язаної фракції оксипроліну в плазмі крові діагностовані в більшій кількості дітей (87,0 та 78,0 % відповідно), які за середньоарифметичними даними вірогідно відрізнялись від даних дітей II групи (12,0 та 16,0 % відповідно), що свідчить про посилений обмін колагену в дітей із хронічним пієлонефритом та частими його рецидивами.

З метою вивчення інтенсивності процесів деградації колагену в дітей обох груп спостереження методом якісної реакції (за ступенем помутніння) було визначено рівень оксипроліну в сечі як показника патологічного метаболізму колагену в результаті порушення процесів фібрилогенезу. Результати екскреції оксипроліну з добовою сечею в дітей із пієлонефритом обох груп спостереження порівняно з даними здорових дітей подані в табл. 4.

Визначення рівня екскреції оксипроліну в сечі дітей із пієлонефритом (табл. 4) свідчить про посилення розпаду й екскрецію продуктів обміну кола-

гену в дитячому організмі в 97,0 % обстежених дітей I групи, що значно перевищує частоту виділення оксипроліну із сечею в дітей II групи (10,0 %) та в осіб контрольної групи (8,0 %), що вказує на порушення катаболізму сполучної тканини в практично всіх дітей із ХрПН із рецидивуючим перебігом.

З метою пошуку можливих генетичних маркерів, асоційованих із порушенням фібрилогенезу в дітей, за допомогою методів полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжин рестракційних фрагментів проводили молекулярно-генетичне дослідження AA та AG генотипів/алелів поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 (табл. 5, 6).

Порівняльний аналіз розподілу генотипів AA та AG за поліморфним локусом rs605143 гена колагену COL4A1 у дітей із пієлонефритом проводили з особами, вибраними методом випадкової вибірки, що становили IV групу загальнопопуляційного контролю (ЗГПК).

Таблиця 2. Характер та частота фенотипових проявів в обстежених дітей

Виявлені фенотипові прояви НДСТ	Групи дітей					
	I — ХрПН, n = 30		II — ГПН, n = 30		III — здорові — контроль, n = 42	
	n	%	n	%	n	%
Гіпермобільність суглобів	16	53,0*, **	2	6,67	2	4,76
Астенічна тілобудова	17	56,67*, **	8	26,67*	7	16,67
Порушення зору	26	86,67*, **	11	36,67*	3	7,14
Арахнодактилія	1	0,33*, **	—	—	—	—
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 кіста	4	13,33*, **	1	3,33*	—	—

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

Таблиця 3. Показники розпаду колагену в крові дітей із пієлонефритом ($M \pm m$)

Показники	Групи дітей					
	I — ХрПН, n = 30		II — ГПН, n = 30		III — здорові — контроль, n = 42	
	$M \pm m$	q	$M \pm m$	q	$M \pm m$	q
Вільний оксипролін, мкмоль/л	47,14 ± 0,03*, **	0,87*, **	17,65 ± 0,01*	0,12*	12,64 ± 0,38	0,08
Зв'язаний оксипролін, мкмоль/л	40,08 ± 0,03*, **	0,78*, **	17,22 ± 0,02*	0,16*	8,30 ± 0,29	0,06

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

Таблиця 4. Вміст оксипроліну в сечі дітей із пієлонефритом ($M \pm m$)

Показники	Групи дітей					
	I — ХрПН, n = 30		II — ГПН, n = 30		III — здорові — контроль, n = 42	
	$M \pm m$	q	$M \pm m$	q	$M \pm m$	q
Оксипролін у сечі (+)	0,70 ± 0,02*, **	0,97*, **	0,13 ± 0,01*, **	0,10**	0,06 ± 0,01	0,08

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

Зареєстровано вірогідно нижчу частоту генотипу AG у дітей із хронічним перебігом пієлонефриту порівняно з результатами загальнопопуляційної групи контролю (39,3 проти 66,7 % відповідно, $p < 0,025$). Встановлена вірогідна вища частота «дикого» генотипу AA в дітей із хронічним пієлонефритом із частими рецидивами порівняно з даними осіб ЗГПК (21,4 проти 4,8 % у IV ЗГПК, $p < 0,05$). Доведено, що наявність у дитини генотипу AA поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 у п'ять разів збільшує ризик розвитку рецидивування хронічного пієлонефриту (OR 5,105, 95% CI 0,12–0,87) (табл. 5, 6).

З метою пошуку можливих генетичних маркерів, асоційованих із порушенням фібринолізу у дітей, також проводили молекулярно-генетичне дослідження TT та СТ генотипів/алелів поліморфного локусу rs565470 гена колагену COL4A2 за допомогою методів полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжин рестракційних фрагментів (табл. 7, 8).

Зареєстровано вірогідно нижчу частоту генотипу TT у дітей із гострим перебігом пієлонефриту порівняно з результатами загальнопопуляційної групи

контролю (0,37 проти 21,4 % відповідно, $p < 0,05$). Таким чином, доведено, що наявність у дитини генотипу TT поліморфного локусу rs565470 гена колагену COL4A2 зменшує ризик розвитку рецидивування пієлонефриту (OR 0,14, 95% CI 0,02–1,19) (табл. 8).

Обговорення

Висока частота проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дітей неодноразово продемонстрована даними ряду досліджень [6, 17, 23]. Однак частота фенотипових проявів у дітей із нефрологічною патологією вивчалась в основному в дітей із вродженими аномаліями розвитку сечовивідної системи [4, 13, 14]. За даними літератури, маркером лабораторного підтвердження порушення фібринолізу та, відповідно, недосконалого колагенового обміну є підвищення рівня оксипроліну в сироватці крові та сечі [24, 26].

За даними літератури, в дітей референтної групи рівень вільного та зв'язаного оксипроліну в плазмі крові дорівнює $12,20 \pm 0,49$ мкмоль/л і $8,60 \pm 0,34$ мкмоль/л відповідно. Чим вищий показник, тим більше посиленням вважається обмін колагену [30].

Таблиця 5. Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом rs605143 гена COL4A1 серед дітей із хронічним пієлонефритом

Генотипи rs605143	ХрПН, n = 30			ЗГПК, 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)

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

Таблиця 6. Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом rs605143 гена COL4A1 серед дітей із гострим пієлонефритом

Генотипи rs605143	ХрПН, n = 30			ЗГПК, n = 42			χ^2	p	OR (CI)
	n	%	HWE p = 0,32	n	%	HWE p = 0,007			
GG	14	53,8*	0,563	12	28,6*	0,383	4,344	< 0,05	2,92 (1,05–8,10)
AG	11	42,3*	0,375	28	66,7*	0,472	3,896	< 0,05	0,37 (0,13–1,01)
AA	1	0,38*	0,063	2	4,8*	0,145	0,032	> 0,05	0,80 (0,07–9,29)

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

Таблиця 7. Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом rs565470 гена COL4A2 серед дітей із хронічним пієлонефритом

Генотипи rs565470	ХрПН, n = 30			ЗГПК, n = 42			χ^2	p	OR (CI)
	n	%	HWE p = 0,46	n	%	HWE p = 0,03			
TT	7	23,3	0,267	9	21,4	0,300	0,037	> 0,05	1,12 (0,36–3,43)
CT	17	56,7*	0,499	28	66,7*	0,495	0,747	> 0,05	0,65 (0,25–1,72)
CC	6	20*	0,234	5	11,9*	0,205	0,886	> 0,05	1,85 (0,51–6,74)

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

За нашими даними, практично у всіх обстежених дітей обох груп показники підвищеного метаболізму колагену були вірогідно вищими від даних здорових дітей. Проте в дітей із ХрПН підвищені показники вільної та зв'язаної фракцій оксипроліну в плазмі крові діагностовані в більшій кількості дітей (87,0 та 78,0 % відповідно), ніж у дітей із ГПН (12,0 та 16,0 % відповідно), що за середньоарифметичними даними вірогідно відрізнялись від даних дітей із ГПН, що свідчить про посилений обмін колагену в дітей із хронічним піелонефритом та частими його рецидивами. Ці дані певною мірою збігаються з даними, отриманими Т.А. Криганою та В.В. Дліном [31], щодо зміни функціонального стану нирок залежно від ступеня вираженості дисплазії сполучної тканини в дітей із піелонефритом. За їх даними, ранній дебют піелонефриту відмічався в дітей із важким ступенем дисплазії сполучної тканини, а фільтраційна здатність нирок при легкому та середньому ступені ДСТ залишалась збереженою, тоді як її зниження відмічалось при тяжких вадах розвитку, поєднаних із міхурово-сечовідним рефлюксом [31].

Якісна реакція на виявлення оксипроліну в сечі дає можливість ранньої діагностики порушень обміну колагену [25, 26], що може застосовуватись як скринінг-тест у пацієнтів із піелонефритом. За результатами нашого дослідження, позитивні результати відмічались у 97,0 % обстежених дітей із ХрПН, що значно перевищувало частоту виділення оксипроліну з сечею в дітей із гострим піелонефритом (10,0 %) та в осіб контрольної групи (8,0 %), що вказує на порушення катаболізму сполучної тканини в практично всіх дітей із ХрПН із рецидивуючим перебігом. У дослідженні Г.О. Железної [32] отримані подібні дані, зокрема найбільш виражена оксипролінемія й оксипролінурія були відмічені при змішаному нетриманні сечі та спостерігались при ургентному і стресовому нетриманні сечі в жінок із дисплазією сполучної тканини, що свідчить про збільшення швидкості розпаду колагену в організмі жінок за наявності ДСТ, проте в дітей такі дослідження автори не проводили.

Закордонними та вітчизняними дослідженнями доведено, що значна кількість соматичних захворювань характеризується поліморфізмом, при цьому

виявляються суттєві популяційні, етнічні, расові варіації, пов'язані з історичними традиціями, відмінностями в харчуванні, географічним середовищем життєдіяльності, епідеміями інфекційних захворювань, особливостями забруднення довкілля тощо [21, 22]. Ці різноманітні фактори ризику розглядаються як епігенетичні фактори впливу на організм людини.

З метою пошуку можливих генетичних маркерів, асоційованих із порушенням фібрилогенезу в дітей, за допомогою методів полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжин рестракційних фрагментів було проведено молекулярно-генетичне тестування локусів ТТ та СТ поліморфного локусу rs 565470 гена COL4A2 та локусів АА та АГ поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 [27, 28].

Показано, що наявність у дитини генотипу АА поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 у п'ять разів збільшує ризик хронізації піелонефриту з частими рецидивами (OR 5,105; 95% CI 0,12–0,87). Доведено, що наявність у дитини генотипу ТТ поліморфного локусу rs565470 гена колагену COL4A2 зменшує ризик рецидивування піелонефриту, а отже, і його хронізацію (OR 0,14; 95% CI 0,02–1,19). У доступній авторам літературі аналогічних досліджень не зустрівся.

Отже, проаналізувавши результати клініко-параклінічного обстеження дітей із різними варіантами перебігу піелонефриту, можна зробити висновок, що недиференційована ДСТ відіграє важливу роль у процесі хронізації піелонефриту в дітей, а діти з проявами НДСТ мають важчий перебіг захворювання з частими рецидивами.

Проведене дослідження вказує на суттєву роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини як причини більш важкого перебігу піелонефриту в дітей і схильності до хронізації процесу та провокує часті рецидиви піелонефриту в дітей. Отже, наявність ознак НДСТ у дитини з піелонефритом є прогностично неблагополучною щодо хронізації патологічного процесу, що змушує задуматись над необхідністю призначення метаболічної терапії, що здатна покращити біоенергетичні процеси в сполучній тканині, при перших епізодах виникнення піелонефриту в дітей за наявності в них клініко-лабораторних проявів НДСТ.

Таблиця 8. Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом rs565470 гена COL4A2 серед дітей із гострим піелонефритом

Генотипи rs565470	ХрПН, n = 30			ЗГПК, n = 42			χ^2	p	OR (CI)
	n	%	HWE p = 0,0007	n	%	HWE p = 0,03			
ТТ	1	0,37*	0,198	9	21,4*	0,300	4,167	< 0,05	0,14 (0,02–1,19)
СТ	22	81,5*	0,494	28	66,7*	0,495	1,808	> 0,05	2,20 (0,69–7,04)
СС	4	14,8	0,309	5	11,9	0,205	0,123	> 0,05	1,29 (0,31–5,29)

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

Висновки

1. У дітей з хронічним пієлонефритом з частими рецидивами достовірно частіше, ніж в дітей з гострим пієлонефритом, відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини, такі як гіпермобільність суглобів (у 53,0 % дітей проти 6,67 %), астенічна тілобудова (56,67 проти 26,67 %), порушення зору (86,67 проти 36,67 %), деформація грудної клітки (43,33 проти 10,0 %), сколіотична постава (53,33 проти 13,33 %). Арахнодактилія та схильність до кровотеч відмічались лише у дітей з хронічним перебігом пієлонефриту (0,33 та 6,67 % відповідно).

2. У дітей із хронічним пієлонефритом із частими рецидивами встановлено підвищення показників вільної (87,0% обстежених) та зв'язаної фракції оксипроліну (78,0% осіб) в плазмі крові ($47,14 \pm 0,03$ мкмоль/л та $40,08 \pm 0,03$ мкмоль/л відповідно), що за середньоарифметичними даними вірогідно відрізнялось від даних дітей із гострим пієлонефритом ($17,65 \pm 0,01$ мкмоль/л та $17,22 \pm 0,02$ мкмоль/л), серед яких ці фракції оксипроліну були підвищені тільки у 12,0 та 16,0 % обстежених відповідно, що свідчить про посилений обмін колагену у дітей із хронічним пієлонефритом.

3. Визначення рівня оксипроліну в сечі в дітей із хронічним пієлонефритом із частими рецидивами свідчить про посилення розпаду й екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі в 97,0 % обстежених, яке значно перевищувало рівень виділення оксипроліну із сечею в дітей із гострим перебігом пієлонефриту (10,0 %), що вказує на виражене порушення катаболізму колагену в дітей, схильних до хронізації та рецидивування пієлонефриту.

4. Зареєстровано вірогідно нижчу частоту генотипу AG у дітей із хронічним перебігом пієлонефриту порівняно з результатами загальнопопуляційної групи контролю (39,3 проти 66,7 % відповідно, $p < 0,025$). Встановлена вірогідна вища частота «дикого» генотипу AA в осіб загальнопопуляційної контрольної групи порівняно з даними дітей із рецидивуючим перебігом хронічного пієлонефриту (21,4 проти 4,76 % у III — ЗГПК, $p < 0,05$). Наявність у дитини генотипу AA поліморфного локусу rs605143 гена колагену COL4A1 у п'ять разів збільшує ризик хронізації пієлонефриту (OR 5,105; 95% CI 0,12–0,87).

5. Наявність у дитини генотипу TT поліморфного локусу rs565470 гена колагену COL4A2 зменшує ризик розвитку хронічного пієлонефриту (OR 0,14; 95% CI 0,02–1,19).

6. З метою прогнозування в дітей генетично детермінованої схильності до хронізації та рецидивування пієлонефриту рекомендується проведення молекулярно-генетичного тестування генотипів AG та AA поліморфного локусу rs605143 гена COL4A1 та TT поліморфного локусу rs565470 гена колагену COL4A2 як інформативних маркерів, асоційованих із дисплазією сполучної тканини.

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

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

Рецензенти: проф. Беш Л.В., проф. Гнатейко О.З.

Список літератури

1. Лавренчук О.В. Актуальна діагностика, фактори прогресування та лікування пієлонефриту у дітей / О.В. Лавренчук: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — К., 2015.
2. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом».
3. Пянтковський О.С. Аналіз частоти проявів дисплазії сполучної тканини / О.С. Пянтковський // Семейная медицина. — 2016. — № 5(67). — С. 149–154.
4. Фролова Т.В. Популяційний ризик виникнення порушень фібрилогенезу у дітей / Т.В. Фролова, О.В. Охачкіна, Ю.В. Сороколат, К.Г. Коліушко // Експериментальна і клінічна медицина. — 2013. — № 1(58). — С. 131–135.
5. Ковальчук Т.А. Генетичні аспекти розвитку дисплазії сполучної тканини серця у дітей / Т.А. Ковальчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2014. — № 2. — С. 81–86.
6. 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.
7. Назаренко Л.Г. Дисплазія сполучної тканини: роль у лікуванні та проблеми гестації / Л.Г. Назаренко // Жіночий лікар. — 2010. — № 1. — С. 42–48.
8. Альбицкий В.Ю., Винярская В.И. Возможности использования критериев качества жизни для оценки состояния здоровья детей // Рос. педиатр. журнал. — 2007. — № 5. — С. 54–56.
9. Макаруч О.М. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень / О.М. Макаруч, О.М. Римарчук, Л.В. Драгомирецький // Акушерство. Гінекологія. Генетика. — 2015. — № 2. — С. 18–19.
10. 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.
11. Казимирко В.К. Труднощі діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини в практиці лікаря-ревматолога / В.К. Казимирко, Л.М. Іваніцька, А.Х. Дубкова, Т.С. Силантьєва, Г.П. Іванова М.Ф. Полудень М.В. Шарова // Український ревматологічний журнал. — 2013. — № 3(53). — С. 96–100.
12. 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.
13. Повшєдна Т.Ю. Роль вчасного лікування вроджених вад розвитку сечовидільної системи в попередженні хронічної

ниркової недостатності у дітей / Т.Ю. Повишена, Д.В. Шевчук, Н.М. Корнійчук // Біологічні дослідження. — Житомир: ПП «Рута», 2015. — С. 423-429.

14. Лук'яненко Н.С. Оцінка діагностичної цінності маркування тканинної гіпоксії, мембранодеструкції та недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з міхурно-мисковим рефлюксом / Н.С. Лук'яненко, К.А. Кенс, Н.А. Петрица // Здоров'я ребенка. — № 6(74). — 2016. — С. 86-92.

15. Майданник В.Г. Сучасні аспекти піелонефриту у дітей / В.Г. Майданник, І.В. Ковальчук // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. — 2016. — Т. 9, № 3. — С. 17-40.

16. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря. — Донецьк: Видавництво «Заславський А.Ю.», 2014. — С. 464 с.

17. Синицька В.О. Метаболічна терапія у комплексному лікуванні синдрому дисплазії сполучної тканини / В.О. Синицька, Г.А. Павлишин, О.Б. Чубата // МЛ. — № 8(54). — 2008. — С. 89-90.

18. Подольський В.В. Жіноче репродуктивне здоров'я — найважливіша проблема нашого часу / В.В. Подольський // Жіноче здоров'я. — 2003. — 1(13). — С. 100-102.

19. Баранов В.С. Генетична основа схильності до деяких загальних мультифакторіальних захворювань / В.С. Баранов // Медична генетика. — 2004. — 3(3). — С. 102-112.

20. Tempfer C.B., Simoni M., Destenaves B., Fauser J.M. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part II — endometriosis // Human Reproduction Update. — 2009. — 1(15). — P. 97-118. PMID: PMC2639061. Published online 2008 Sep 19. doi: 10.1093/humupd/dmn040.

21. Nebert D.V. Polymorphisms in drug metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — 60. — P. 265-271.

22. Генетический паспорт как основа индивидуальной и прогностической медицины / Под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Н-Л, 2009. — 528 с.

23. Beighton P., Paeppe A., Steinmann B. International nosology of heritable disorders of connective tissue // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 77, № 2. — P. 31-37.

24. Шараєв П.Н. Метод визначення зв'язаного та вільного оксипроліну в сироватці крові / П.Н. Шараєв // Лабораторное дело. — 1981. — С. 283-285.

25. Юрьева Е.А. Диагностический справочник нефролога / Е.А. Юрьева, В.В. Длин. — М.: Оверлей, 2002. — 95 с.

26. Няньковський С.Л., Добрик О.О., Іськів М.Ю. Метаболічна терапія та роль у комплексному лікуванні дисплазії сполучної тканини у дитячій нефрології // Современная педиатрия. — 2016. — 1(73). — P. 131-136.

27. Dilare Adi. 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.

28. 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. — P. 153. doi: 10.1186/1476-511X-12-153.

29. Боровиков В. Статистика: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов [Текст] / В. Боровиков — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.

30. Кадурина Т.І., Горбунова В.І. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. — СПб.: Элби-СПб, 2009. — 704 с.

31. Крыганова Т.А. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей / Т.А. Крыганова, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — № 3. — С. 81-86.

32. Железна Г.О. Біохімічні особливості колагенового обміну при лікуванні нетримання сечі у жінок // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2012. — Т. 17, № 3-4. — С. 68-74.

Отримано 15.03.2018

Отримано у виправленому вигляді 10.06.2018 ■

Лук'яненко 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 им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Дисплазия соединительной ткани как провоцирующий фактор тяжести пиелонефрита у детей

Резюме. Актуальность. В последние десятилетия все большее внимание привлекает патология различных органов и систем человека, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), из-за частого формирования на ее фоне патологии различных систем организма, в частности со стороны почек. **Цель** исследования — выяснение роли недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в тяжести течения пиелонефрита (ПН) у детей и поиск возможных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с нарушением фибриллогенеза у детей с различными вариантами течения ПН. **Материалы и методы.** Обследовано 60 детей с ПН. По результатам катamnестического наблюдения они были разделены на 2 группы: I — 30 детей с хроническим пиелонефритом (ХрПН), в катamnезе которых диагностировались 3 эпизода рецидива ПН и более в течение 2 лет, II — 30 детей

с ПН, у которых в течение 2 лет не отмечалось рецидивов ПН. Контрольную группу составили 42 здоровых ребенка. Детям проводилось рутинное обследование, устанавливались клинико-лабораторные маркеры нарушения фибриллогенеза (фенотипические признаки ДСТ, содержание оксипролина (Оп) в плазме крови и моче) и молекулярно-генетическое тестирование локусов ТТ и СТ полиморфного локуса rs565470 гена COL4A2 и локусов АА и АГ полиморфного локуса rs605143 гена коллагена COL4A1. **Результаты.** У детей с ХрПН достоверно чаще отмечались фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани по сравнению с данными детей с острым ПН (ОПН). Практически у всех обследованных с ХрПН были достоверно повышенные показатели свободной и связанной фракций Оп в плазме крови ($47,14 \pm 0,03$ мкмоль/л и $40,08 \pm 0,03$ мкмоль/л

соответственно), достоверно отличаясь от данных детей с ОПН ($17,65 \pm 0,01$ мкмоль/л и $17,22 \pm 0,02$ мкмоль/л), среди которых эти показатели были повышены только у 12,0 и 16,0 % детей соответственно. У 97,0 % детей с ХрПН определялся повышенный уровень Оп в моче, что превышало частоту его выделения с мочой у детей с ОПН (10 %). Установлена достоверная высокая частота «дикого» генотипа AA — rs605143 гена коллагена COL4A1 у детей с ХрПН сравнению с данными лиц общепопуляционной контрольной группы (21,4 против 4,8 %, $p < 0,05$). Расчеты показали, что носительство этого генотипа в пять раз увеличивает риск развития ХрПН (OR 5,105, 95% CI 0,12–0,87), а наличие у ребенка генотипа TT полиморфного локуса rs565470 гена коллагена COL4A2 уменьшает риск раз-

вития рецидивирования ПН (OR 0,14, 95% CI 0,02–1,19). **Выводы.** Наличие НДСТ у ребенка играет важную роль при хронизации пиелонефрита, поэтому наличие признаков НДСТ является прогностически неблагоприятным. С целью прогнозирования генетически детерминированной склонности к хронизации ПН рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования генотипов AA и AG полиморфного локуса rs605143 гена коллагена COL4A1 и генотипов TT и TC полиморфного локуса rs565470 гена коллагена COL4A2.

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

N.S. Lukyanenko^{1,2}, M.Yu. Iskiv¹, K.A. Kens², H.V. Makuch¹

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

Connective tissue dysplasia as a trigger of pyelonephritis severity in children

Abstract. Background. In recent decades, more and more attention of practitioners is attracted to the role of pathology of various organs and systems of the human body associated with connective tissue dysplasia, which leads to chronicity and relapse of the pathological process in the kidneys. The purpose of the research: to clarify the role of undifferentiated connective tissue disease in the severity of pyelonephritis in children and to search for possible molecular genetic markers associated with violations of fibrillogenesis in children with different clinical course of pyelonephritis. **Materials and methods.** There were examined 60 children with pyelonephritis aged 3–18 years. According to the results of follow-up, they were divided in 2 groups: I — 30 patients with chronic pyelonephritis, whose follow-up was characterized by 3 and more pyelonephritis relapses during 2 years, II — 30 children with pyelonephritis, who didn't have relapses within 2 years. The control group consisted of 42 somatically healthy children of the same age. All children underwent the routine comprehensive clinical and laboratory examination, clinical and laboratory markers of fibrillogenesis disorders were evaluated. There was conducted the molecular and genetic investigation of polymorphic loci rs605143 of collagen gene COL4A1 and rs565470 of collagen gene COL4A2. **Results.** In children with chronic pyelonephritis, phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia were significantly more common as compared to that of children, who had only one episode of pyelonephritis a year. Virtually in all examined children with chronic pyelonephritis, the values of free and bound fractions of hydroxyproline in the blood plasma were significantly increased (47.14 ± 0.03 $\mu\text{mol/l}$ and 40.08 ± 0.03 $\mu\text{mol/l}$, respectively) indicating an increased

collagen exchange, and differed reliably from those in patients with acute pyelonephritis (17.65 ± 0.01 $\mu\text{mol/l}$ and 17.22 ± 0.02 $\mu\text{mol/l}$), whose hydroxyproline fractions were elevated only by 12.0 and 16.0 %, respectively. In 97.0 % of children with chronic pyelonephritis, elevated levels of urinary hydroxyproline were detected indicating an increase in the breakdown and excretion of collagen metabolism products, which significantly exceeds the rate of excretion of hydroxyproline in patients with acute pyelonephritis (10 %). The frequency of the wild AA genotype rs605143 of the COL4A1 collagen gene in children with recurrent chronic pyelonephritis was found to be higher than that of control group (21.4 vs. 4.8 %, $p < 0.05$). The presence in a child of AA genotype of the polymorphic rs605143 locus of the COL4A1 collagen gene five times increases the risk of chronic pyelonephritis recurrence (odds ratio (OR) 5.105, 95% confidence interval (CI) 0.12–0.87). On the contrary, as our studies have shown, the presence of TT genotype of the polymorphic locus rs565470 of the COL4A2 collagen gene reduces the risk of pyelonephritis recurrence (OR 0.14, 95% CI 0.02–1.19). **Conclusions.** The presence of undifferentiated connective tissue dysplasia in a child plays an important role in the course of chronic pyelonephritis. In order to predict genetically determined propensity to pyelonephritis relapse, it is recommended to carry out a molecular genetic testing of AA and AG genotypes of the polymorphic locus rs605143 of COL4A1 collagen gene, and TT and TS the genotypes of the rs565470 polymorphic locus of the COL4A2 collagen gene.

Keywords: children; connective tissue dysplasia; violations of fibrillogenesis; clinical laboratory and molecular genetic markers of dysplasia; hydroxyproline; collagen; pyelonephritis



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 розповсюдження 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. Кралллі оральні: 100 г кралелі містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

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

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

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

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

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

УДК 616.61-002.3-053.2-085

Мартинюк Л.П., Бутвин С.М., Мильнікова Т.О., Мартинюк Лар.П., Шершун О.І.
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»,
Тернопільська університетська лікарня, м. Тернопіль, Україна

Ефективність лікування рецидивуючого пієлонефриту з використанням Канефрону Н у хворих зі зниженою функцією нирок

Резюме. Актуальність. Обстежено 69 пацієнтів із загостренням хронічного пієлонефриту зі зниженою функцією нирок і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) від 89 до 60 мл/хв. Залежно від терапевтичної тактики пацієнти були розподілені на 2 групи: 1-ша група отримувала антибіотикотерапію 14 днів і додатково Канефрон Н протягом 24 тижнів; 2-га група — лише терапію антибіотиком упродовж 14 днів. **Матеріали та методи.** Крім проведення фізикального обстеження й катамнестичного спостереження, вивчалися показники антиоксидантного й імунологічного статусу хворих, ШКФ і рівні печінкових трансаміназ (вихідний рівень, 14-та доба і через 6 міс.). **Результати.** Через 14 днів у 1-й групі відзначався істотно більш повний регрес дизуричного, інтоксикаційного, больового й сечового синдромів. Рівень бактеріурії в 1-й групі також був істотно (на 76 %) нижчим, ніж у другій. Крім того, через 6 міс. у першій групі відзначалося покращання антиоксидантного статусу (зниження рівня малонового діальдегіду на 58 % проти 16 % у другій). Частота загострення хронічного пієлонефриту в 1-й групі протягом року спостереження становила 2,9 %, у 2-й групі — 32,4 %. Крім того, застосування Канефрону Н в 1-й групі не супроводжувалося значущими змінами ШКФ, показників імунологічної реактивності, що свідчить про відсутність потенційних ризиків. **Висновки.** Комбіноване лікування антибактеріальними препаратами з Канефроном Н більш ефективно зменшує клінічну симптоматику пієлонефриту у хворих із незначно й помірно зниженою функцією нирок порівняно з монотерапією антибіотиками, а також сприяє значному зменшенню частоти загострень захворювання. Використання Канефрону Н не впливає на ШКФ і функціональний стан печінки у хворих із незначно і помірно зниженою функцією нирок, препарат може безпечно й успішно застосовуватися в лікуванні даної категорії хворих.

Ключові слова: хронічний пієлонефрит; знижена функція нирок; загострення; Канефрон Н; антибіотикотерапія

Вступ

Протягом останніх років інфекції сечової системи (ІСС) залишаються актуальною проблемою внутрішньої медицини [1]. ІСС загалом і пієлонефрит (ПН) зокрема є найпоширенішими захворюваннями в усіх країнах світу, на які припадає понад 150 млн випадків на рік, і за частотою звернень по медичну допомогу в амбулаторній практиці посідають 2-ге місце серед всіх інфекцій, поступаючись лише інфекціям дихальних шляхів [2, 3]. Щороку понад 10 % людей хворіють на ІСС. Згідно з даними різних авторів [4–6], упродовж життя 70 % жінок

принаймні хоч раз у житті відмічають епізод ІСС, у 40 % спостерігається від 1 до 3 рецидивів ІСС на рік, а в 15 % пацієнтів має місце рецидивуючий перебіг захворювання [7]. Недуга переважно вражає осіб працездатного віку і призводить до тимчасової чи постійної втрати працездатності, серйозних структурних змін у нирках із відповідними наслідками, що зумовлює її медико-соціальне значення [5, 8, 9]. Даній патології притаманні гендерні й вікові особливості, що зумовлює необхідність урахування їх при розробці й плануванні лікувально-профілактичних заходів.

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

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

Для кореспонденції: Мартинюк Лариса Петрівна, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: l_martynyuk@yahoo.com

For correspondence: Larisa Martynyuk, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: l_martynyuk@yahoo.com

Незважаючи на успіхи, досягнуті протягом останніх років у лікуванні й профілактиці ПН, оптимізація терапевтичних схем лікування з метою мінімізації рецидивів і запобігання прогресуванню хронічної ниркової недостатності залишається актуальною медичною проблемою [10–13]. У переважній більшості випадків неефективність лікування пов'язують з розвитком бактеріальної полірезистентності через часте використання антибактеріальних препаратів, змінами в різних ланках імунної відповіді, метаболічними змінами, зокрема ендотоксикозом, мембранодеструктивними процесами, зумовленими активацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також розвитком вторинного імунodefіциту [5, 14–16]. Проблема лікування хворих на ПН із порушеною функцією нирок залишається недостатньо вивченою, а літературні дані щодо лікування даної категорії пацієнтів обмежені застереженнями щодо доз антибактеріальних препаратів при порушенні функції нирок. Саме тому є обґрунтованим пошук терапевтичних схем, які б не лише мали добрий антибактеріальний ефект, а й чинили імуномодулюючу дію, а також впливали на інтенсивність мембранодеструкції, рецидивування хвороби й зменшували темпи зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів із порушеною функцією нирок.

Одним з перспективних напрямків є застосування препарату Канефрон Н, що має протизапальну, антимікробну, спазмолітичну, діуретичну дію, покращує нирковий кровообіг і, за деякими даними, при регулярному застосуванні сповільнює темпи зниження швидкості клубочкової фільтрації [17]. Однак дані щодо його ефективності в лікуванні хворих зі зниженою ШКФ вкрай обмежені.

Мета дослідження: оцінити динаміку клінічних симптомів, ШКФ і частоту рецидивів ПН у жінок із незначно й помірно зниженою функцією нирок при використанні препарату Канефрон Н і дослідити його вплив на метаболічні й імунні порушення.

Гіпотеза полягала в тому, що Канефрон Н у комбінації з антибактеріальними препаратами здатен істотно зменшувати кількість рецидивів ПН у жінок із незначно та помірно зниженою функцією порівняно із стандартним лікуванням з використанням антибактеріальних препаратів.

Дизайн дослідження: клінічне дослідження IV фази, відкрите, з активним контролем, проспективне, з використанням паралельних груп, рандомізоване, моноцентрове.

Матеріали та методи

Нами проведено комплексне обстеження 69 хворих жінок на базі нефрологічного відділення Тернопільської університетської лікарні в період 2013–2017 років. Усім пацієнткам було діагностовано хронічний пієлонефрит у період рецидиву. У всіх пацієнток була знижена ШКФ у діапазоні від 89 до

60 мл/хв. Вік хворих коливався від 18 до 60 років, у середньому становив $41,2 \pm 9,8$ року.

Критеріями включення пацієнток до дослідження були наявність клінічних ознак загострення пієлонефриту, ідентифікація бактеріального збудника при мікробіологічному дослідженні сечі, достатня мотивація, здатність дотримуватися правил участі в дослідженні й письмова інформаційна згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: прийом будь-якого препарату чи будь-якого фітопрепарату протягом 3 місяців до включення в дослідження, вагітність, лактація, декомпенсовані захворювання або гострі стани, у тому числі гострий і хронічний гепатит, рівень аланінамінотрансферази (АлАТ), що в понад 3 рази перевищував верхню межу норми, застійна серцева недостатність (клас III або IV за NYHA), епізод гострого пошкодження нирок протягом 6 місяців до включення в дослідження, наявність обструкції сечової системи, супутні пухлини нирок і сечових шляхів і/або зниження швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/хв, алкоголізм і наркоманія.

Усім хворим було проведено повне фізикальне обстеження, а також комплекс загальноприйнятих у нефрології методів лабораторно-інструментальних досліджень (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, кількісне дослідження сечового осадку, добова протеїнурія, біохімічний аналіз крові із визначенням глюкози, сечовини, креатиніну як функціональних печінкових показників, визначали вміст білірубіну, аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази, лужної фосфатази (ЛФ)). Функцію нирок оцінювали за ШКФ, яку визначали за формулою СКД-ЕРІ (2012).

Мікробіологічне дослідження сечі включало ідентифікацію збудника за методом Bergey і визначення чутливості бактерій до антибіотиків методом стандартних дисків [18]. Кількісне визначення бактерій проводили за допомогою посіву сечі на тверді поживні середовища. Діагностично значущим вважали наявність > 10^4 колонієутворюючих одиниць в 1 мл сечі.

З метою виключення екстрауренальної лейкоцитурії всі пацієнтки були оглянуті гінекологом та урологом, а також обстежені на предмет урогенітальних інфекцій (трихомоніазу, хламідіозу, мікоплазмозу, уреаплазмозу) за допомогою імуноферментного аналізу. Виявлення вказаної патології було критерієм виключення з дослідження.

Неускладненим ПН вважали інфекційно-запальний процес у здорової невагітної сексуально активної жінки. Рецидивуючим перебігом вважали наявність 3 і більше рецидивів на рік. Серед обстежених переважали пацієнтки з хронічним неускладненим пієлонефритом — 38 (55,1 %) проти 31 (44,9 %) хворої на хронічний ускладнений пієлонефрит, $p < 0,05$. Ускладнюючими факторами були: сечокам'яна хвороба у 2 жінок (2,8 %), вроджені

аномалії розвитку — 1 (1,4 %) випадок, відсутність однієї нирки — 2 (2,8 %), нефроптоз II ступеня — 4 (5,8 %), цукровий діабет — 6 (8,7 %), артеріальна гіпертензія — 7 (13,0 %) і в постменопаузальний вік — 8 (11,6 %) випадків. Тривалість захворювання пацієнток коливалась від 1 до 18 років і середньому становила $7,1 \pm 0,7$ року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Діагностика синдрому ендогенної інтоксикації проводилась шляхом виявлення клінічних ознак інтоксикації, а також за вмістом в крові й сечі середньомолекулярних пептидів (СМП_{пер} і СМП_{сечі}), які визначались при фотоколориметруванні на довжині хвилі 254 і 280 нм (СМП_{254нм}, СМП_{280нм}) у реакції з трихлороцтовою кислотою [18], та еритроцитарного індексу ендогенної інтоксикації (ЕІЕІ), який ґрунтується на зміні сорбційної здатності мембран еритроцитів при ендотоксикозі.

Проведено дослідження сироваткового вмісту малонового діальдегіду (МДА) як показника інтенсивності ПОЛ шляхом спектрофотометричного визначення за методом Н.Д. Стальної [19]. Серед показників антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) визначали сироватковий вміст супероксиддисмутази (СОД) в реакції з нітросинім тетразолієм [20], каталази — за швидкістю розкладання перекису водню [21], відновленого глутатіону (SH-груп) при взаємодії з 2-нітробензойною кислотою [22].

Серед показників клітинної й гуморальної ланок імунітету здійснено визначення відносного вмісту в плазмі крові Т-лімфоцитів (CD3+) і їх популяцій (Т-лімфоцитів з властивостями хелперів, CD4+; Т-лімфоцитів із властивостями супресорів, CD8+), імунорегуляторного індексу (співвідношення CD4+/CD8+), природних кілерів (НК-клітин, CD16+), В-лімфоцитів (CD72+). Популяційний склад лімфоцитів визначали методом непрямой імунофлюоресценції з використанням відповідних моноклональних антитіл. Функціональну активність В-лімфоцитів оцінювали за концентрацією сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G. Їх визначення проводили методом радіальної імунодифузії й преципітації в агарі (Mancini G. et al., 1965). Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦК) у сироватці крові визначали за методом Й.І. Хоткової і співавт. (1978).

Відповідно до застосованих схем лікування всіх хворих із рецидивуючим перебігом ПН було рандомізовано у 2 групи. Групи були порівнянні за віком, тривалістю захворювання та ШКФ. Першій групі (1-ша група, антибіотик + Канефрон Н), яка включала 35 хворих, було призначено антибактеріальну терапію й рослинний препарат Канефрон Н по 2 драже або 50 крапель 3 рази на день протягом 24 тижнів (6 місяців).

Друга група (2-га група, антибіотик), до якої входили 34 пацієнтки, отримувала лише антибактеріальну терапію, що призначалася з урахуванням чутливості до антибіотиків згідно з рекомендація-

ми Європейської асоціації урологів щодо лікування ІСС. Тривалість лікування становила 14 днів до досягнення нормалізації сечового осаду, при потребі тривала ще 7–10 днів.

Тривалість дослідження становила 28 тижнів: 24 тижні лікування і 4 тижні подальшого спостереження.

Клініко-лабораторні показники оцінювали при надходженні хворих у стаціонар, через 14 днів і повторно після проведення 24-тижневого курсу лікування. Ефективність лікування з використанням Канефрону Н оцінювали за наявністю рецидивів через рік спостереження.

Статистична обробка результатів проводилась методом варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel. Для порівняння кількісних показників незалежних груп у випадку нормального розподілу використовували критерій Стьюдента. Розраховували середні значення показників (M) та їх середні квадратичні відхилення (m). Різницю величин вважали вірогідною при значенні $p < 0,05$ [16].

Результати та обговорення

Домінуючими синдромами в клінічній картині ПН були: інтоксикаційний — у 66 (95,7 %) хворих, больовий — у 62 (89,9 %), дизуричний — у 58 (84,1 %) хворих. Сечовий синдром і бактеріурію при бактеріологічному дослідженні сечі було виявлено в усіх пацієнтів. При цьому серед найчастіших збудників хронічного ПН були *E.coli* — 32 (46,4 %) випадки, *Enterobacter faecalis* — 22 (31,9 %), *Staphylococcus epidermidis* — 14 (20,3 %), *Staphylococcus saprophyticus* — 6 (8,7 %), *Streptococcus haemolyticus* — 3 (4,3 %), *Staphylococcus aureus* — 3 (4,3 %), *Klebsiella pneumonia* — 2 (2,9 %), *Proteus mirabilis* — 2 (2,9 %). У 21,7 % випадків було висіяно асоціацію мікроорганізмів, найчастіше *E.coli* та *Enterobacter*. Умовно-патогенні мікроорганізми в патологічному титрі (10^5) було виявлено в 17,7 % обстежених.

Вивчення динаміки клінічних проявів рецидиву ПН під впливом лікування, проведеного за різними схемами, показало, що при лікуванні за традиційним алгоритмом (лише антибіотиком) клінічні параметри інтоксикації зменшились порівняно з вихідним рівнем, проте не повернулись до норми. При такій схемі лікування утримувались больовий синдром, лейкоцитурія, дизуричний та інтоксикаційний синдроми в значній кількості пацієнтів (29,4; 17,6; 35,9 і 14,7 % відповідно) (табл. 1, рис. 1).

Значно кращі результати динаміки симптомів ПН продемонструвала схема лікування з додаванням Канефрону Н. Так, больовий синдром утримувався лише в 3 (8,6 %) осіб, дизуричний — у 4 (11,4 %), помірні симптоми інтоксикаційного синдрому — в 1 (2,9 %) хворого ($p < 0,05$ порівняно з групою стандартної терапії в усіх випадках). Лейкоцитурія за даними загального аналізу сечі мала місце в 1 (2,9 %) особи, за даними кількісного вивчення

сечі не була відмічена в жодного хворого (рис. 2). Отже, додавання Канефрону Н чинило виражений сприятливий вплив на показники активності хронічного ПН: за умови його призначення спостерігалась більш швидка і більш виражена позитивна динаміка аналізів сечі (зменшення лейкоцитурії, бактеріурії), зменшення больового синдрому й дизурії, покращення загального стану й зменшення проявів інтоксикації.

Отже, комбіноване лікування із застосуванням Канефрону Н сприяло збільшенню частоти ерадикації бактеріального збудника порівняно з лише антибіотикотерапією (94,3 % проти 76,5 %, $p < 0,05$).

Дослідження печінкових трансаміназ до і після лікування підтвердило наше припущення щодо безпеки й відсутності гепатотоксичних ефектів обох використаних терапевтичних схем терапії. Функціональні печінкові показники в групі хворих, яких лікували із застосуванням Ка-

нефрону Н, і в групі стандартного лікування утримувалися в межах нормативних значень і не відрізнялися між собою: АлАТ після лікування в обох групах становила $0,342 \pm 0,08$ мкмоль/год \times мл проти $0,37 \pm 0,02$ мкмоль/год \times мл відповідно, $p > 0,05$; АсАТ — $0,306 \pm 0,020$ мкмоль/год \times мл проти $0,309 \pm 0,040$ мкмоль/год \times мл, $p > 0,05$; ЛФ — $1,038 \pm 0,030$ ум.од. проти $1,147 \pm 0,070$ ум.од., $p > 0,05$.

Вивчення ШКФ у групах хворих до і через 24 тижні після лікування підтвердило припущення щодо безпеки терапії: було продемонстровано, що дані показники вірогідно не змінювалися в обох групах хворих у процесі лікування, а також не відрізнялися між собою в групах хворих з різними схемами після лікування (антибіотикотерапія і антибіотик + Канефрон Н) (табл. 2).

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що довготривале застосування Канефрону Н з метою

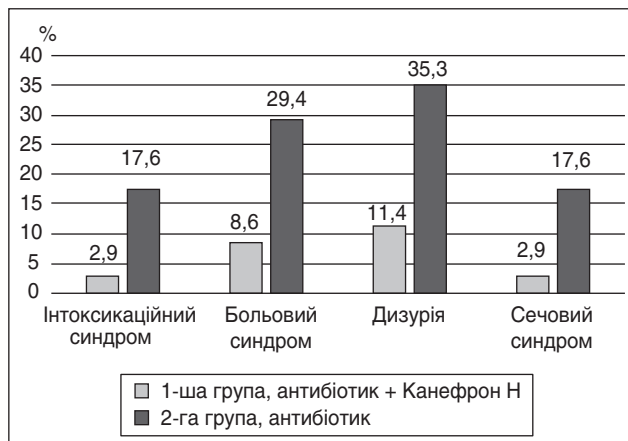


Рисунок 1. Кількість хворих із симптомами після лікування (%)

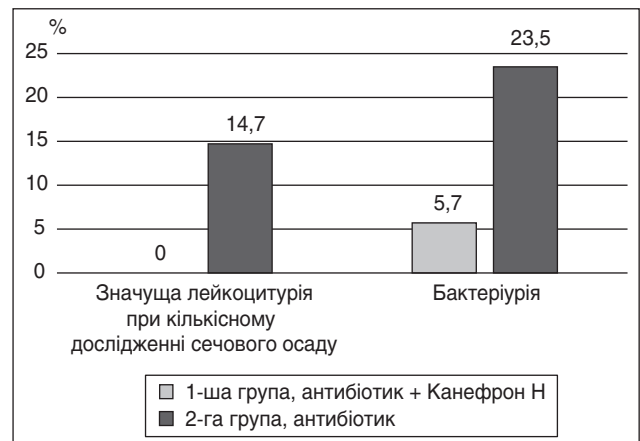


Рисунок 2. Показники аналізу сечі (%) після лікування

Таблиця 1. Динаміка клінічних симптомів залежно від способу лікування

Клінічна ознака	Кількість хворих із симптомами після лікування, n (%)		
	1-ша група, антибіотик + Канефрон Н (n = 35)	2-га група, антибіотик (n = 34)	p
Загальна слабкість	2 (5,7)	18 (52,9)	< 0,01
Періодичний субфебрилітет	0 (0)	5 (14,7)	< 0,05
Головний біль	2 (5,7)	8 (23,5)	< 0,05
Головокружіння	5 (14,3)	7 (20,6)	> 0,05
Пітливість	3 (8,6)	12 (35,3)	< 0,05
Нудота	2 (5,7)	4 (11,8)	> 0,05
Інтоксикаційний синдром	1 (2,9)	6 (17,6)	< 0,05
Больовий синдром	3 (8,6)	10 (29,4)	< 0,05
Дизурія	4 (11,4)	12 (35,3)	< 0,05
Сечовий синдром	1 (2,9)	6 (17,6)	< 0,05
Значуща лейкоцитурія при кількісному дослідженні сечового осаду	0	5 (14,7)	< 0,05
Бактеріурія	2 (5,7)	8 (23,5)	

Примітка: p — вірогідність різниці результатів між групами комбінованого й стандартного лікування.

проти рецидивної терапії в жінок, хворих на ПН, із незначно й помірно зниженою функцією нирок є безпечним і не чинить несприятливого впливу на ШКФ.

Аналізуючи результати, отримані після лікування, щодо змін лабораторних маркерів інтоксикації, бачимо, що ендотоксемія в обох групах знизилась порівняно з вихідним рівнем, а виділення середньомолекулярних пептидів зі сечею вірогідно збільшилось після проведеного терапевтичного курсу (табл. 3).

При цьому більш виражене зменшення показників інтоксикації показала схема лікування, що включала комбінацію з Канефроном Н. У цьому випадку показники ендотоксемії значно знизились порівняно з вихідним рівнем інтоксикації й порівняно з даними пацієнтів, які отримували стандартну терапію ($p < 0,01$). У цій групі відмічено більш виражене наближення показників ендотоксемії до контрольних і посилення виведення СМП зі сечею: рівень СМП_{Per_{254nm}} знизився з $533,7 \pm 18,3$ ум.од. до $382,0 \pm 15,5$ ум.од., $p < 0,01$; СМП_{Per_{280nm}} — з $232,5 \pm 7,2$ ум.од. до $180,4 \pm 6,7$ ум.од., $p < 0,01$; ЕІЕІ — з $57,1 \pm 2,3$ % до $39,7 \pm 2,0$ %, $p < 0,01$; рівень СМПсечі_{254nm} зріс з $185,4 \pm 9,9$ ум.од. до $349,7 \pm 14,6$ ум.од., $p < 0,01$, СМПсечі_{280nm} — з $215,2 \pm 3,4$ ум.од. до $392,1 \pm 10,5$ ум.од., $p < 0,01$.

Аналіз показників ПОЛ-АОСЗ показав, що рецидив ПН супроводжується надмірною активацією процесів вільнорадикального окиснення, що проявлялося вірогідним збільшенням вмісту МДА і виснаженням показників АОСЗ: істотним зниженням

активності СОД і каталази та рівня SH-груп. Аналіз результатів динаміки показників мембранодеструкції й антиоксидантного захисту після проведеного лікування демонструє зниження активності процесів ПОЛ порівняно з вихідним рівнем в обох лікувальних групах. Проте найбільш виражена динаміка простежується в групі хворих, яким до лікування додавали Канефрон Н. Так, у групі комбінованого лікування рівень МДА знизився з $5,90 \pm 0,07$ мкмоль/л до $2,48 \pm 0,16$ мкмоль/л ($p < 0,01$) і максимально наблизився до норми порівняно з традиційною схемою, при застосуванні якої мала місце позитивна, але менш помітна динаміка даного показника ($5,72 \pm 0,27$ мкмоль/л і $4,83 \pm 0,2$ мкмоль/л, $p < 0,05$) і зберігалася вірогідна різниця з контролем (табл. 4, рис. 3).

Відмічені вірогідні позитивні зрушення показників активності АОСЗ у групах із різними лікувальними схемами. Активність СОД, каталази й рівень SH-груп вірогідно зростали в результаті лікування із застосуванням Канефрону Н (СОД — з $39,7 \pm 0,9$ ум.од. до $59,5 \pm 1,7$ ум.од., каталаза — з $22,3 \pm 1,5$ % до $32,6 \pm 1,9$ %, SH-групи — з $54,2 \pm 0,8$ ммоль/л до $67,4 \pm 2,1$ ммоль/л відповідно, $p < 0,01$) порівняно з лікуванням за звичайною схемою (СОД — з $38,8 \pm 1,7$ ум.од. до $48,1 \pm 1,2$ ум.од., $p < 0,01$, каталаза — з $23,1 \pm 2,1$ % до $26,4 \pm 2,3$ %, $p_1 > 0,05$; SH-групи — з $54,0 \pm 1,9$ ммоль/л до $58,5 \pm 2,6$ ммоль/л, $p > 0,05$). Результати показників АОСЗ, отримані після лікування, у групах комбінованої терапії вірогідно ($p < 0,01$) відрізнялись від даних групи традиційного лікування.

Таблиця 2. Динаміка показників функціонального стану нирок у групах хворих під впливом лікування

Показник	1-ша група, антибіотик + Канефрон Н (n = 35)			2-га група, антибіотик (n = 34)		p	p ₁
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування		
ШКФ, мл/хв	77,5 ± 2,4	76,8 ± 3,7	> 0,05	78,3 ± 3,6	75,9 ± 4,2	> 0,05	> 0,05
Креатинін крові, мкмоль/л	101,22 ± 8,58	103,22 ± 5,27	> 0,05	104,32 ± 7,54	106,31 ± 6,27	> 0,05	> 0,05

Примітка: p — вірогідність різниці результатів у групах до і після лікування; p₁ — вірогідність різниці результатів після лікування між групами хворих комбінованого й стандартного лікування.

Таблиця 3. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в групах хворих під впливом лікування

Показник	Контроль (n = 20)	1-ша група, антибіотик + Канефрон Н (n = 35)		2-га група, антибіотик (n = 34)		p
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
СМП _{Per_{254nm}} ум.од.	334,1 ± 1,2	533,7 ± 18,3*	382,0 ± 15,5, p ₁ < 0,01	586,7 ± 14,8*	450,1 ± 13,4*, p ₁ < 0,01	< 0,01
СМП _{Per_{280nm}} ум.од.	147,5 ± 2,6	232,5 ± 7,2*	180,4 ± 6,7, p ₁ < 0,01	258,1 ± 6,4*	209,1 ± 5,5*, p ₁ < 0,01	< 0,01
СМПсечі _{254nm} ум.од.	169,0 ± 5,1	185,4 ± 9,9*	349,7 ± 14,6, p ₁ < 0,01	186,0 ± 6,1*	156,7 ± 8,9, p ₁ < 0,05	< 0,01
СМПсечі _{280nm} ум.од.	212,0 ± 7,2	215,2 ± 3,4	392,1 ± 10,5*, p ₁ < 0,01	189,5 ± 13,7	222,7 ± 10,9, p ₁ > 0,05	< 0,01

Примітки: * — вірогідність порівняно з контролем; p — вірогідність різниці показників 1-ї та 2-ї груп після лікування; p₁ — вірогідність різниці показників у групах до і після лікування.

Отримані результати свідчать про мембраностабілізуючий і антиоксидантний ефект препарату Канефрон Н.

Стан загального імунітету у хворих із рецидивом ПН характеризувався зниженням абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3+ — 40,5 ± 0,5 % проти 65,2 ± 4,8 % у здорових, p < 0,01), головним чином за рахунок Т-хелперів (CD4+ — 27,0 ± 0,5 % проти 38,8 ± 3,2 % у контролі, p < 0,01) і підвищенням рівня В-лімфоцитів (CD72+ — 10,9 ± 0,5 % проти 10,1 ± 0,4 % у здорових, p > 0,05) і циркулюючих імунних комплексів, що свідчило про наявність хелперного варіанту імунодефіцитного стану на тлі активації гуморальної ланки.

Аналізуючи зміни імунних показників у процесі лікування, проведеного за різними схемами, знаходимо, що відбулась вірогідна активація клітинної ланки імунітету в усіх лікувальних групах порівняно з вихідним рівнем. Показники вмісту клітин з маркерами CD3+, CD4+ та CD8+ зростали більш істотно (p < 0,01) у групі пацієнтів, яким до лікування додавали Канефрон Н. Так, вміст CD3+ зріс з 40,1 ± 0,6 % до 57,7 ± 1,1 %, CD4+ — з 26,3 ± 0,3 % до 38,0 ± 0,6 %, CD8+ — з 13,7 ± 0,2 % до 19,8 ± 0,6 % (p < 0,01 для всіх показників). У даній групі показники були вірогідно кращі, ніж у групі стандартного лікування (CD3+ — з 40,9 ± 0,8 % до 47,2 ± 0,9 %, CD4+ — з 27,1 ± 0,5 % до 31,5 ± 0,7 %, p < 0,01, і CD8+ — з 15,0 ± 0,4 % до 15,8 ± 0,4 %, p > 0,05) (табл. 5).

Отже, динаміка клітинної ланки імунітету демонструє перевагу комплексного лікування із включенням Канефрону Н над стандартною антибактеріальною терапією.

Відносний вміст NK-клітин (CD16+) після проведеного лікування досягав показників здорових осіб в обох групах, проте більш істотну динаміку спостерігали в групі з додаванням Канефрону Н: рівень CD16+ зріс з 9,7 ± 0,2 % до 13,5 ± 0,2 %, p < 0,01, на той час як у групі стандартного лікування — з 8,9 ± 0,3 % до 10,5 ± 0,3 %, p < 0,01.

Протягом лікування було відмічено вірогідне зниження активності гуморальної ланки імунітету

в обох досліджуваних групах. Рівень ЦІК більш істотно знижувався в групі комбінованого лікування (з 226,3 ± 12,9 ум.од. до 89,7 ± 7,3 ум.од. відповідно, p < 0,01) порівняно з групою стандартної терапії (з 220,8 ± 7,6 ум.од. до 141,5 ± 10,5 ум.од., p < 0,01) і максимально наблизився до норми.

Відносний вміст В-лімфоцитів також знижувався після лікування й вірогідно не відрізнявся від норми в групі комбінованого (з 10,2 ± 0,4 % до 9,1 ± 0,3 %, p < 0,05) і стандартного лікування (з 10,6 ± 0,2 % до 9,5 ± 0,2 %, p < 0,01). Концентрація Ig A, M, G знижувалась після лікування сильніше (p < 0,05) в групі комбінованого лікування (з 2,51 ± 0,15 г/л до 1,70 ± 0,05 г/л; з 2,64 ± 0,07 г/л до 1,74 ± 0,09 г/л і з 12,90 ± 0,42 г/л до 10,06 ± 0,24 г/л відповідно, p < 0,01) порівняно з групою терапії антибактеріальними препаратами (з 2,69 ± 0,08 г/л до 2,15 ± 0,10 г/л; з 2,52 ± 0,09 г/л до 2,08 ± 0,09 г/л і з 13,32 ± 0,25 г/л до 11,29 ± 0,27 г/л відповідно, p < 0,01). Відмічалось наближення концентрацій імуноглобулінів до показників групи здорових осіб, причому Ig A та Ig G значуще перевищували норму лише в групі стандартної терапії, а Ig M не досягав норми в усіх групах.

Вивчення показників прозапального цитокіну фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α) і проти-

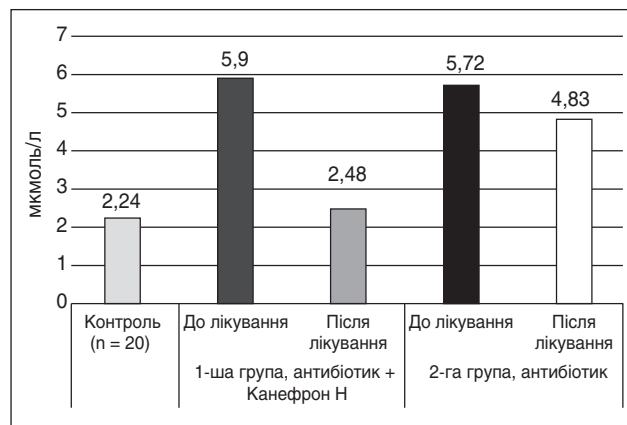


Рисунок 3. Показники МДА (мкмоль/л) до і після лікування

Таблиця 4. Динаміка показників ПОЛ-АОСЗ у групах хворих під впливом лікування

Показник	Контроль (n = 20)	1-ша група, антибіотик + Канефрон Н (n = 35)		2-га група, антибіотик (n = 34)		p
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
МДА, мкмоль/л	2,24 ± 0,08	5,90 ± 0,07*	2,48 ± 0,16, p ₁ < 0,01	5,72 ± 0,27*	4,83 ± 0,21*, p ₁ < 0,05	< 0,05
СОД, %	61,9 ± 1,9	39,7 ± 0,9*	59,5 ± 1,7, p ₁ < 0,01	38,8 ± 1,7 *	48,1 ± 1,2*, p ₁ < 0,01	< 0,01
SH-групи, ммоль/л	69,6 ± 1,1	54,2 ± 0,8*	67,4 ± 2,1, p ₁ < 0,01	54,0 ± 1,9*	58,5 ± 2,6*, p ₁ > 0,05	< 0,05
Каталаза, %	29,5 ± 0,4	22,3 ± 1,5*	32,6 ± 1,9, p ₁ < 0,01	23,1 ± 2,1*	26,4 ± 2,3, p ₁ > 0,05	< 0,05

Примітки: * — вірогідність порівняно з контролем; p — вірогідність різниці показників 1-ї та 2-ї груп після лікування; p₁ — вірогідність різниці показників у групах до і після лікування.

запального цитокіну інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) показало вірогідне збільшення рівня ФНП- α у 3,5 рази порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,01$), а також рівня протизапального цитокіну ІЛ-10, який був підвищеним у понад 7 разів порівняно з контролем ($p < 0,01$). Це розцінювалося як компенсаторна відповідь на збільшення рівня прозапальних цитокінів. У процесі лікування в обох групах мала місце позитивна динаміка рівнів цитокінів, проте більш вираженою вона була в групі комбінованого лікування з включенням Канефрону Н. Так, рівень ФНП- α у цій групі хворих вірогідно знижувався після лікування й практично досягав нормативних значень ($p > 0,05$). Також мало місце вірогідне зниження рівня ІЛ-10 ($p < 0,01$). У групі традиційної терапії мала місце вірогідна позитивна динаміка рівнів цитокінів під впливом лікування, проте вона була менш вираженою, ніж у групі комбінованої терапії ($p < 0,01$), а також зберігалася статистично вірогідна відмінність даних показників із контролем ($p < 0,05$).

Важливі результати були отримані при порівнянні результатів застосування Канефрону Н з лише антибактеріальним лікуванням відносно рецидивів ПН. Було відмічено, що включення Канефрону Н до схеми лікування сприяло зменшенню рецидивування протягом року спостереження ($p < 0,05$). Так, лише в 1 (2,9 %) хворого в групі Канефрону Н протягом 12 місяців мав місце рецидив хвороби, на той

час як у групі традиційної терапії в 11 (32,4 %) пацієнтів повторно реєструвався рецидив ПН ($p < 0,01$) (рис. 4).

ВИСНОВКИ

1. Комбіноване лікування антибактеріальними препаратами і Канефроном Н більш ефективно зменшує клінічну симптоматику пієлонефриту у хворих із незначно й помірно зниженою функцією

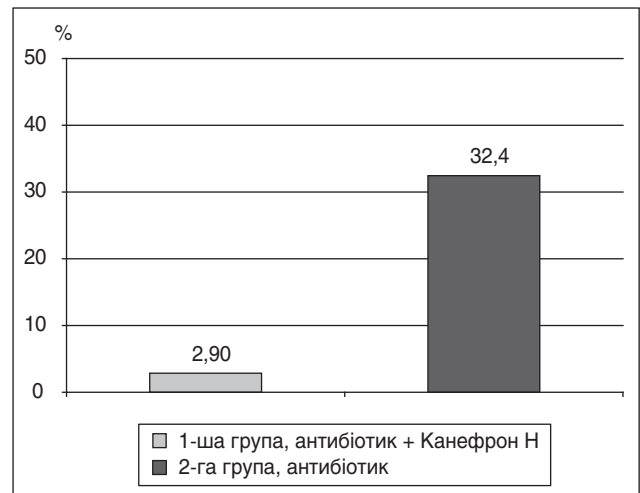


Рисунок 4. Кількість рецидивів хронічного ПН (%) протягом подальших 12 місяців спостереження у групах хворих

Таблиця 5. Динаміка показників імунітету в групах хворих під впливом лікування

Показник	Контроль (n = 20)	1-ша група, антибіотик + Канефрон Н (n = 35)		2-га група, антибіотик (n = 34)		p ₁
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ЦІК, ум.од.	60,90 ± 1,53	226,3 ± 12,9*	89,7 ± 7,3*, p < 0,01	220,8 ± 7,6*	141,5 ± 10,5*, p < 0,01	< 0,01
CD3+, %	65,2 ± 4,8	40,1 ± 0,6*	57,7 ± 1,1, p < 0,01	40,9 ± 0,8*	47,2 ± 0,9*, p < 0,01	< 0,01
CD4+, %	38,8 ± 3,2	26,3 ± 0,3*	37,0 ± 0,6, p < 0,01	27,1 ± 0,5*	31,5 ± 0,7*, p < 0,01	< 0,01
CD8+, %	20,7 ± 2,1	13,7 ± 0,2*	19,8 ± 0,6, p < 0,01	15,00 ± 0,48*	15,8 ± 0,4*, p > 0,05	< 0,01
CD16+, %	13,3 ± 1,8	9,7 ± 0,2*	13,5 ± 0,2, p < 0,01	8,9 ± 0,3*	10,5 ± 0,3, p < 0,01	< 0,01
CD72+, %	10,1 ± 1,0	10,2 ± 0,4	9,1 ± 0,3, p < 0,05	10,6 ± 0,2	9,5 ± 0,2, p < 0,01	> 0,05
Ig A, г/л	1,83 ± 0,09	2,51 ± 0,15*	1,70 ± 0,05, p < 0,01	2,69 ± 0,08*	2,15 ± 0,10*, p < 0,01	< 0,01
Ig M, г/л	1,46 ± 0,08	2,64 ± 0,07*	1,74 ± 0,09*, p < 0,01	2,52 ± 0,09*	2,08 ± 0,09*, p < 0,01	< 0,05
Ig G, г/л	10,30 ± 0,37	12,90 ± 0,42*	10,06 ± 0,24, p < 0,01	13,32 ± 0,25*	11,29 ± 0,27*, p < 0,01	< 0,01
ФНП- α , пг/мл	7,34 ± 0,33	25,5 ± 2,6*	10,3 ± 1,8, p < 0,01	27,2 ± 3,1*	17,5 ± 2,6*, p < 0,05	< 0,05
ІЛ-10, пг/мл	3,45 ± 0,24	23,4 ± 2,9*	10,50 ± 0,81*, p < 0,01	22,7 ± 1,8*	19,0 ± 1,4*, p > 0,05	< 0,01

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно з контролем; p — вірогідність різниці показників в групах до і після лікування; p₁ — вірогідність різниці показників 1-ї та 2-ї груп після лікування.

нирок порівняно з монотерапією антибактеріальними препаратами.

2. Включення Канефрону Н до схеми лікування з антибіотиком сприяє більш значущому зниженню рецидивування інфекції сечових шляхів як фактора прогресування ураження нирок у хворих із незначно й помірно зниженою функцією нирок.

3. Комбінована терапія з використанням Канефрону Н не впливає на ШКФ і функціональний стан печінки у хворих із незначно й помірно зниженою функцією нирок і може безпечно й успішно використовуватися в лікуванні даної категорії хворих.

4. Комбіноване лікування антибактеріальними препаратами і Канефроном Н більш ефективно знижує інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів і нормалізує систему антиоксидантного захисту порівняно з монотерапією антибактеріальними препаратами.

5. Включення Канефрону Н до схеми лікування з антибіотиком сприяє більш вираженому позитивному впливу на показники імунного статусу у хворих із незначно й помірно зниженою функцією нирок порівняно із монотерапією антибактеріальними препаратами.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. *Guidelines on Urological Infection* / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto [et al.] // *European Association of Urology*, 2014. — www.uroweb.org.
2. *Wagenlehner F.M. An update on uncomplicated urinary tract infections in women* / F.M. Wagenlehner, M.E. Florian, W. Weidner, K.G. Naber // *Current Opinion in Urology*. — 2009. — Vol. 19, Issue 4. — P. 368-374.
3. *Wagenlehner F.M., Naber K.G. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future* // *Eur. Urol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 235-244.
4. Аляев Ю.Г. Роль определения функционального состояния нижних мочевыводящих путей в выборе лечебной тактики у пациентов с хроническим циститом и хроническим необструктивным пиелонефритом / Ю.Г. Аляев, П.В. Глыбочко, З.К. Гаджиева // *Урология*. — 2011. — № 6. — С. 4-8.
5. *Foxman B. Epidemiology of urinary tract infection: incidence, morbidity, and economic costs* / B. Foxman // *Am. J. Med.* — 2002. — Vol. 13. — P. 113.
6. *Scholes D. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women* / D. Scholes, T.M. Hooton, P.L. Roberts, A.E. Stapleton [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 182(4). — P. 1177-82.
7. *Gilbart J. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections — The place of Immuno-Prophylaxis. Summary of presentations given by Professors Kurt Naber, Claude Schulman and Si Ivano Sozzani at a satellite symposium at the European Association of Urology* / Gilbart J. — Vienna, 20th March 2011. — www.touchbriefings.com
8. *Horvath D.J. New paradigms of urinary tract infections: Implications for patient management* / Dennis J. Horvath, Shareef M. Dabdoub, Birong Li, Brian A. VanderBrink and Sheryl S. Justice // *Indian J. Urol.* — 2012. — 28(2). — P. 154-158.
9. *Gould I.M. Antibiotic resistance: the perfect storm* / I.M. Gould // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2009. — Vol. 34, Suppl. 3. — P. 52-55.
10. Колесник М.О. Рецидивуюча інфекція сечової системи у жінок: етіологічна структура та сучасна концепція патогенезу (огляд власних досліджень) / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, В.Є. Дряньська, А.В. Руденко // *Журнал НАМНУ*. — 2013. — № 2. — С. 194-204.
11. Колесник Н.А. Концептуальная модель рецидивирующих инфекций мочевой системы / Н.А. Колесник, Г.Н. Дранник, В.Э. Дрянская, А.В. Руденко [и др.] // *Укр. журнал нефрол. та діалізу*. — 2011. — № 2. — С. 5-17.
12. Сняжкова Л.А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: сложности упрощенной диагностики / Л.А. Сняжкова // *Урология сегодня*. — 2013. — № 1. — С. 18-22.
13. *Kunin C.M. Urinary Tract infections: detection, prevention and management* / C.M. Kunin. — Philadelphia; Williams&Wilkins, 1997. — 22 p.
14. Колесник М.О. Етіозалежні особливості стану імунітету у хворих на хронічний піелонефрит / М.О. Колесник, В.Є. Дряньська, Г.М. Дранник, А.В. Руденко [та ін.] // *Укр. журнал нефрол. та діалізу*. — 2010. — № 1. — С. 3-15.
15. Колесник М.О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / М. Колесник, Н. Степанова, А. Руденко, В. Кругліков // *Український журнал нефрології та діалізу*. — 2007. — № 3(15). — С. 16-29.
16. Колесник М.О. Патогенез піелонефриту: що ми знаємо і що ні / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, В.Є. Дряньська, А.В. Руденко [та ін.] // *Укр. журнал нефрол. та діалізу*. — 2011. — № 3. — С. 34-46.
17. Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи // *Здоров'я мужчини*. — 2009. — № 3(30). — С. 85-90.
18. Биргер М.О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. — М.: Медицина, 1982. — 523 с.
19. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаршвили // *Современные методы в биохимии*. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-67.
20. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е. Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации / Под ред. В.Х. Хавинсона. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. — 104 с.
21. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело*. — 1988. — № 1. — С. 16-19.
22. *Chelikani P., Fita I., Loewen P.C. Diversity of structures and properties among catalases* // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2004. — 61(2). — С. 192-208. PMID 14745498. doi:10.1007/s00018-003-3206-5.
23. Габриэлян Н.И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: методич. рекомендации / Н.И. Габриэлян. — М., 1985. — С. 47-54.

24. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: Медиасфера, 2003. — 312 с.

25. Скляр Т.В. Состав микрофлоры и чувствительность к антибиотикам бактерий урогенитального тракта женщин / Т.В. Скляр, А.В. Крысенко, Е.А. Сирокваши, А.И. Винников // Микробиол. журн. — 2007. — Т. 69, № 3. — С. 50-57.

26. Kodner C.M. Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Diagnosis and Management / Charles M. Kodner, Emily K.

Thomas Gupton // *Am. Fam. Physician.* — 2010. — Vol. 15. — № 82(6). — P. 638-643.

27. Daniele Minardi. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options / Daniele Minardi, Gianluca d'Anzeo, Daniele Cantoro et al. // *Int. J. Gen. Med.* — 2011. — Vol. 4. — P. 333-343.

28. Smyth M. Urinary tract infections: role of the clinical microbiology laboratory / M. Smyth, J. E. Moore, C. E. Goldsmith // *Urol. Nurs.* — 2006. — Vol. 26. — P. 198-203.

Отримано 12.06.2018 ■

Мартынюк Л.П., Бутвин С.М., Мыльникова Т.О., Мартынюк Лар.П., Шершун О.И.
ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского», Тернопольская университетская больница, г. Тернополь, Украина

Эффективность лечения рецидивирующего пиелонефрита с использованием Канефрона Н у больных со сниженной функцией почек

Резюме. Актуальность. Обследовано 69 пациентов с обострением хронического пиелонефрита со сниженной функцией почек и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) от 89 до 60 мл/мин. В зависимости от терапевтической тактики пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа получала антибиотикотерапию 14 дней и дополнительно Канефрон Н в течение 24 недель, группа 2 — только терапию антибиотиком в течение 14 дней. **Материалы и методы.** Кроме проведения физикального обследования и катамнестического наблюдения, изучались показатели антиоксидантного и иммунологического статуса больных, СКФ и уровни печеночных трансаминаз (исходный уровень, 14-е сутки и через 6 мес.). **Результаты.** Через 14 дней в 1-й группе отмечалось существенно более полный регресс дизурического, интоксикационного, болевого и мочевого синдромов. Уровень бактериурии в 1-й группе также был существенно (на 76 %) ниже, чем во второй. Кроме того, через 6 мес. в первой группе отмечалось улучшение антиоксидантного статуса (снижение уровня малонового диальдегида на 58 % против 16 % во второй).

Частота обострения ХП в 1-й группе в течение года наблюдения составила 2,9 %, во 2-й группе — 32,4 %. Кроме того, применение Канефрона Н в 1-й группе не сопровождалось значимыми изменениями СКФ, показателей иммунологической реактивности, что свидетельствует об отсутствии потенциальных рисков. **Выводы.** Комбинированное лечение антибактериальными препаратами с Канефроном Н более эффективно уменьшает клиническую симптоматику пиелонефрита у больных с незначительно и умеренно сниженной функцией почек по сравнению с монотерапией антибиотиками, а также способствует значительному уменьшению частоты обострений заболевания. Использование Канефрона Н не влияет на СКФ и функциональное состояние печени у больных с незначительно и умеренно сниженной функцией почек, препарат может безопасно и с успехом применяться в лечении данной категории больных.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит; сниженная функция почек; обострение; Канефрон Н; антибиотикотерапия

L.P. Martyniuk, S.M. Butvyn, T.O. Mylnikova, Lar.P. Martyniuk, O.I. Shershun
SHEI "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University", Ternopil University Hospital, Ternopil, Ukraine

Canephron N effectiveness for the treatment of chronic pyelonephritis in patients with impaired kidney function

Abstract. Background. Sixty-nine patients with chronic pyelonephritis, impaired kidney function and GFS 89–60 ml/min were examined. The patients were divided into two groups by the therapeutic strategy: the 1st group received antibiotics within 14 days and Canephron N within 24 days; the second group received antibiotics only during 14 days. **Materials and methods.** There were studied physical and catamnestic data as well antioxidant and immune status of the patients, GFS and liver transaminase (initial level, day 14 and after 6 months). **Results.** In 14 days the 1st group patients were found to have more evident regression of disuric, toxic, pain and urine syndromes. The level of bacteriuria in the 1st group was significantly lower (by 76 %) compared with the 2nd group. Besides, after 6 months antioxidant status improved in the 1st group (reduced MDA level) by 56 % versus 16 % in the 2nd group. The incidence of

chronic pyelonephritis recurrence within a year in the 1st group was 2.9 %, while in the 2nd group it was 32.4 %. The usage of Canephron N was not associated with prominent changes in GFS, immunologic responsiveness that indicates the absence of potential risks. **Conclusions.** Combine treatment with antibiotics and Canephron N is more effective in elimination of clinical manifestation in patients with chronic pyelonephritis and with mild to moderate impaired kidney function compared with the therapy with antibiotics only. It also provides less incidence of chronic pyelonephritis recurrence. The usage of Canephron N does not impact liver functional state in patients with mild to moderate impaired kidney function and is safe and effective for the treatment of such patients.

Keywords: chronic pyelonephritis; impaired kidney function; recurrence; Canephron N; antibiotic therapy

Сорокина И.В.¹, Мирошниченко М.С.¹, Иванова М.Д.²¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина; Миланский университет Бикокка, г. Милан, Италия

Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в развитии склеротических изменений в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести

Резюме. Актуальность. Преэклампсия является частым осложнением беременности. Данные литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о возникновении морфофункциональных изменений в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, в частности отмечено развитие в данных органах склеротических процессов, морфогенез которых на сегодняшний день остается неизвестным. **Цель исследования:** поиск признаков эпителиально-мезенхимальной трансформации в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, и оценка ее роли в развитии склеротических изменений в данных органах. **Материалы и методы.** Материалом исследования послужила ткань почек, мочеточников и мочевого пузыря доношенных плодов и новорожденных. Весь материал был разделен на следующие группы: I — плоды и новорожденные от матерей с физиологической беременностью; II — плоды и новорожденные от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией легкой степени тяжести; III — плоды и новорожденные от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией средней степени тяжести; IV — плоды и новорожденные от матерей, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией. Проводилось иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к виментину, гладкомышечному актину, десмину, цитокератинам 18 и 19. **Результаты.** Комплексный анализ проведенных иммуногистохимических реакций с моноклональными антителами к виментину, гладкомышечному актину, десмину, цитокератинам 18 и 19 позволил выявить в почках, мочеточниках и мочевом пузыре доношенных плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии различной степени тяжести, признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации, которые нарастали с увеличением возраста детей, утяжелением преэклампсии у матери и характеризовались повышением экспрессии виментина, гладкомышечного актина, десмина и снижением экспрессии цитокератинов 18 и 19. **Выводы.** В почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести, развитие склеротических изменений обусловлено процессом эпителиально-мезенхимальной трансформации, который становится более выраженным от плода к новорожденному и с утяжелением материнской преэклампсии. В патогенезе эпителиально-мезенхимальной трансформации в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, вероятно роль хронической внутриутробной гипоксии и активизации макрофагальной системы в данных органах.

Ключевые слова: плод; новорожденный; эпителиально-мезенхимальная трансформация; почка; мочеточник; мочевой пузырь; материнская преэклампсия

Введение

Преэклампсия занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины и определяется как специфическое для второй половины беременности осложнение, которое диагностируется при возникновении *de novo* артериальной гипертензии (артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт.ст.) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут) после 20 недель беременности [1].

В настоящее время преэклампсия рассматривается как мультифакторное осложнение беременности в связи с существованием более 40 теорий, объясняющих механизм развития данного состояния [2, 3].

В мире в структуре материнской заболеваемости и смертности на протяжении последних десяти лет преэклампсия занимает третье место после кровотечений и сепсиса [4–6]. Частота преэклампсии, по данным различных ученых, составляет от 7 до 23 % и не имеет тенденции к снижению [2]. Каждый год в мире, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, около 70 000 случаев материнской заболеваемости и смертности обусловлены преэклампсией [7]. В последнее время наблюдается увеличение доли малосимптомных и атипических форм течения данного осложнения беременности [2].

Преэклампсия не только увеличивает риск неблагоприятного исхода беременности для матери, но и ведет к нарушению роста и развития плода, рождению недоношенных детей, формированию перинатальных поражений гипоксического характера различных систем ребенка, негативно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы жизни [8]. До 18 % случаев антенатальной гибели плода обусловлено гипертензивными осложнениями беременности. Риск смерти новорожденного почти в 5 раз выше у женщин с преэклампсией, а если учитывать вместе с отслойкой плаценты, то он возрастает в 45 раз [9].

Несмотря на внедрение в акушерство и перинатологию высокотехнологичных методов исследования, средств профилактики и лечения преэклампсии, проблемы в этой области по-прежнему далеки от разрешения [8].

При развитии преэклампсии у беременной женщины почки являются одним из основных органов-мишеней, которые повреждаются в той или иной степени в 100 % случаев, поскольку через них фильтруется большое количество крови, что было показано в ходе значительного количества исследований, проведенных отечественными [6, 10] и зарубежными учеными [11, 12]. Некоторые ученые отмечают, что у женщин, которые перенесли преэклампсию, в дальнейшем формируются беременность-ассоциированные заболевания, среди которых на первом месте находится патология почек [9]. В литературе отсутствуют данные о морфофункциональных особенностях мочеточ-

ников и мочевого пузыря у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией.

Давно известен факт о высокой вероятности повреждения одноименных органов матери и ее потомства. Данные литературы [13, 14] и результаты собственных исследований [15] свидетельствуют о возникновении морфофункциональных изменений в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, в частности отмечено развитие в данных органах склеротических процессов, морфогенез которых на сегодняшний день остается неизвестным.

Ряд исследований доказывают роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в развитии склероза во многих органах у взрослого человека, в том числе и в органах мочевыделительной системы, в условиях патологии [16, 17].

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования явился поиск признаков эпителиально-мезенхимальной трансформации в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, и оценка ее роли в развитии склеротических изменений в вышеуказанных органах.

Материалы и методы

Материалом исследования послужила ткань почек, мочеточников и мочевого пузыря доношенных плодов и новорожденных от матерей с физиологической беременностью, а также от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести. Набор материала проводился во время вскрытий на базе Коммунального учреждения здравоохранения «Харьковский городской перинатальный центр».

В данном исследовании были сформированы следующие группы: I (группа сравнения) — плоды (n = 13) и новорожденные (n = 15) от матерей с физиологической беременностью; исследуемая группа II — плоды (n = 12) и новорожденные (n = 13) от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией легкой степени тяжести; исследуемая группа III — плоды (n = 13) и новорожденные (n = 14) от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией средней степени тяжести; исследуемая группа IV — плоды (n = 13) и новорожденные (n = 13) от матерей, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в соответствии со стандартизированными протоколами с использованием моноклональных антител (МКА) к виментину (клон V9) (маркер мезенхимальных клеток), гладкомышечному актину (ГМА) (клон 1A4) и десмину (клон D33) (маркеры гладкомышечной ткани), цитокератинам 18 (клон СУ-90) и 19 (клон А53-В/А2.26) (маркеры

эпителиальных клеток). МКА к ГМА производства «ДАКО» (Дания). МКА к виментину, десмину, цитокератинам 18 и 19, система детекции UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto производства Thermo Fisher Scientific (США).

Изготовленные микропрепараты изучали на микроскопе Olympus VX-41 (Япония). Использовали полуколичественную шкалу для оценки степени выраженности иммуногистохимической реакции: «-» — отрицательная, «+» — слабая, «++» — умеренная, «+++» — выраженная.

Результаты и обсуждение

В группе I при оценке иммуногистохимической реакции с МКА к виментину были выявлены виментин-положительные клетки (коричневый цвет окраски) в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных.

В почках плодов и новорожденных виментин-положительные клетки определялись в капсуле органа, где они располагались равномерно, в нефрогенной зоне и строме органа (рис. 1). В строме почек клетки фибробластического ряда, экспрессирующие виментин, характеризовались местами диффузным расположением, а местами определялось очаговое их скопление. Очаговые скопления виментин-положительных клеток отмечались преимущественно в строме мозгового слоя почек плодов и новорожденных. Кроме того, виментин экспрессировали эндотелиальные клетки сосудов стромы почек (рис. 1).

Виментин-положительные клетки также определялись в гломерулярном аппарате нефрона почек плодов и новорожденных (рис. 1). Так, виментин экспрессировали эпителиальные клетки внутреннего листка капсулы клубочков, некоторые мезангиальные клетки, эндотелиальные клетки капилляров клубочков. Интересно то, что в зрелых почечных тельцах по сравнению с незрелыми было выявлено увеличение количества клеток, экспрессирующих виментин.

В почках в вышеуказанных локализациях было отмечено возрастное увеличение количества виментин-положительных клеток, поэтому иммуногистохимическая реакция у плодов была расценена как слабая («+»), а у новорожденных — как умеренная («++»).

В мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных группы I виментин экспрессировали эндотелиальные клетки сосудов, а также клетки фибробластического ряда, которые локализовались в собственной пластинке слизистой оболочки, подслизистой основе, строме мышечной оболочки и адвентициальной оболочке. В мочеточниках и мочевом пузыре была выявлена возрастная особенность, характеризующаяся увеличением количества виментин-положительных клеток с возрастом, поэтому иммуногистохимическая реакция с данным МКА была расценена

у новорожденных как умеренная («++») и слабая («+») — у плодов.

В почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных групп II–IV экспрессия виментина отмечалась в тех же структурах, что и в группе I, характеризовалась однотипными возрастными изменениями, однако иммуногистохимическая реакция в данных группах была более выраженной и степень ее выраженности нарастала с утяжелением материнской преэклампсии. По сравнению с группой I в группах II–IV иммуногистохимическая реакция у плодов была расценена как умеренная («++»), а у новорожденных — как выраженная («+++»). При сравнении групп II–IV между собой в группе II иммуногистохимическая реакция была расценена как слабая («+»), в группе III — как умеренная («++»), в группе IV — как выраженная («+++»). Также с утяжелением материнской преэклампсии появлялась и нарастала экспрессия виментина некоторыми эпителиальными клетками наружного листка капсулы клубочков, тубулярного отдела нефронов, а также немногочисленными эпителиальными клетками, входящими в состав эпителиального пласта слизистых оболочек мочеточников и мочевого пузыря.

При постановке иммуногистохимической реакции с ГМА была выявлена экспрессия данного МКА в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных групп I–IV.

В группе I в почках ГМА равномерно экспрессировали миофибробласты, расположенные в капсуле и строме данного органа, гладкомышечные клетки сосудов стромы, мезангиальные клетки гладкомышечного типа. Миофибробласты, экспрессирующие ГМА, располагались местами диффузно, а местами образовывали скопления, которые преимущественно определялись в мозговом слое почек плодов и новорожденных. В корковом слое почек миофибробласты располагались преимущественно в нефрогенной зоне. В почках у плодов иммуногистохимическая реакция с ГМА была расценена как слабая («+»), а у новорожденных — как умеренная («++»), что было обусловлено возрастным увеличением количества гладкомышечных клеток сосудов стромы, мезангиальных клеток гладкомышечного типа, однако количество миофибробластов в строме уменьшалось.

В мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных группы I ГМА равномерно экспрессировали миофибробласты, расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки, подслизистой основе, гладкомышечные клетки сосудов и мышечного слоя. У новорожденных иммуногистохимическая реакция была оценена как умеренная («++»), а у плодов — как слабая («+»), что также было обусловлено возрастным увеличением количества гладкомышечных клеток сосу-

дов и мышечного слоя на фоне уменьшения количества миофибробластов.

В группах II–IV были выявлены определенные особенности экспрессии ГМА в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожден-

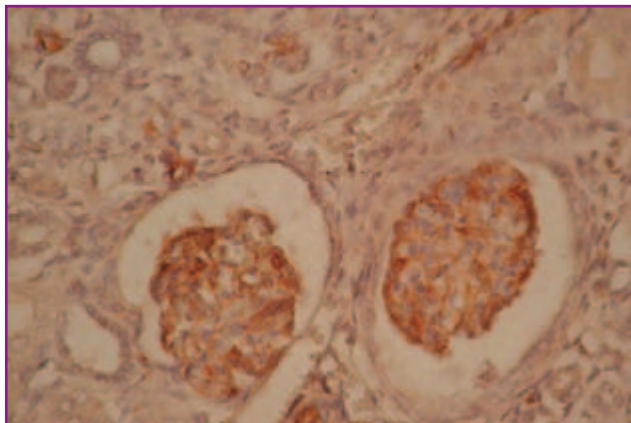


Рисунок 1. Почка новорожденного группы I. Виментин-положительные клетки в гломерулярном аппарате нефрона, в строме и сосудах. Иммуногистохимическая реакция с МКА к виментину, × 400

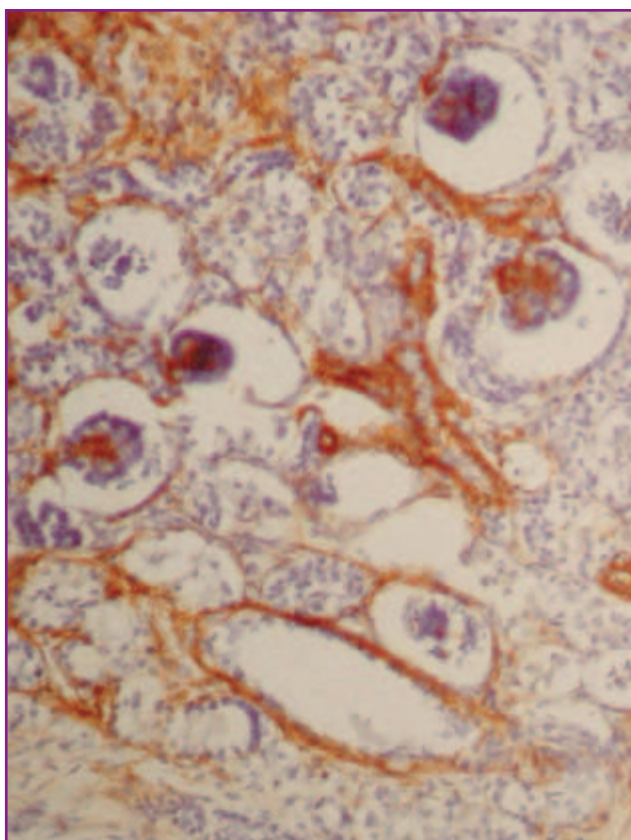


Рисунок 2. Почка новорожденного группы III. Экспрессия ГМА эпителиальными клетками наружного листка капсулы Боумена, мезангиальными клетками гладкомышечного типа, гладкомышечными клетками сосудов стромы и миофибробластами. Иммуногистохимическая реакция с МКА к ГМА, × 200

ных. В почках ГМА экспрессировали в клубочке немногочисленные эпителиальные клетки наружного листка капсулы Боумена, мезангиальные клетки гладкомышечного типа, гладкомышечные клетки сосудов стромы, а также расположенные в строме органа миофибробласты (рис. 2). Миофибробласты располагались как диффузно, так и очагово, образуя скопления клеток, причем очаговое расположение данных клеток было одинаково выраженным в корковом и мозговом слоях почек. В группе III и особенно в группе IV в тубулярном аппарате нефронов появлялись эпителиальные клетки, экспрессирующие ГМА. С возрастом количество клеток, экспрессирующих ГМА, увеличивалось. По сравнению с группой I в группах II–IV иммуногистохимическая реакция была расценена у плодов как умеренная («++»),

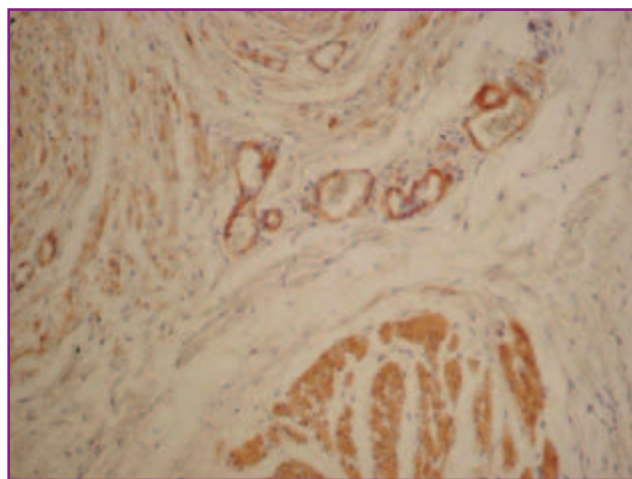


Рисунок 3. Мочеточник плода группы II. Экспрессия ГМА миофибробластами, гладкомышечными клетками сосудов и мышечного слоя. Иммуногистохимическая реакция с МКА к ГМА, × 200

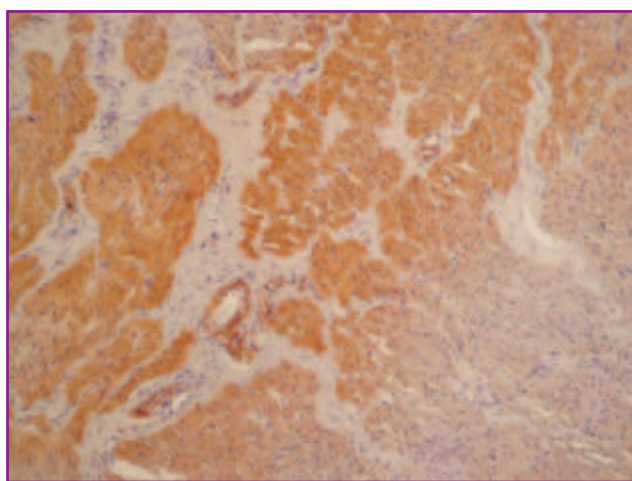


Рисунок 4. Мочевой пузырь плода группы III. Неравномерная экспрессия ГМА гладкомышечными клетками мышечного слоя. Иммуногистохимическая реакция с МКА к ГМА, × 200

а у новорожденных — как выраженная («+++»). При анализе степени выраженности иммуногистохимической реакции среди групп II–IV в группе II она была расценена как слабая («+»), в группе III — как умеренная («++»), в группе IV — как выраженная («+++»).

В мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных ГМА экспрессировали некоторые эпителиальные клетки, входящие в состав эпителиального пласта слизистых оболочек, миофибробласты, расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки, подслизистой основе, гладкомышечные клетки сосудов и мышечного слоя (рис. 3). С возрастом количество клеток, экспрессирующих ГМА, как и в почках, увеличивалось. Иммуногистохимическая реакция в данных органах в группах II–IV была более выраженной по сравнению с группой I, поэтому у новорожденных она была расценена как выраженная («+++»), а у плодов — как умеренная («++»). При сравнении выраженности данной реакции среди групп II–IV в группе II она была расценена как слабая («+»), в группе III — как умеренная («++»), в группе IV — как выраженная («+++»).

Интересно то, что в мышечном слое данных органов была выявлена гетерогенность экспрессии ГМА гладкомышечными клетками (рис. 4). Так, были выявлены гладкомышечные клетки, которые местами хорошо экспрессировали вышеуказанное МКА, а местами — умеренно либо слабо. Выявленная гетерогенность экспрессии ГМА в мышечном слое мочеточников и мочевого пузыря плодов и новорожденных обусловлена развитием в данном слое дистрофических, ишемических и некротических изменений, что было отмечено нами в ранее проведенных исследованиях [18, 19].

В почках (рис. 5), мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных групп I–IV при анализе иммуногистохимической реакции с МКА к десмину было отмечено, что данное МКА, во-первых, экспрессируется в тех же структурах, что и ГМА; во-вторых, характеризуется схожими с ГМА изменениями степени выраженности иммуногистохимической реакции с возрастом, в группах II–IV по сравнению с группой I, а также с увеличением степени тяжести материнской преэклампсии; в-третьих, в группах II–IV начинает экспрессироваться в местах, где ГМА не определяется (в почках в эпителии канальцев и наружного листка капсулы клубочков, в мочеточниках и мочевом пузыре в эпителиальных клетках, входящих в состав эпителиального пласта слизистых оболочек).

Выявленная нами экспрессия десмина в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных групп II–IV в местах, где ГМА не определяется, обусловлена тем, что десмин является эволюционно более ранним гладкомышечным маркером по сравнению с ГМА [16].

Известно, что эпителиальные клетки различных отделов канальцевой системы нефрона экспрессируют разные молекулярные формы цитокератина, поэтому в данном исследовании мы использовали цитокератин 18 и 19. Анализируя иммуногистохимические реакции с цитокератинами в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных групп I–IV, было отмечено, что цитокератин 19 в почках экспрессируется эпителиальными клетками дистальных канальцев, петель Генле и собирательных трубочек (рис. 6), а в мочеточниках и мочевом пузыре — переходным эпителием слизистых оболочек. Цитокератин 18 экспрессируется в почках эпители-

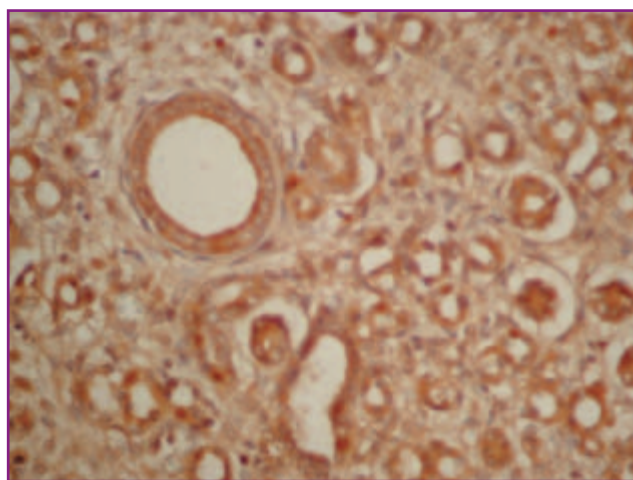


Рисунок 5. Почка новорожденного группы IV. Экспрессия десмина гладкомышечными клетками сосудов стромы, миофибробластами, эпителием канальцев. Иммуногистохимическая реакция с МКА к десмину, × 400

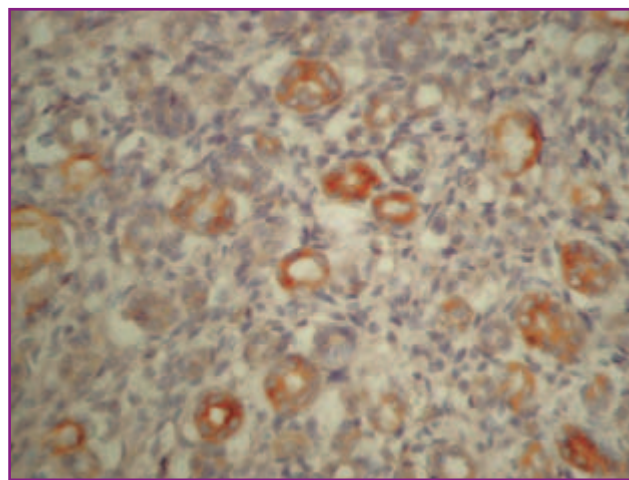


Рисунок 6. Почка новорожденного группы IV. Экспрессия цитокератина 19 эпителием канальцев. Иммуногистохимическая реакция с МКА к цитокератину 19, × 400

альными клетками проксимальных и дистальных канальцев, нисходящих и восходящих тонких канальцев, собирательных трубочек, а в мочеточниках и мочевом пузыре — переходным эпителием слизистых оболочек.

В группе I было выявлено возрастное увеличение степени выраженности иммуногистохимической реакции с цитокератином 18 и 19, поэтому у плодов она была расценена как умеренная («++»), а у новорожденных — как выраженная («+++»). В группах II–IV также было выявлено возрастное увеличение степени выраженности иммуногистохимической реакции с цитокератином 18 и 19, однако по сравнению с группой I данная реакция была менее выраженной, поэтому у новорожденных она была расценена как умеренная («++»), а у плодов — как слабая («+»). Анализируя степень выраженности данной реакции в группах II–IV, было отмечено местами умеренное, а местами — выраженное ее снижение с утяжелением материнской преэклампсии, поэтому в группе II она была расценена как выраженная («+++»), в группе III — как умеренная («++»), в группе IV — как слабая («+») (рис. 6). Интересно то, что в почках плодов и новорожденных групп II–IV снижение экспрессии цитокератинов 18 и 19 определялось не только в эпителии канальцев с дистрофическими и некротическими изменениями, но и в местах неповрежденного эпителия.

Комплексный анализ проведенных иммуногистохимических реакций с МКА к виментину, ГМА, десмину, цитокератинам 18 и 19 позволил выявить в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии различной степени тяжести, признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации, под которой понимают процесс утраты клетками эпителиального фенотипа и приобретение мезенхимального фенотипа [20].

В настоящее время ключевыми эффекторными клетками в развитии склероза в любом органе признаны миофибробласты [21], продуцирующие ряд ключевых компонентов внеклеточного матрикса, к которым относятся коллагены I, III, V, VII типов. Доказана возможность продукции миофибробластами также компонентов базальной мембраны — коллагена IV типа и ламинина. Кроме того, данная линия клеток продуцирует широкий спектр сульфатированных протеогликанов матрикса и базальной мембраны (в частности, декорин, перлекан и нидоген), влияющих на пролиферативные и миграционные способности клеток соединительной ткани и эпителия. Важным продуктом секреции миофибробластов являются фибронектин и тенасцин С. Помимо компонентов внеклеточного матрикса, миофибробласты продуцируют также множество металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, играющих существен-

ную роль в ремоделировании матрикса, регуляции миграционной активности клеток [19, 22].

В нашем исследовании в органах мочевыделительной системы плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести, было отмечено увеличение количества миофибробластов с нарастанием материнской преэклампсии, что происходило как из резидентных фибробластов, так и в результате эпителиально-мезенхимальной трансформации.

В ходе проведенного исследования было установлено, что эпителиально-мезенхимальная трансформация в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных становилась более выраженной с утяжелением материнской преэклампсии, и это в результате приводило к развитию и нарастанию склеротических изменений в вышеуказанных органах, что было отмечено в проведенных нами ранее исследованиях [15].

Основными иницирующими факторами, запускающими программу эпителиально-мезенхимальной трансформации, являются факторы роста и цитокины, кислородный стресс и активные формы кислорода, гипоксия, механический стресс, компоненты внеклеточного матрикса, в том числе образующиеся при его деградации продукты конечного гликозилирования, микробные патогены [20].

В проведенном исследовании индуцирующим фактором, запускающим процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации в органах мочевыделительной системы плодов и новорожденных, с нашей точки зрения, является хроническая внутриутробная гипоксия, которая возникает в связи с развитием хронической плацентарной недостаточности у женщин, беременность которых осложняется преэклампсией [23]. Гипоксия, как известно, может вызывать эпителиально-мезенхимальную трансформацию посредством индукции Snail, но Snail не специфичен для гипоксии, и другие основные гены, задействованные в данном процессе, каждый отдельно, могут быть индуцированы гипоксией [24].

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) — наиболее сильный индуктор эпителиально-мезенхимальной трансформации. Источником TGF- β являются, как известно, преимущественно моноциты и макрофаги, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации [25]. Учитывая, что в проведенных нами ранее исследованиях было установлено, что преэклампсия легкой степени тяжести, средней степени тяжести, а также тяжелая преэклампсия приводят к чрезмерной активации макрофагальной системы, Т-клеточного и В-клеточного иммунитета в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, что проявляется увеличением абсолютного количества CD 3,

CD 20, CD 68 клеток [26], возможно, в данных органах процесс развития эпителиально-мезенхимальной трансформации обусловлен не только за счет действия гипоксического фактора, но и активизации макрофагальной системы, в результате чего продуцируется TGF- β . В модели фиброза почек, воспроизводимой на мышах, было установлено, что TGF- β является мощным индуктором Snail, транскрипционного фактора, который, в свою очередь, запускает эпителиально-мезенхимальную трансформацию [27].

Выводы

1. В почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести, развитие склеротических изменений обусловлено процессом эпителиально-мезенхимальной трансформации, который становится более выраженным от плода к новорожденному и с утяжелением материнской преэклампсии.

2. В патогенезе эпителиально-мезенхимальной трансформации в почках, мочеточниках и мочевом пузыре плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии, вероятно роль хронической внутриутробной гипоксии и активизации макрофагальной системы в данных органах.

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

Рецензенты: проф. Дядык Е.А., проф. Шерстюк С.А.

Список литературы

1. Веропотвелян П.Н. Современные подходы к диагностике преэклампсии / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Е.П. Смородская // *Здоровье женщины*. — 2013. — № 8(84). — С. 79-84.
2. Цхай В.Б. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных / В.Б. Цхай, Н.М. Яметова, М.Я. Домрачева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2017. — Т. 11, № 1. — С. 49-55.
3. *Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury* / I.M. Craici, S.J. Wagner, T.L. Weissgerber et al. // *Kidney International*. — 2014. — № 86(2). — P. 275-285.
4. Ghulmiyyah L. Maternal mortality from preeclampsia / L. Ghulmiyyah, B. Sibai // *Seminars in Perinatology*. — 2012. — № 36(1). — P. 56-59.
5. *Global cause of maternal death: a WHO systematic analysis* / L. Say, D. Chou, A. Gemmill et al. // *The Lancet Global Health*. — 2014. — Vol. 2, № 6. — P. 323-333.
6. Веропотвелян П.Н. Современный взгляд практического врача на патогенез поражения почек при преэклампсии / П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян // *Здоровье женщины*. — 2016. — № 5(111). — С. 67-72.

7. *Potential risk factor of pre-eclampsia among healthy Chinese women: a retrospective case control study* / Y. Yi, Y. Jing, Z. Gang et al. // *Biomedical Research (India)*. — 2017. — Vol. 28, Issue 3. — P. 1183-1188.

8. Перфилова В.Н. Последствия гестоза (преэклампсии) / В.Н. Перфилова, Л.И. Михайлова, И.Н. Тюрников // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — № 2. — С. 13-18.

9. Коньков Д.Г. Преэклампсия та еклампсія: у фокусі — інфузійна терапія / Д.Г. Коньков, Н.В. Титаренко, І.Л. Кукруза // *Здоров'я України*. — 2016. — Березень (тематичний номер). — С. 46-47.

10. Патоморфологические особенности изменений в почках при тяжелой преэклампсии / И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина и др. // *Российский вестник акушерско-гинеколога*. — 2014. — № 1. — С. 4-9.

11. Stillman I.E. The glomerular injury of preeclampsia / I.E. Stillman, S.A. Karumanchi // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 2007. — № 18. — P. 2281-2284.

12. Munkhaugen J. New aspects of pre-eclampsia: lessons for the nephrologist / J. Munkhaugen, B.E. Vikse // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2009. — № 24. — P. 2964-2967.

13. Функциональная морфология почек недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / Н.Ф. Панахова, С.Ш. Гасанов, А.А. Ахундова и др. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — № 3. — С. 57-62.

14. Наумова О.В. Морфофункциональное состояние почек плодов от матерей с поздним гестозом, сахарным диабетом I типа и хроническим гломерулонефритом в условиях Харьковского региона: Автореф. дис... на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологическая анатомия» / О.В. Наумова; Харьковский государственный медицинский университет. — Х., 1999. — 16 с.

15. Морфологическая характеристика соединительной ткани почек доношенных плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести / И.В. Сорокина, М.С. Мирошниченко, Н.В. Капустник и др. // *Wiadomości Lekarskie*. — 2018. — Т. LXXI, № 3, cz. 1. — S. 579-587.

16. Моногарова Н.Е. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита (обычной интерстициальной пневмонии) / Н.Е. Моногарова, И.В. Василенко // *Патология*. — 2010. — Т. 7, № 1. — С. 80-83.

17. Епітеліально-мезенхімальне трансдиференціювання у розвитку інтерстиціального фіброзу при різних формах гломерулонефритів / О.О. Дядик, М.Д. Іванова, О.В. Хмара та ін. // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: збірник матеріалів науково-практичної конференції*. — Тернопіль, 2009. — С. 16.

18. Мировишниченко М.С. Патогистологические особенности сердца и органов мочевыделительной системы у плодов и новорожденных с задержкой внутриутробного развития / М.С. Мировишниченко // *Український журнал нефрології та діалізу*. — 2013. — Додаток № 1 до № 3(39). — С. 77-81.

19. Sorokina I.V. The features of smooth muscle actin expression in the kidneys, ureters and bladder of the newborns exposed

to chronic intrauterine, acute postnatal and mixed hypoxia / I.V. Sorokina, M.S. Myroshnychenko, I.V. Korneyko // *The new Armenian medical journal*. — 2017. — Vol. 11, № 2. — P. 33-39.

20. Пасечник Д.Г. Роль епітеліально-мезенхімального переходу в генезі хронічної хвороби нирок і нирково-клітинного раку (проблеми і перспективи) / Д.Г. Пасечник // *Науковий вісник міжнародного гуманітарного університету*. — 2014. — № 6. — С. 30-33.

21. Хоринок А.В. Роль порушення клітинно-матричних взаємодій в патогенезі прогресування фіброзу легких / А.В. Хоринок, Д.Г. Амарантов, П.В. Косарева // *Журнал анатомії і гистопатології*. — 2016. — Т. 5, № 3. — С. 84-89.

22. Барінов Э.Ф. Гастроінтестинальні міофібробласти — роль в регуляції фізіологічної активності і репарації шлунково-кишкового тракту / Э.Ф. Барінов, О.Н. Сулаєва // *Російський журнал гастроентерології, гепатології і колопроктології*. — 2010. — № 20(3). — С. 9-18.

23. Преєклампсія вагітних: особливості патогенезу, тактики ведення / И.И. Иванов, М.В. Черипко, Н.В. Косолапова и др. // *Таврический медико-био-*

логический вестник. — 2012. — Т. 15, № 2, ч. 2(58). — С. 273-286.

24. Галишон П. Епітеліально-мезенхімальна трансформація як біомаркер ниркового фіброзу: готові ми застосувати теоретичні знання на практиці? / П. Галишон, А. Гертиг // *Нефрологія*. — 2013. — № 17(4). — С. 9-16.

25. Особливості біології трансформуючого фактора β і імуніопатологія / А.В. Москалев, А.С. Рудой, А.В. Апчел и др. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. — 2016. — № 2(54). — С. 206-216.

26. The morphological picture of local immune responses in the kidneys, ureters and bladder of the fetuses and newborns, who developed in conditions of maternal preeclampsia / I. Sorokina, M. Myroshnychenko, S. Sherstiuk et al. // *Gergian medical news*. — 2018. — № 2(275). — P. 123-132.

27. Сучасні представлення про ролі епітеліально-мезенхімального переходу в прогресуванні хронічної хвороби нирок / В.Е. Потапов, Е.А. Синельник, М.А. Акуменко и др. // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2016. — № 6(61). — С. 104-109.

Получено 26.04.2018 ■

Сорокіна І.В.¹, Мірошніченко М.С.¹, Іванова М.Д.²

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна; Міланський університет Бікокка, м. Мілан, Італія

Роль епітеліально-мезенхімальної трансформації в розвитку склеротичних змін у нирках, сечоводах і сечовому міхурі плодів і новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася преєклампсією різного ступеня тяжкості

Резюме. Актуальність. Преєклампсія є частим ускладненням вагітності. Дані літератури та результати власних досліджень свідчать про виникнення морфофункціональних змін у нирках, сечоводах і сечовому міхурі плодів і новонароджених, які розвивалися в умовах материнської преєклампсії, зокрема відзначено розвиток у даних органах склеротичних процесів, морфогенез яких на сьогодні залишається невідомим. **Мета дослідження:** пошук ознак епітеліально-мезенхімальної трансформації в нирках, сечоводах і сечовому міхурі плодів і новонароджених, які розвивалися в умовах материнської преєклампсії, і оцінка її ролі в розвитку склеротичних змін в даних органах. **Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження була тканина нирок, сечоводів і сечового міхура доношених плодів і новонароджених. Весь матеріал був розділений на наступні групи: I — плоди та новонароджені від матерів із фізіологічною вагітністю; II — плоди та новонароджені від матерів, вагітність яких ускладнилася преєклампсією легкого ступеня тяжкості; III — плоди та новонароджені від матерів, вагітність яких ускладнилася преєклампсією середнього ступеня тяжкості; IV — плоди та новонароджені від матерів, вагітність яких ускладнилася тяжкою преєклампсією. Проводилося імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до віментину, гладеньком'язового актину, десміну, цитокератинів 18 та 19. **Результати.** Комплексний аналіз проведе-

них імуногістохімічних реакцій з моноклональними антитілами до віментину, гладеньком'язового актину, десміну, цитокератинів 18 та 19 дозволив виявити в нирках, сечоводах і сечовому міхурі доношених плодів і новонароджених, які розвивалися в умовах материнської преєклампсії різного ступеня тяжкості, ознаки епітеліально-мезенхімальної трансформації, які наростали зі збільшенням віку дітей, ступеня тяжкості преєклампсії у матері та характеризувалися підвищенням експресії віментину, гладеньком'язового актину, десміну і зниженням експресії цитокератинів 18 та 19. **Висновки.** У нирках, сечоводах і сечовому міхурі плодів і новонароджених від матерів, вагітність яких ускладнилася преєклампсією різного ступеня тяжкості, розвиток склеротичних змін обумовлений процесом епітеліально-мезенхімальної трансформації, який становиться більш вираженим від плода до новонародженого і зі збільшенням ступеня тяжкості материнської преєклампсії. У патогенезі епітеліально-мезенхімальної трансформації в нирках, сечоводах і сечовому міхурі плодів і новонароджених, які розвивалися в умовах материнської преєклампсії, імовірна роль хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та активізації макрофагальної системи в даних органах.

Ключові слова: плід; новонароджений; епітеліально-мезенхімальна трансформація; нирка; сечовід; сечовий міхур; материнська преєклампсія

I.V. Sorokina¹, M.S. Myroshnychenko¹, M.D. Ivanova²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; University of Milano-Bicocca, Milano, Italy

The role of epithelial-mesenchymal transition in sclerotic changes in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by preeclampsia of varying severity

Abstract. Background. Preeclampsia is a frequent complication of pregnancy. The literature data and the results of our own studies indicate the development of morphofunctional changes in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns that developed under maternal preeclampsia, in particular, sclerotic processes in these organs, morphogenesis of which is currently unknown. The purpose of the study was to search for the signs of epithelial-mesenchymal transition in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns, which developed under the conditions of maternal preeclampsia, and to evaluate its role in the development of sclerotic changes in these organs. **Materials and methods.** Study materials were the tissues of the kidneys, ureters and bladder of full-term fetuses and newborns. All materials were divided into the following groups: I — fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy; II — fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by mild preeclampsia; III — fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by moderate preeclampsia; IV — fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by severe preeclampsia. An immunohistochemical study was performed with monoclonal antibodies to vimentin, smooth muscle actin, desmin, cytokeratins 18 and 19.

Results. A comprehensive analysis of the immunohistochemical reactions with monoclonal antibodies to vimentin, smooth muscle actin, desmin, cytokeratins 18 and 19 allowed to reveal in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns developed under the conditions of maternal preeclampsia of varying severity the signs of epithelial-mesenchymal transition, which increased with the increasing age of the child, aggravation of maternal preeclampsia. Epithelial-mesenchymal transition was characterized by increased expression of vimentin, smooth muscle actin, desmin and decreased expression of cytokeratins 18 and 19. **Conclusions.** In the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by preeclampsia of varying severity, the sclerotic changes are caused by the process of epithelial-mesenchymal transition, which becomes more significant from fetus to newborn and with the increasing severity of maternal preeclampsia. Chronic intrauterine hypoxia and activation of the macrophage system in these organs may influence the pathogenesis of epithelial-mesenchymal transition in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns developing under maternal preeclampsia.

Keywords: fetus; newborn; epithelial-mesenchymal transition; kidney; ureter; bladder; maternal preeclampsia

ПОДПИСКА — 2018

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

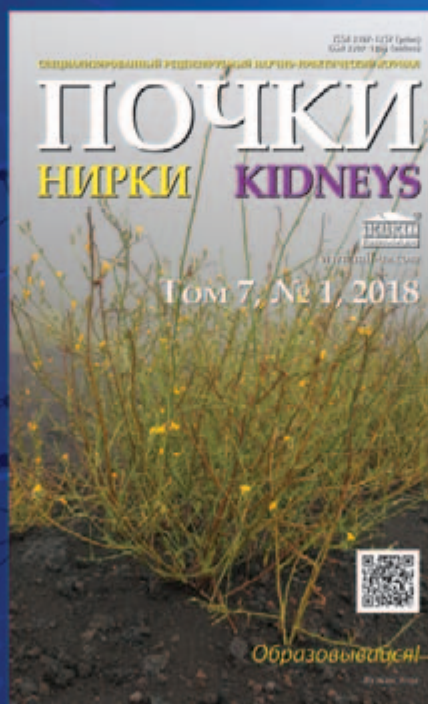
ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом



ЖУРНАЛ «ПОЧКИ»

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

ПОДПИСНОЙ
ИНДЕКС
68277



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
**Иванов
Дмитрий Дмитриевич**

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

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

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

КАК ПОДПИСАТЬСЯ?

1

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



2

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



3

Заполняем
анкету



**ПОЗДРАВЛЯЕМ!
ВЫ ПОДПИСАНЫ!**

На Ваш электронный адрес
будут приходить
электронные версии
изданий.

Шостак М.В., Костев Ф.И., Лукинчук Е.И.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Эффективное лечение и профилактика часто рецидивирующих инфекций мочевых путей препаратом золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea*) ЦИСТО-АУРИН®

Резюме. Нами проведено исследование клинической и лабораторной эффективности, а также оценка влияния на качество жизни интермиттирующей терапии препаратом золотарника обыкновенного Цисто-аурин у 96 больных с часто рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей (ИМП). Больные были разделены на три статистически однородные группы, в ходе лечения пациентки всех групп использовали стратегию поведенческой терапии и посткоитальной профилактики. Пациентки группы А дополнительно получали Цисто-аурин по 1 табл. 4 раза в день курсами по 15 дней каждого месяца в течение 6 месяцев, группы В — тот же препарат по 2 табл. 2 раза в день такими же курсами, пациентки группы С (сравнения) специальной терапии не получали. В ходе исследования получены данные, свидетельствующие о достоверном снижении числа рецидивов ИМП на 92,3 и 73,3 % в течение 6 месяцев лечения, в зависимости от кратности приема препарата. Анализ влияния исследуемого препарата на лабораторные проявления часто рецидивирующей ИМП показал позитивный эффект интермиттирующего режима терапии в отношении пиурии, редукцию провоспалительной активности и статистически достоверное уменьшение проявлений воспаления в мочевой системе. Редукция лейкоцитурии у больных 2 групп, принимающих препарат, составила через 6 мес. 73,4 и 44,6 %, т.е. лейкоцитурия была в 3,7 и 1,8 раза ниже исходных значений. Среди больных группы С статистически значимой динамики выявлено не было. Оценка влияния препарата на бактериурию показала клинически значимый и статистически достоверный бактериостатический эффект Цисто-аурина, выраженный как в процессе лечения препаратом (на 41,0 и 27,6 % соответственно), так и в проспективном 6-месячном периоде наблюдения после его приема (на 30,3 и 18,0 % соответственно), что является важным подтверждением влияния препарата на персистенцию микробного начала в мочевой системе. Антибактериальный эффект в отношении клинически значимых уропатогенов подтвердила редукция штаммов *E.coli* на 61,1 и 31,9 %, *Klebsiella pneumoniae* — на 33,1 и 17,1 %, *P.mirabilis* — на 19,1 и 12,9 %, *P.aeruginosa* — на 21,1 и 14,1 %, *Candida spp.* — на 19,4 и 14,5 % соответственно. Симптоматика рекуррентного хронического цистита (шкала UTISA) показала достоверное уменьшение выраженности ключевых клинических симптомокомплексов: поллакиурии (на 48,3 % в обеих группах терапии), императивных позывов (59,8 и 30,1 %), боли и жжения (42,6 и 30,2 %), неполного опорожнения мочевого пузыря (53,8 и 30,9 %), а также интегрального показателя клинических проявлений патологии (24,7 и 39,2 % соответственно). Динамика показателей качества жизни, связанного со здоровьем, SF-36, на фоне приема препарата продемонстрировала статистически значимую индукцию ключевых доменов больных часто рецидивирующими ИМП: психического здоровья (33,4 % против 32,5 %) и кумулятивного показателя общего качества жизни (19,6 % против 14,6 % соответственно).

Ключевые слова: инфекции мочевой системы; рекуррентный цистит; часто рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей; цистит; золотарник; *Solidago virgaurea*; профилактика цистита; Цисто-аурин

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — воспалительные процессы инфекционной природы в различных отделах мочевыделительной системы. ИМП относятся к наиболее социально значимым и финансово затратным инфекционным заболеваниям человека. В структуре инфекционной заболеваемости они занимают второе место, уступая лишь респираторным инфекциям [1]. Доля ИМП среди внутрибольничных инфекций составляет более 40 %. Эти заболевания лидируют по формированию резистентных форм микроорганизмов вследствие антибактериальной терапии. Распространенность ИМП, склонность к частому рецидивированию, рост резистентности возбудителей ИМП к действию антибиотиков определяют тот факт, что более 15 % всех амбулаторно назначаемых в США антибиотиков выписываются по поводу ИМП. Известно, что 45–72 % от общего числа женщин как минимум один раз в жизни сталкиваются с эпизодом острого цистита, при этом часто рецидивирующие ИМП (3 и более эпизода за год) наблюдаются у 20–27 % этих пациенток [4, 5]. Часто рецидивирующие ИМП крайне негативно влияют на качество жизни больных, вызывая значительное снижение самооценки, дезадаптацию и социальную изоляцию. Ведение пациенток с этой патологией зачастую требует привлечения специалистов-психологов, психиатров и невропатологов.

Особенности клиники, динамики течения и уникальный патогенез этой патологии определяют неоднозначность подходов к лечению часто рецидивирующей ИМП. Уникальными особенностями этой патологии являются присутствие «тихих» микробных резервуаров инвазивных штаммов уропатогенной *E.coli* в субэпителиальном слое мочевого пузыря, колонизация бактериями подлежащих слоев уротелия, образование биопленок и высокоустойчивых клеток-персистеров, формирование внутриклеточных бактериальных сообществ в клетках организма-носителя и интраэпителиальная бактериальная аккумуляция латентных форм резистентных уропатогенов [6–10].

Антибактериальная терапия и антибиотикопрофилактика — ядро современной стратегии лечения часто рецидивирующих ИМП, а арсенал, доступность и эффективность антибиотиков и уроантисептиков — ключевое средство ее осуществления [5, 9–11]. Между тем ежегодный прирост резистентности уропатогенов и формирование их полирезистентных штаммов на фоне стагнации разработок новых антибактериальных субстанций за последние десятилетия, негативные проявления антибиотикотерапии в виде иммуносупрессии, грибковой инфекции, кишечного и генитального дисбиоза и дисбактериоза свидетельствуют о целесообразности и эффективности разработки альтернативных подходов к лечению часто рецидивирующих ИМП без использования антибиотикотерапии [10–12]. Не-

обходимость усовершенствования терапевтических подходов отражена в действующих рекомендациях профессиональных урологических ассоциаций. Перспективным и многообещающим средством реализации этой цели является применение традиционных средств лечения ИМП, в частности фитотерапевтических препаратов на основе экстрактов лекарственных растений, таких как золотарник обыкновенный. Среди прочих средств он выделяется широким спектром терапевтических эффектов, в первую очередь известной антибактериальной и противовоспалительной активностью в отношении уропатогенов.

Золотарник обыкновенный (*Solidago virgaurea*) — многолетнее растение, произрастающее в Европе, Азии, Северной Африке и Северной Америке [13]. Активные компоненты растения практически полностью находятся в его листьях и являются водорастворимыми. Полученная фракционированием экстракта растения в колонне Sephadex G-100 активная фракция имеет молекулярную массу ~40,000 [14]. Среди активных веществ — органические и фенолкарбоновые кислоты, сапонины и флавоноиды, в т.ч. рутин, кверцетин, кверцитрин, астрагалин, изокверцитрин, кемпферол, изорамнетин, нарциссин, альфа-токоферола хинон, трансфитол, 2-метоксибензил-2,6-диметоксибензоат, определяющие основной диапазон фармакологических эффектов золотарника [13–17].

Solidago virgaurea — традиционное средство лечения инфекционно-воспалительной патологии мочевой системы, применяемое в качестве фитотерапевтической альтернативы при инфекциях мочевых путей в странах Европы на протяжении более 500 лет [15]. Популярности золотарник достиг в Средние века благодаря своим анальгетическим свойствам, способности ускорять заживление ран и устранять воспаление мочевого пузыря. Фармакопейное применение растения вне урологических показаний в настоящее время является ограниченным, в то время как его использование при патологии мочеполовой системы рекомендовано рядом профессиональных ассоциаций и комиссий в качестве диуретического, противовоспалительного и спазмолитического средства [15, 16]. На сегодняшний день изучены антибактериальные, спазмолитические, десенсибилизирующие, мочегонные и антинеопластические эффекты растения, опубликованы результаты мультицентровых исследований и обзоров применения *Solidago virgaurea* при различных патологиях [13–15].

Достоверно не известно, какой из компонентов растения ответствен за противовоспалительные свойства золотарника. Ряд экспертов полагают, что это результат действия лейокарпозида, фенольного гликозида листьев и стеблей растения [18–20]. Результаты экспериментального исследования экстракта растения на животной модели, проведенного учеными Каирского университета, показали

противовоспалительную активность, сопоставимую с диклофенаком натрия [19, 20, 29–31]. Работами последних лет показано ингибирование провоспалительного энзима — лейкоцитарной эластазы под действием экстрактов золотарника, а также потенцирование синтеза и выброса в кровяное русло глюкокортикоидов, модулирующих реакции воспаления [21, 31]. Экстракты *Solidago virgaurea* тормозят связывание брадикинина с брадикининовыми рецепторами, что является отражением анальгезирующей активности золотарника [23–25, 33]. Экспериментально показано, что обезболивающее действие лейокарпозида, по-видимому основного анальгезирующего компонента экстракта, в животной модели сопоставимо с активностью аминафеназона (амидопирина) [33]. Кроме того, экстракты растения *in vitro* тормозят активность ксантиноксидазы, липоксигеназы, диафоразы и других систем, отвечающих за перекисное окисление липидов, проявляя тем самым антиоксидантную активность [26–28]. Изучена и спазмолитическая активность экстракта золотарника. Так, в экспериментах на гладкой мускулатуре кишечника морских свинок эффект составил 14,7 % от активности папаверина. *In vitro* определена способность золотарника расслаблять гладкую мускулатуру мочевого пузыря крыс и людей, связанная с неконкурентной блокадой M2- и M3-холинорецепторов [29–31].

Антибактериальные свойства *Solidago virgaurea* изучены значительным количеством исследователей начиная с 1952 г. В работах А. Bratner [35], а также В. Thiem et al. [36] выявлена активность экстракта растения в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая наиболее популяционно распространенных возбудителей ИМП семейства *Enterobacteriaceae* и клинически значимые штаммы *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, выявлена слабая активность в отношении грибов рода *Candida*, в том числе биопленок, связанных с персистенцией этого инфекционного агента [19–25]. В исследованиях Е. Strehl et al. [37] показана способность экстракта растения к ингибированию дигидрофолатредуктазы — энзима, определяющего деление бактериальных клеток, а также указано на возможность прямого повреждения бактериальных клеточных стенок и потенцирование их лизиса [15, 22]. В зависимости от степени бактериальной колонизации, вирулентности возбудителя, активности иммунной системы хозяина и дозировки экстракты *Solidago virgaurea* проявляют бактериостатический или бактерицидный эффект, однако точный механизм действия остается невыясненным [18–21].

Особенность акваретической активности растения состоит в увеличении диуреза без потенцирования выделения с мочой ионов натрия, хлора, калия и бикарбоната, что позволяет длительно принимать экстракт с мочегонной целью без риска электролитных нарушений. Выраженность мочегонного эф-

фекта золотарника в исследовании Dietmar Schakau [38] была продемонстрирована увеличением объема отделяемой мочи на 27 % по сравнению с плацебо. Акваретический эффект наряду с антибактериальной и противовоспалительной активностью экстракта растения во многом определяет уроселективный характер его действия [34].

Противорецидивные свойства золотарника для профилактики рекуррентных ИМП детально изучены в исследованиях Emanuela Frumenzi et al. [39]. В ходе исследования пациентки с частыми рецидивами ИМП (n = 164) были разделены на две группы. Группе А (n = 57) был назначен профилактический прием антибиотика (фосфомицина 1 саше 1 раз в неделю на протяжении 3 месяцев). Женщинам группы В (n = 107) назначена комбинированная терапия: дополнительно к антибиотикам назначали фитопрепарат, основным компонентом которого был золотарник обыкновенный (на протяжении 3 месяцев). По истечении 3 месяцев наблюдения частота рецидивов инфекций мочевыводящих путей достоверно не различалась между группами: 11,21 % в группе комбинированной терапии и 10,52 % в группе изолированной антибиотикопрофилактики (p = 0,854). Однако спустя 12 месяцев после окончания профилактической терапии картина значительно изменилась: женщины группы В, принимавшие золотарник, в 2,5 раза реже сталкивались с рецидивами ИМП, в отличие от участниц группы А, получавших антибиотик в качестве монотерапии (p < 0,0001). Исследователи подчеркнули, что в долгосрочной перспективе прием золотарника характеризовался значительным уменьшением количества эпизодов ИМП, а также увеличением времени до развития рецидива, что значительно улучшило качество жизни пациенток.

Благодаря особенно высокой активности в отношении органов мочеполовой системы *Solidago virgaurea* в форме экстракта уже более 20 лет используется при создании коммерчески доступных медицинских препаратов, действие которых преимущественно направлено на ИМП и МКБ [13, 14]. Единственный стандартизированный препарат золотарника в дозировке 300 мг (ЦИСТО-АУРИН) представлен в Украине немецкой компанией Esparma GmbH, Aristo group.

Целью нашего исследования стало повышение эффективности лечения и улучшение качества жизни больных часто рецидивирующими инфекциями мочевыводящей системы посредством интермиттирующего приема препарата Цисто-аурин (*Solidago virgaurea*).

Материалы и методы

Для реализации цели на базе урологической клиники Одесского национального медицинского университета, городской клинической больницы № 10 г. Одессы и медицинского центра «Новые медицинские технологии» нами проведено откры-

тое проспективное контролируемое исследование эффективности и переносимости оригинального препарата золотарника обыкновенного Цисто-аурин, представляющего собой сухой экстракт травы золотарника, в 1 таблетке которого содержится 300 мг стандартизированного экстракта *Solidago virgaurea*.

В исследование были включены 96 пациенток с хроническим рецидивирующим циститом (средний возраст 41,9 года). Критерием включения послужили характерные клинические проявления, наличие трех и более эпизодов обострения цистита на протяжении года (EAU Guidelines, 2017), отсутствие серьезной сопутствующей патологии, показатель ECOG ≤ 1 (полная дееспособность). Критериями исключения были выраженная сердечная или почечная недостаточность, сахарный и несахарный диабет, анамнез неврологической патологии: болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, *spina bifida* и пр., беременность и лактация, а также количество остаточной мочи более 100 мл. В период обострения заболевания больные предъявляли жалобы на учащенное, болезненное мочеиспускание малыми порциями, императивные позывы, тупые боли над лоном вне акта мочеиспускания, выделение мутной мочи. Болевая терминальная макрогематурия наблюдалась у 27 больных. На этапе включения в исследование все больные имели лабораторные проявления бактериурии различной выраженности по данным культурального исследования.

В ходе исследования после получения информированного согласия больные были разделены на три статистически однородные по возрасту и спектру основных клинических проявлений группы: две основные клинические — группу А (n = 32) и группу В (n = 34), а также группу сравнения С (n = 30) (табл. 1). Согласно действующему руководству по инфекции в урологии (EAU Guidelines on urological infections, 2017), в ходе лечения пациентки всех групп использовали стратегию поведенческой терапии (не передерживать мочеиспускание, соблюдать тщательную гигиену, ограничить употребление острой и экстрактивной пищи) и посткоитальной профилактики (раннее мочеиспускание и

гигиенические процедуры после коитуса). В силу выраженных антибактериальных свойств препарата Цисто-аурин антибиотик не применялся. Пациентки двух клинических групп, А и В, прошли дополнительный курс лечения — интермиттирующий прием препарата Цисто-аурин: пациентки группы А получали Цисто-аурин по 1 табл. 4 раза в день курсами по 15 дней каждого месяца в течение 6 месяцев. Больные группы В — тот же препарат по 2 табл. 2 раза в день курсами по 15 дней каждого месяца в течение 6 месяцев. Пациентки группы С (группы сравнения) никакой специальной терапии не получали. Проспективный период наблюдения составил 6 месяцев после окончания приема исследуемого препарата.

Обследование и лечение проводили в амбулаторных условиях. Для инициальной диагностики использовали следующие методы: сбор анамнеза, оценка симптомов, заполнение дневника мочеиспусканий перед каждым визитом в клинику, физикальное исследование с осмотром наружных половых органов, общие анализы крови и мочи, ультразвуковое исследование мочевого пузыря, почек и гениталий, биохимическое исследование крови (глюкоза, мочевины, креатинин, функциональные пробы печени), а также заполнение стандартизированных шкал оценки качества жизни, связанного со здоровьем, SF-36 и шкал оценки симптомов заболевания Urinary Tract Infection Symptom Assessment (UTISA). Бактериологическое исследование средней порции пузырной мочи проводилось каждые три месяца и включало посев биоматериала на искусственные питательные среды, выделение чистой культуры возбудителя и ее количественную оценку в КОЕ/мл, изучение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Оценка эффективности лечения проводилась на протяжении года, с контрольными визитами через 15 дней, 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала исследования. Критериями эффективности лечения послужили частота рецидивных эпизодов цистита в проспективный период наблюдения, оценка качества жизни, связанного со здоровьем, по SF-36 в динамике,

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп до начала лечения

Показатель		Группа А	Группа В	Группа С
Число включенных/завершивших исследование больных (n)		32/30	34/30	30/30
Возраст, лет		41,83 ± 5,46	41,55 ± 4,78	42,84 ± 5,53
Число эпизодов острого цистита за предыдущие 12 мес.		4,77 ± 0,58	4,47 ± 0,76	4,83 ± 0,68
Данные культурального исследования мочи, %	Наличие моноинфекции в бакпосеве	26,7	26,7	43,3
	<i>E.coli</i>	43,3	43,3	40
	<i>Proteus spp.</i>	10,0	10	6,7
	<i>Klebsiella spp.</i>	23,3	23,3	13,3
	<i>Candida spp.</i>	23,3	23,3	26,7

оценка влияния лечения на выраженность симптомов UTISA с детализацией динамики частоты, характера и эффективности мочеиспусканий, а также динамика лабораторных показателей пиурии и бактериурии.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования получены результаты лечения пациенток клинических групп А и В, а также больных группы сравнения С. Пациентки, получающие исследуемый препарат, в целом удовлетворительно переносили назначенное лечение. Клинически значимых негативных проявлений терапии, которые бы повлекли за собой отмену либо коррекцию лечения, выявлено не было. В целом общий опрос пациенток до и после курса лечения показал, что позитивный клинический эффект назначенного лечения отмечен у 86,7 % больных группы А, у 80 % больных группы В и только у 20 % больных группы сравнения С. Помимо субъективной удовлетворенности результатами лечения, получены статистически достоверные и клинически значимые результаты позитивной динамики лабораторных показателей пиурии и бактериурии, частоты и характера мочеиспусканий, частоты и длительности рецидивов ИМП и динамики качества жизни по ключевым параметрам на фоне интермиттирующего (15 дней каждого месяца) приема препарата Цисто-аурин. Весьма интересно, что, несмотря на отсутствие различия календарной длительности лечения, состава и суточной дозы применяемого препарата, больные в целом отмечали достоверно более высокий лабораторный и клинический эффект при увеличении кратности его приема. Таким образом, среди пациенток группы А по большинству оценочных критериев объективной, лабораторной и клинической эффективности получены подтверждения более высокой результативности лечения как в течение приема препарата, так и в 6-месячный проспективный период наблюдения по сравнению с больными группы В.

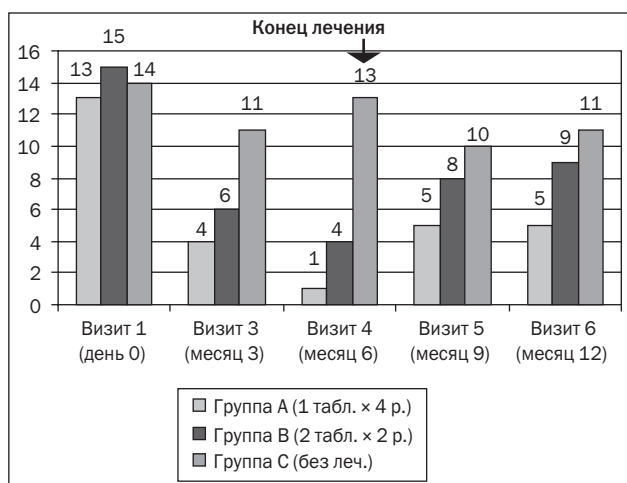


Рисунок 1. Число рецидивных эпизодов ИМП (за предыдущие 3 месяца) в динамике

При оценке объективных показателей результатов лечения одним из ключевых маркеров стало наличие рецидивных эпизодов ИМП у исследуемых больных. Эффективность приема препарата была достоверно выше среди больных группы А, где снижение количества рецидивов цистита в течение первых 3 месяцев лечения составило 69,2 %, а в течение 6 месяцев — 92,3 %, несколько меньшая динамика отмечена у больных группы В — 60 и 73,3 % соответственно (рис. 1). Аналогичные показатели группы сравнения С составили 21,4 и 7,1 % соответственно. По окончании лечения в проспективный 6-месячный период наблюдения выявлена некоторая регрессия достигнутых показателей, при этом суммарная эффективность на протяжении периода наблюдения составила в клинических группах А и В 61,5 и 40,0 %, а в группе контроля С — 21,4 %. Анализ динамики среднего числа рецидивов в обеих клинических группах выявил статистически достоверные изменения по отношению к исходным данным как на протяжении лечения, так и в проспективный период. В группе А было зафиксировано 4 рецидива ИМП в первые 3 месяца и всего 1 рецидив в период с 3-го по 6-й месяц лечения, в то время как в группе сравнения С количество рецидивов составило 11 и 13 эпизодов соответственно.

Абсолютное большинство включенных в исследование больных с часто рецидивирующими ИМП не имели высоких показателей пиурии на момент начала исследования. Учитывая широкую волатильность лабораторных данных лейкоцитурии в общем анализе мочи, мы категоризировали результаты исследований средней порции мочи в группы условной нормы (0–5 нейтрофилов в поле зрения), низкой и высокой пиурии (6–10 и 11–30 нейтрофилов соответственно). Обработка данных лейкоцитурии в процессе лечения у пациенток клинических групп показала достоверное снижение данного показателя уже через 14 дней приема препарата (рис. 2): на 33,9 и 27,5 %, с дальнейшей градиентной регрессией в ходе лечения на 73,4 и 44,6 %, т.е. в 3,7 и 1,8 раза

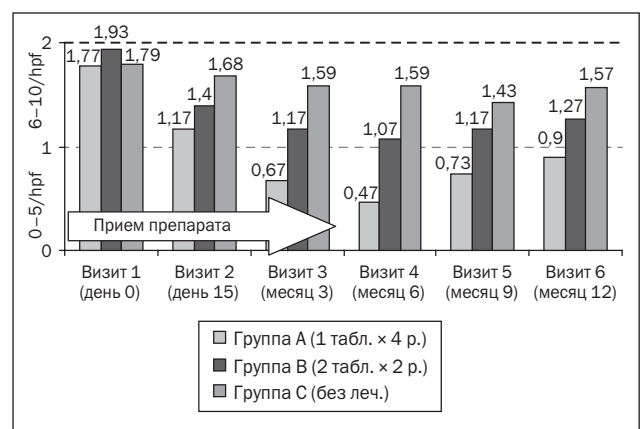


Рисунок 2. Динамика лейкоцитурии у больных клинических групп: черная пунктирная линия — условная выраженная патология; серая пунктирная линия — условная норма

ниже исходных значений соответственно. Интересно, что и при отмене препарата в проспективный период наблюдения лейкоцитурия сохранялась ниже базовых показателей на 49,2 и 34,2 %. В то же время среди больных группы сравнения статистически значимой динамики как во время лечения, так и впоследствии выявлено не было.

Оценка количественных данных и структуры бактериурии у исследуемых больных — важнейшее объективное мерило как статического профиля клинической когорты пациенток, так и эффективности лечебных инициатив в динамике. В отличие от больных с острым циститом, которым в значительной мере присуща склонность к моноинфекции и превалирование бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, исследуемые пациентки с часто рецидивирующей ИМП имеют в целом существенно больший полиморфизм выявленных уропатогенов с частым сочетанием двух и более в культуральных исследованиях, а также значимо меньший процент выявляемых культур *E.coli*, прирост штаммов *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., а также *Candida* spp. (табл. 1). При анализе динамики титра микроорганизмов в моче в процессе исследования отмечено достоверное снижение показателя степени бактериурии на протяжении лечения у больных обеих основных групп — на 41,0 и 27,6 % соответственно, а на протяжении всего 12-месячного периода наблюдений — на 30,3 и 18,0 % соответственно (рис. 3). В то же время динамика бактериурии в группе сравнения клинически значимых отклонений не продемонстрировала.

Динамика приема исследуемого препарата характеризовалась статистически достоверным, клинически значимым и стойким снижением полиморфизма уропатогенов по отношению к базовым показателям, что более ярко проявилось у больных группы А (рис. 4) — на 60,4 %, до 0,87 патогена в течение 6 месяцев с дальнейшей регрессией показателя по окончании проспективного периода наблюдения до 1,33 патогена ($\Delta M = 39,5 \%$). Аналогичные

показатели группы В составили 1,13 ($\Delta M = 33,5 \%$) через 6 месяцев и 1,1 ($\Delta M = 35,3 \%$) через 12 месяцев после начала лечения. Соответствующая динамика показателей группы сравнения статистически достоверных изменений не выявила.

Детальный анализ динамики отдельных уропатогенов по принципу «эрадикация/титр $\leq 10^3$ » показал статистически достоверную редукцию клинически значимых микроорганизмов под действием исследуемого препарата среди больных клинических групп А и В в отношении *E.coli* на 61,1 и 31,9 %, *Klebsiella pneumoniae* — на 33,1 и 17,1 %, *P.mirabilis* — на 19,1 и 12,9 %, *P.aeruginosa* — на 21,1 и 14,1 %, *Candida* spp. — на 19,4 и 14,5 % соответственно.

Клиническую эффективность лечения, помимо прямого опроса и сбора жалоб, мы оценивали валидизированным инструментом объективизации клинических данных больных — опросником UTISA, с помощью которого вели детальный учет динамики частоты и характера микций, дизурии, урогенитальной боли и дискомфорта. В основном изменения клинических симптомов находились в корреляционной зависимости относительно лабораторной динамики пиурии и бактериурии. Характеризуя полученные данные, следует отметить равную эффективность снижения частоты мочеиспусканий в результате лечения среди больных обеих клинических групп А и В — 48,3 % в течение 6 месяцев (рис. 5), в то время как в последующем периоде наблюдения суммарная эффективность лечения была статистически выше среди больных группы А ($\Delta M = 40,8$ и 29,4 % соответственно). Интересно, что показатель поллакиурии среди больных группы С также продемонстрировал достоверную динамику снижения, но эта динамика оставалась существенно ниже, чем в клинических группах А и В, — 23,2 % за 6 месяцев и 19,2 % за 12 месяцев.

В то же время динамика снижения частоты императивных позывов к мочеиспусканию (ургентности) на протяжении лечения была существенно более высокой среди пациенток группы А по

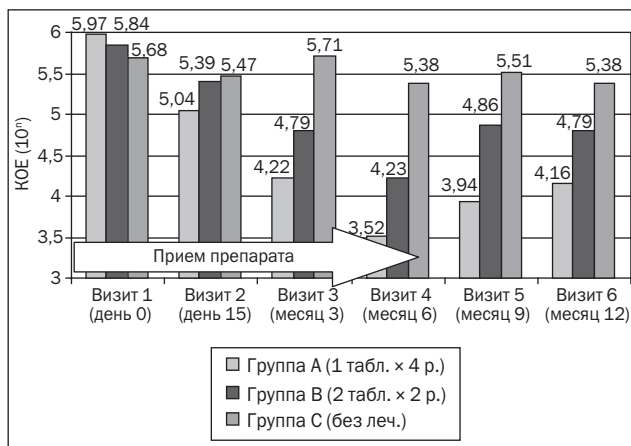


Рисунок 3. Степень бактериурии у исследуемых больных в динамике, КОЕ (10^6)

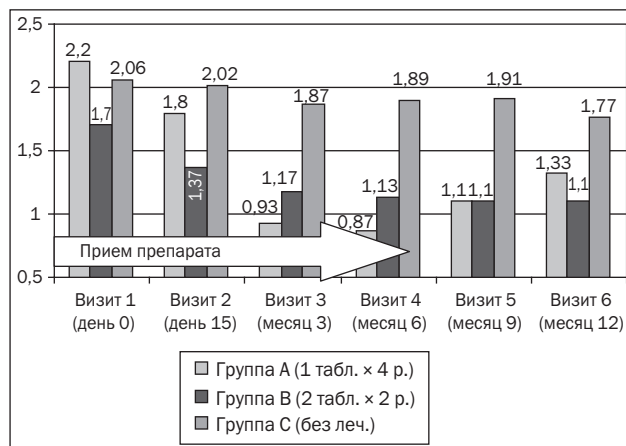


Рисунок 4. Число уропатогенов в культуральном исследовании мочи у больных в динамике

сравнению с группой В ($\Delta M = 59,8$ и $30,1$ % соответственно). Подобная тенденция сохранялась и до конца проспективного периода наблюдения за больными ($\Delta M = 34,2$ и $12,0$ % соответственно). Соответствующий показатель группы сравнения С значимых изменений по сравнению с исходными данными не продемонстрировал (рис. 6).

Аналогичную динамику продемонстрировал показатель боли/жжения при мочеиспускании UTISA (рис. 7), где разница средних данных в клинических группах А и В составила $42,6$ и $30,2$ % в течение 6 месяцев и $36,2$ и $11,3$ % в течение 12 месяцев исследования при отсутствии значимой динамики в группе сравнения С.

Другой важный клинический критерий — показатель неполного опорожнения мочевого пузыря — характеризовался клинически значимым и статистически достоверным эффектом среди больных групп А и В исключительно на протяжении последних 3 месяцев приема препарата ($\Delta M = 53,8$ и $30,9$ % соответственно), тогда как в период проспективного наблюдения его данные достоверно не от-

личались от исходного показателя группы и данных группы сравнения (рис. 8).

Интегральный показатель выраженности симптомов UTISA, характеризующий, помимо вышеуказанных жалоб, проявления урогенитальной боли, продемонстрировал существенный приоритет эффективности лечения, получаемого пациентками группы А ($\Delta M = 24,7$ % против $39,2$ % в группе В и $6,5$ % в группе сравнения С), по окончании активной фазы исследования. В то же время аналогичные показатели в течение 6-месячного проспективного периода наблюдения были существенно ниже ($15,0$, $12,1$ и $8,7$ % соответственно). Динамика результатов группы сравнения на протяжении всего исследования статистически значимой не была.

Аналогичные результаты получены нами при оценке динамики влияния клинических симптомов на качество жизни больных по UTISA на протяжении исследования: обе клинические группы продемонстрировали позитивный эффект приема исследуемого препарата на качество жизни пациентов с достоверно более высокими результатами среди

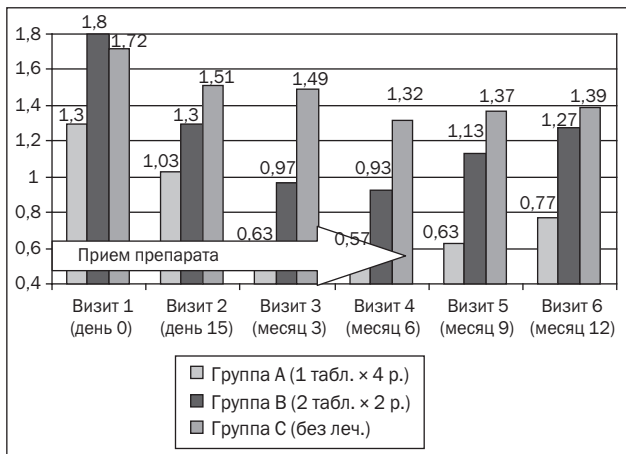


Рисунок 5. Оценка динамики частоты мочеиспусканий по UTISA на протяжении исследования (баллы)

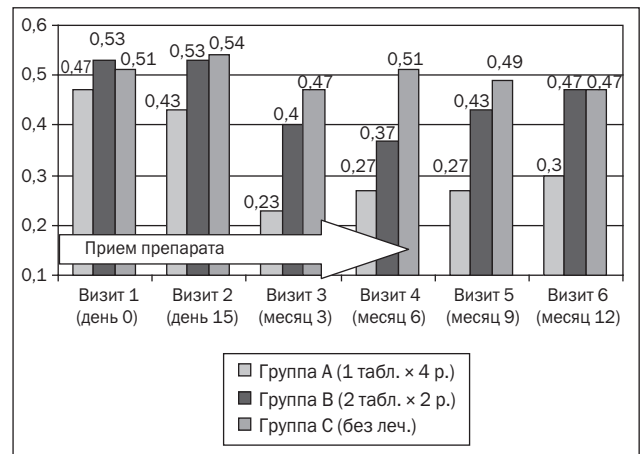


Рисунок 7. Динамика выраженности боли/жжения UTISA на протяжении исследования (баллы)

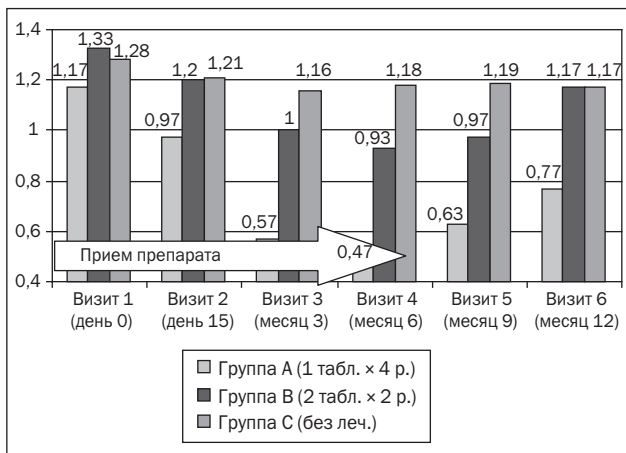


Рисунок 6. Динамика показателя ургентности UTISA на протяжении исследования (баллы)

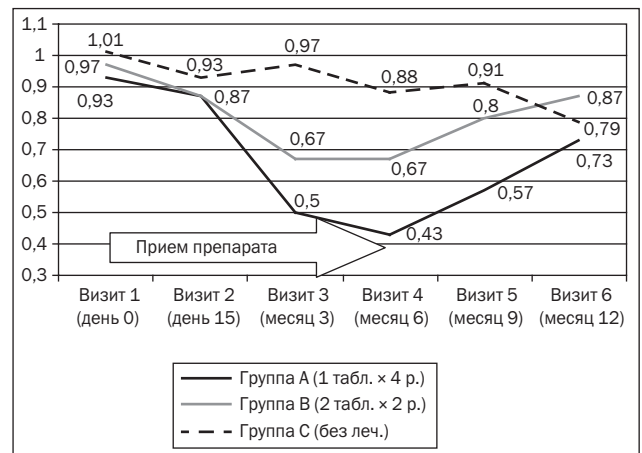


Рисунок 8. Динамика показателя неполного опорожнения мочевого пузыря UTISA на протяжении исследования (баллы)

больных группы А: динамика показателя в течение периода приема препарата составила 54,6 и 34,2 % соответственно, а на протяжении периода наблюдения — 34,0 и 16,8 % соответственно (рис. 9).

Детализация влияния симптомов заболевания и характера его течения под воздействием назначенной терапии исследуемым препаратом на отдельные аспекты качества жизни, связанного со здоровьем, проводилась на основании изучения динамики суммарного балла опросника MOS SF-36, показателей физического и психического здоровья и динамики отдельных доменов этого инструмента с анализом их статистических изменений в каждой группе в процессе лечения. Также с помощью этого опросника осуществлялся анализ влияния заболевания на различные аспекты состояния здоровья больных каждой когорты, самооценку, социальную адаптацию, взаимоотношения с близкими.

Достоверная лабораторная и клиническая эффективность лечения исследуемым препаратом нашла непосредственное отражение в домене общего здоровья SF-36. Позитивное воздействие интермиттирующего приема Цисто-аурина на больных основных клинических групп проявилось в устранении ключевых нарушений общего состояния здоровья в процессе лечения на протяжении 6 месяцев в группах А и В на 111,3 и 71 % соответственно (рис. 10), а по окончании периода наблюдения — на 24,4 и 38,7 % от базовых значений. Соответствующие изменения в группе сравнения С статистически достоверными не были.

Данные домена энергичности SF-36 у больных основных клинических групп также продемонстрировали сходную картину — повышение показателя жизненной активности через 6 месяцев приема препарата в группах А и В на 37,1 и 32,1 % соответственно, а по окончании периода наблюдения — на 11,3 и 13,3 % по отношению к базовым данным пациентов. Достоверных различий между показателями домена

в динамике среди пациентов группы сравнения С выявлено не было.

Присущие больным часто рецидивирующей ИМП снижение социальной активности и социальная дезадаптация под бременем длительного течения заболевания в процессе лечения исследуемым препаратом подверглись существенному улучшению. Так, показатели домена социальной активности SF-36 на протяжении исследования характеризовались существенными позитивными изменениями с преимущественным эффектом в группе В: оптимизация социальных функций и увеличение активности в течение 6 месяцев составили 39,6 и 50,7 % в группах А и В соответственно, а в течение 12 месяцев — 8,1 и 29,3 % соответственно.

Статистически достоверные изменения домена физического здоровья SF-36 выявлены в динамике лечения только среди пациенток группы А по окончании шести месяцев приема препарата ($\Delta M = 19 \%$, $p = 0,04$). В то же время динамика домена среди пациенток группы В и группы сравнения С статистически значимых изменений по отношению к базовым данным не показала.

В домене ментального здоровья, отражающем совокупность характеристик социальной адаптации, жизненных сил, компенсаторных возможностей и копинг-поведения пациенток (снижение качества жизни и компенсаторные изменения личности, которые позволяют женщине с рецидивирующим циститом адаптироваться к социуму: туалетная картография, постоянное ограничение приема жидкости, ношение темной одежды и т.д.), существенные преимущества отмечены в результатах лечения больных группы А — динамика в течение 6 месяцев составила 33,4 % против 32,5 % в группе В, в течение 12 месяцев — 9 и 17,1 % соответственно.

Суммарный балл опросника SF-36 — кумулятивная мера качества жизни, связанного со здоровьем, и чувствительный инструмент динамики лечебных инициатив показал достоверные преимущества

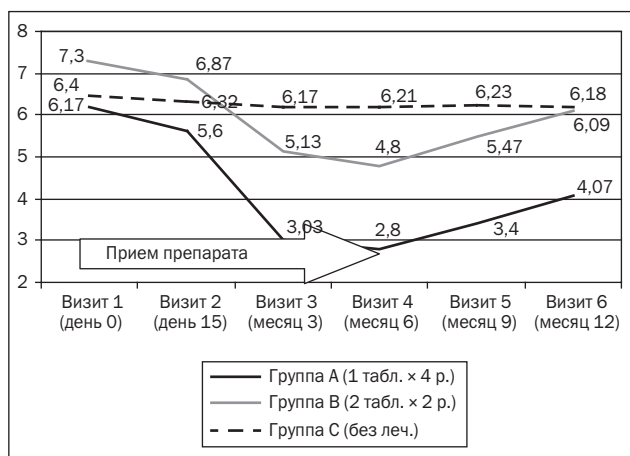


Рисунок 9. Динамика влияния симптомов на качество жизни по UTISA на протяжении исследования (баллы)

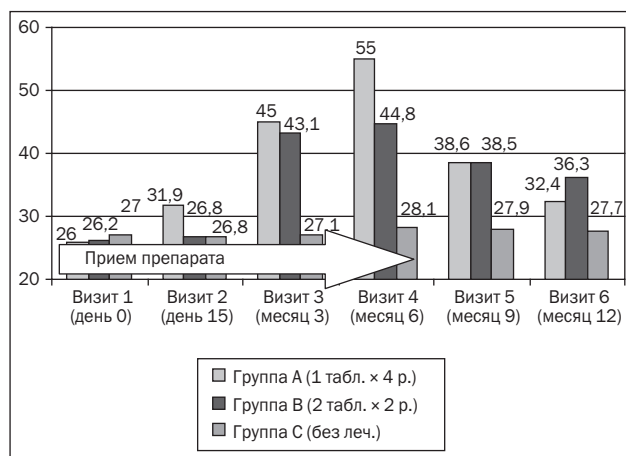


Рисунок 10. Динамика домена общего здоровья SF-36 у больных часто рецидивирующей ИМП в процессе лечения (баллы)

Таблица 2. Итоговые данные результатов исследования, где указаны следующие схемы терапии групп пациентов: А — 1 табл. 4 раза в день, В — 2 табл. 2 раза в день, С — без лечения

Показатель	Группа пациентов	Визит 1 (день 0)	Визит 2 (день 15)	Визит 3 (3 мес.)	Визит 4 (6 мес.)	Визит 5 (9 мес.)	Визит 6 (12 мес.)
Число рецидивных эпизодов ИМП (за предыдущие 3 месяца)	A	13	–	4	1	5	5
	B	15	–	6	4	8	9
	C	14	–	11	13	10	11
Лейкоцитурия (категоризированные группы, где: < 1 — норма, 1–2 — низкая пиурия, > 2 — высокая пиурия)	A	1,77	1,17	0,67	0,47	0,73	0,9
	B	1,93	1,4	1,17	1,07	1,17	1,27
	C	1,79	1,68	1,59	1,59	1,43	1,57
Бактериурия у исследуемых больных, КОЕ (10 ⁿ)	A	5,97	5,04	4,22	3,52	3,94	4,16
	B	5,84	5,39	4,79	4,23	4,86	4,79
	C	5,68	5,47	5,71	5,38	5,51	5,38
Число уропатогенов в культуральном исследовании мочи	A	2,2	1,8	0,93	0,87	1,1	1,33
	B	1,7	1,37	1,17	1,13	1,1	1,1
	C	2,06	2,02	1,87	1,89	1,91	1,77
Частота мочеиспусканий по UTISA, баллы	A	1,3	1,03	0,63	0,57	0,63	0,77
	B	1,8	1,3	0,97	0,93	1,13	1,27
	C	1,72	1,51	1,49	1,32	1,37	1,39
Показатель ургентности, баллы	A	1,17	0,97	0,57	0,47	0,63	0,77
	B	1,33	1,2	1	0,93	0,97	1,17
	C	1,28	1,21	1,16	1,18	1,19	1,17
Выраженность боли/жжения UTISA, баллы	A	0,47	0,43	0,23	0,27	0,27	0,3
	B	0,53	0,53	0,4	0,37	0,43	0,47
	C	0,51	0,54	0,47	0,51	0,49	0,47
Показатель неполного опорожнения мочевого пузыря UTISA, баллы	A	0,93	0,87	0,5	0,43	0,57	0,73
	B	0,97	0,87	0,67	0,67	0,8	0,87
	C	1,01	0,93	0,91	0,88	0,91	0,79
Интегральный показатель выраженности симптомов UTISA (включая проявления ургентальной боли), баллы	A	1,53	1,43	1	0,93	1,07	1,3
	B	1,9	1,8	1,43	1,43	1,5	1,67
	C	1,83	1,72	1,64	1,71	1,69	1,67
Влияние симптомов на качество жизни по UTISA, баллы	A	6,17	5,6	3,03	2,8	3,4	4,07
	B	7,3	6,87	5,13	4,8	5,47	6,09
	C	6,4	6,32	6,17	6,21	6,23	6,18
Домен общего здоровья SF-36, баллы	A	26	31,9	45	55	38,6	32,4
	B	26,2	26,8	43,1	44,8	38,5	36,3
	C	27	26,8	27,1	28,1	27,9	27,7
Домен энергичности SF-36, баллы	A	47,17	47,83	60	64,67	56,33	52,5
	B	41,5	41,17	54,67	54,83	51,33	47
	C	39,7	40,6	38,7	39,9	44,4	40,1
Домен социальной активности SF-36, баллы	A	46,25	49,58	58,33	64,58	54,17	50
	B	31,25	31,25	47,08	47,08	45,83	40,42
	C	40,2	40,6	39,3	41,3	42	40,1
Домен физического здоровья SF-36, баллы	A	62,82	65,78	70,93	74,78	69,42	66,43
	B	58,62	59,11	64,37	64,83	61,6	60,77
	C	61,9	61,7	62,3	63,3	63,1	63,1
Домен ментального здоровья SF-36, баллы	A	48,85	51,78	59,96	65,17	56,73	53,27
	B	38,99	39,72	49,86	51,65	48,35	45,64
	C	41,3	42,1	42	42,6	42,1	42,2
Суммарные баллы SF-36	A	60,64	63,51	68,68	72,51	66,98	64,2
	B	52,54	53,27	59,16	60,35	57,48	56,09
	C	56,4	56,2	57,4	56,9	56,6	56,7

режима приема препарата у больных группы А, где эффективность лечения была достоверно выше как по сравнению с группой сравнения С, так и в сравнении с показателями группы В (в течение 6 месяцев, $\Delta M = 19,6\%$ против $14,6\%$, $p \leq 0,05$). В то же время динамика домена в течение периода наблюдения не была достоверной в обеих группах ($\Delta M = 5,9$ и $6,8\%$ соответственно).

Полные данные всех результатов исследования представлены в табл. 2.

Выводы

1. Часто рецидивирующие ИМП — источник драматических нарушений всех сфер социальной, трудовой, семейной и сексуальной жизни женщин наиболее трудоспособного, социально активного и репродуктивно значимого возраста, приводящих к социальной дезадаптации, адаптивному копинг-поведению, ограничениям в повседневной активности, социальных и личных контактах и ведущих к социальной изоляции, а иногда и инвалидизации пациентки.

2. Цисто-аурин — эффективное и безопасное средство лечения больных с часто рецидивирующей ИМП, позволяющее при интермиттирующем приеме (15 дней каждого месяца) существенно сократить частоту рецидивов патологии, объективно уменьшить количественные и качественные проявления бактериурии и пиурии. Прием препарата сопровождается объективным уменьшением частоты мочеиспусканий и urgentных позывов, снижением боли и дискомфорта, ассоциированных с патологией. Результатом приема препарата является улучшение социальной адаптации, взаимоотношений с близкими, самооценки больных, возврат пациента в привычное социальное окружение и ритм повседневной активности, общее улучшение качества жизни, связанного со здоровьем.

3. На наш взгляд, интермиттирующая терапия препаратом *Solidago virgaurea* 300 мг Цисто-аурин — действенная и безопасная альтернатива пролонгированной антибиотикопрофилактике с отсутствием модуляции популяционной антибиотикорезистентности, индукции фунгиальной активности и дисбиотических проявлений при долговременном приеме, позволяющая в перспективе решить принципиальную научную и практическую задачу лечения социально значимой группы больных с часто рецидивирующей ИМП.

4. Статистическая оценка результатов применения Цисто-аурина, полученная в результате его длительного приема у больных целевых групп, определила клиническую и лабораторную эффективность, сопоставимую с долговременной антибиотикопрофилактикой препаратами группы нитрофуранов. Для дальнейшей сравнительной оценки целесообразно продолжить исследование эффективности препарата золотарника 300 мг в сопоставлении с препаратом-компаратором из группы традицион-

ной продолжительной антибактериальной профилактики рецидивных ИМП — фосфомицином.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Flores-Mireles Ana L. et al. *Urinary Tract Infections: Epidemiology, Mechanisms of Infection and Treatment Options* // *Nature reviews. Microbiology*. — 2015. — 269-284.
2. Schappert S.M., Rechtsteiner E.A. *Ambulatory medical care utilization estimates for 2007* // *Vital Health Stat*. — 2011. — 13. — 1-38.
3. Griebing T.L. *Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women* // *J. Urol*. — 2005. — 173. — 1281-1287.
4. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E. et al. *European Association of Urology: Guidelines on Urological Infections*. 2015.
5. Dason S., Dason J.T., Kapoor A. *Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women* // *Can. Urol. Assoc. J*. — 2011. — 5. — 316-322.
6. Grimes C.L., Lukacz E.S. *Urinary tract infections* // *Female Pelvic. Med. Reconstr. Surg*. — 2011. — 17. — 272-278.
7. Matthew Glover, Cristiano G. Moreira, Vanessa Sperandio, Philippe Zimmern. *Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women* // *Urological Science*. — 2014. — 25. 1. — 1-8.
8. Van der Starre W.E., Van Nieuwkoop C., Paltansing S., van't Wout J.W., Groeneveld G.H., Becker M.J. et al. *Risk factors for fluoroquinolone-resistant Escherichia coli in adults with community-onset febrile urinary tract infection* // *J. Antimicrob. Chemother*. — 2011. — 66. — 650-656.
9. Foxman B. *Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden* // *Infect. Dis. Clin. North Am*. — 2014. — 28. — 1-13.
10. Ejrnæs K. *Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by Escherichia coli* // *Dan. Med. Bull*. — 2011. — 58. — B4187.
11. Dwyer P.L., O'Reilly M. *Recurrent urinary tract infection in the female* // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. — 2002. — 14. — 537-543.
12. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H., Gillespie B., Sobel J.D. *Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs* // *Ann. Epidemiol*. — 2000. — 10. — 509-515.
13. *European Goldenrod* // *Herbal Medicines*. — 4th edition. — 2013. — 928 p.
14. *Assessment report on Solidago virgaurea L. herba* // *European Medicines Agency*. — 2008.
15. Melzig M.F. *Goldenrod a classical exponent in the urological phytotherapy* // *Wien Med. Wochenschr*. — 2004. — 154 (21-22). — 523-7.
16. Kołodziej B., Kowalski K., Kędzia B. *Antibacterial and antimutagenic activity of extracts aboveground parts of three Solidago species: Solidago virgaurea L., Solidago canadensis L. and Solidago gigantea Ait* // *Journal of Medicinal Plants Research*. — 2011. — 5, 31. — 6770-6779.
17. Laurençon L., Sarrazin E., Chevalier M., Prêcheur I., Herbet G., Fernandez X. *Triterpenoid saponins from the aerial parts of Solidago virgaurea alpestris with inhibiting activity of*

Candida albicans yeast-hyphal conversion // *Phytochemistry*. — 2013. — 86. — 103-111.

18. Courtney M. Starks, Russell B. Williams, Matt G. Goering, Mark O'Neil-Johnson, Vanessa L. Norman, Jin-Feng Hu, Eliane Garo, Grayson W. Hough, Stephanie M. Rice, Gary R. Eldridge. Antibacterial clerodane diterpenes from Goldenrod (*Solidago virgaurea*) // *Phytochemistry*. — 2010. — 71, 1. — 104-109.

19. Deng Y., Zhao Y., Padilla-Zakour O., Yang G. Polyphenols, antioxidant and antimicrobial activities of leaf and bark extracts of *Solidago canadensis* L // *Industrial Crops and Products*. — 2015. — 74. — 803-809.

20. Brantner A. The antimicrobial activity of *Solidago*-containing phytourológica // *Drogen-report*. — 1999. — 12. — 27-28.

21. Thiem B., Goślińska O. Antimicrobial activity of *Solidago virgaurea* L. from in vitro cultures // *Fitoterapia*. — 2002. — 73, 6. — 514-516.

22. Strehl E., Schneider W., Elstner E.F. Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea* // *Arzneimittelforschung*. — 1995. — 45, 2. — 172-173.

23. Kalembe D. Constituents and biological activity of the essential oils of some *Solidago* and *Artemisia* species // *Scientific Papers Technical University of Lodz*. — 2000. — 857. — 1-118.

24. Pepeljnjak S., Kustrak D., Vukusic I. Investigation of the antimycotic activity of *Solidago virgaurea* and *Solidago gigantea* extracts // *Pharm. Pharmacol. Lett.* — 1998. — 8. — 85-86.

25. Triterpenoid saponins from the aerial parts of *Solidago virgaurea alpestris* with inhibiting activity of *Candida albicans* yeast-hyphal conversion / Laurençon L., Sarrazin E., Chevalier M. et al. // *Phytochemistry*. — 2013. — 86. — 103-111.

26. Echtes Goldenrutenkraut als entzündungshemmende Droge / Melzig M.F., Löser B., Bader G., Papsdorf G. // *Z. Phytother.* — 2000. — 21. — 67-70.

27. Meyer B., Schneider W., Elstner E.F. Antioxidative properties of alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea* // *Arzneimittelforschung*. — 1995. — 45, 2. — 174-176.

28. Immunomodulatory and antitumoral effects of triterpenoid saponins / Plohmman B., Bader G.T., Hiller K., Franz G. // *Pharmazie*. — 1997. — 12. — 953-957.

29. Immunmodulatorische und antitumorale Aktivität von Triterpensaponinen aus *Solidago virgaurea* L / Plohmman B., Franz G., Bader G., Hiller K. // *Drogenreport*. — 1999. — 12. — 29-30.

30. Immunobiological activity of a new benzyl benzoate from the aerial part of *Solidago virgaurea* var. *gigantea* / Choi S.Z., Choi S.U., Bae S.Y. et al. // *Arch. Pharm. Res.* — 2005. — 28. — 49-54.

31. Westendorf J., Vahlensieck W. Spasmolytische und kontraktile Einflüsse eines pflanzlichen Kombinationspräparates auf die glatte Muskulatur des isolierten Meerschweinchendarms // *Arzneim Forsch/Drug Res*. — 1981. — 31. — 40-43.

32. Metzner J., Hirschelmann R., Hiller K. Antiphlogistische und analgetische Wirkungen von *Leiocarposid*, einem phenolischen Bisglucosid aus *Solidago virgaurea* L. // *Pharmazie*. — 1984. — 39. — 869-870.

33. Ethnomedicinally selected plants as sources of potential analgesic compounds: indication of in vitro biological activity in receptor binding assays / Sampson J.H., Phillipson J.D., Bowers N.G. et al. // *Phytother. Res.* — 2000. — 14, 1. — 24-9.

34. Melzig M.F. New aspects for understanding the mechanism of the aquaretic effects of birch leaves and goldenrod // *Zeitschrift für Phytotherapie*. — 2000. — 21, 4. — 193-196.

35. Brantner A. The antimicrobial activity of *Solidago*-containing phytourológica // *Drogen-report*. — 1999. — 12. — 27-28.

36. Thiem B., Goślińska O. Antimicrobial activity of *Solidago virgaurea* L. from in vitro cultures // *Fitoterapia*. — 2002. — 73, 6. — 514-516.

37. Strehl E., Schneider W., Elstner E.F. Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea* // *Arzneimittelforschung*. — 1995. — 45, 2. — 172-173.

38. Schakau D. *Solidago Steiner®* Tabletten. *Solidago Steiner®* Lösung und *Harntee Steiner®* // *Portfolio-Schulung*. — Januar, 2014.

39. Frumenzio E. et al. Role of phytotherapy associated with antibiotic prophylaxis in female patients with recurrent urinary tract infections // *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. — 2013. — 85, 4.

Получено 11.05.2018 ■

Шостак М.В., Костев Ф.І., Лукінюк Є.І.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Ефективне лікування й профілактика часто рецидивуючої інфекції сечовивідних шляхів препаратом золотарника звичайного (*Solidago virgaurea*) ЦИСТО-АУРИН®

Резюме. Нами проведено дослідження клінічної та лабораторної ефективності, а також оцінка впливу на якість життя інтермітуючої терапії препаратом золотарника звичайного Цисто-аурин у 96 хворих на часто рецидивуючу інфекцію сечовивідних шляхів (ІСШ). Після отримання інформованої згоди хворі були розділені на три статистично однорідні групи. Протягом лікування пацієнтки всіх груп використовували стратегію поведінкової терапії та посткоїтальної профілактики. Пацієнтки групи А додатково отримували Цисто-аурин по 1 табл. 4 рази на день курсами по 15 днів кожного місяця протягом 6 місяців, групи В — той же препарат по 2 табл. 2 рази на день такими ж курсами, пацієнтки групи С (порівняння) спеціаль-

ної терапії не отримували. Упродовж дослідження отримані об'єктивні дані, що свідчать про вірогідне зниження числа рецидивів ІСШ на 92,3 і 73,3 % протягом 6 місяців лікування, залежно від кратності прийому препарату. Аналіз впливу досліджуваного препарату на лабораторні прояви часто рецидивуючої інфекції сечової системи показав позитивний ефект інтермітуючого режиму терапії щодо піурії, редукцію прозапальної активності та статистично вірогідне зменшення проявів запалення в сечовій системі. Ефективність редукції лейкоцитурії у хворих, які приймали препарат, становила 73,4 і 44,6 %, тобто лейкоцитурія була в 3,7 і 1,8 раза нижче вихідних значень. У той же час серед хворих групи С статистично значущої

динаміки виявлено не було. Дискретна і кількісна оцінка впливу досліджуваного препарату на бактеріурію показала клінічно значущий і статистично вірогідний бактеріостатичний ефект Цисто-аурину як в процесі лікування препаратом (на 41,0 і 27,6 % відповідно), так і в проспективному 6-місячному періоді спостереження після його прийому (на 30,3 і 18,0 % відповідно), що є важливим підтвердженням впливу препарату на персистенцію мікробів у сечовій системі. Структуризація антибактеріального ефекту щодо клінічно значущих уропатогенів підтвердила редукцію штамів *E.coli* на 61,1 і 31,9 %, *Klebsiella pneumoniae* — на 33,1 і 17,1 %, *P.mirabilis* — на 19,1 і 12,9 %, *P.aeruginosa* — на 21,1 і 14,1 %, *Candida* spp. — на 19,4 і 14,5 % відповідно. Оцінка впливу досліджуваного препарату на симптоматику рекурентного хронічного циститу (шкала UTISA) показала вірогідне зниження ключових

клінічних симптомокомплексів рецидивної ІСШ: поліакіурії (на 48,3 % в обох групах), імперативних позивів (59,8 і 30,1 %), болю й печіння (42,6 і 30,2 %), неповного випорожнення сечового міхура (53,8 і 30,9 %), а також інтегрального показника клінічних проявів патології (24,7 і 39,2 % відповідно). Динаміка показників якості життя, що пов'язана із здоров'ям (шкала SF-36), на тлі прийому препарату продемонструвала статистично значущу індукцію ключових доменів якості життя хворих на часто рецидивуючу ІСШ: психічного здоров'я (33,4 % проти 32,5 %) і кумулятивного показника загальної якості життя (19,6 % проти 14,6 % відповідно).

Ключові слова: інфекції сечової системи; рекурентний цистит; часто рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів; цистит; золотарник; *Solidago Virgaurea*; профілактика циститу; Цисто-аурин

M.V. Shostak, F.I. Kostyev, E.I. Lukinyuk
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Effective treatment and prevention of recurrent urinary tract infections by using CYSTO-AURIN®, a *Solidago virgaurea* preparation

Abstract. We conducted a study of clinical and laboratory efficacy, as well as evaluated the effect on the quality of life of intermittent therapy with Cysto-aurin drug in 96 patients with recurrent urinary tract infection (UTI). After receiving an informed consent, the patients were divided into three statistically homogeneous groups. During the treatment, in all groups we used the strategy of behavioral therapy and postcoital prevention. Patients of group A additionally received Cysto-aurin 1 tablet qid by courses of 15 days in raw each month for 6 months, group B — the same drug for 2 tablets bid for 15 days in raw each month for 6 months, group C (comparison group) did not receive any special therapy. During the study, the data were obtained indicating a reliable decrease in the number of UTI relapses in groups A and B by 92.3 and 73.3 % within 6 months of treatment, depending on the frequency of drug administration. Analysis of the influence of the study drug on laboratory manifestations of recurrent UTI showed a positive effect of the intermittent treatment regimen on pyuria, a reduction in pro-inflammatory activity, and a statistically significant decrease of inflammation in the urinary system. Leukocyturia reduction in patients taking the drug was 73.4 and 44.6 %, i.e. 3.7 and 1.8 times lower than baseline, respectively. There was no statistically significant dynamics during the treatment among the patients of group C. A discrete and quantitative assessment of the impact of study drug on bacteriuria showed a clinically and statistically significant bacteriostatic effect of Cysto-aurin, both during

the drug treatment in groups A and B (reduction by 41.0 and 27.6 %, respectively) and the prospective 6-month follow-up (by 30.3 and 18.0 %, respectively), which is an important confirmation of the effect of the drug on the microbial persistence in the urinary system. While structuring the antibacterial effect against clinically significant uropathogens, it was confirmed the reduction of *E.coli* strains by 61.1 and 31.9 %, *Klebsiella pneumoniae* — by 33.1 and 17.1 %, *P.mirabilis* — by 19.1 and 12.9 %, *P.aeruginosa* — by 21.1 and 14.1 %, *Candida* spp. — by 19.4 and 14.5 %, respectively. Evaluation of the effect of the study drug on the severity of recurrent chronic cystitis symptoms (UTI Symptoms Assessment) showed a significant decrease in the severity of key clinical symptomatic complexes of recurrent UTI: frequency (by 48.3 % in both groups), urgency (59.8 and 30.1 %), pain and burning (42.6 and 30.2 %), incomplete emptying of the bladder (53.8 and 30.9 %), as well as the integral indicator of clinical manifestations of pathology (24.7 and 39.2 %, respectively). The dynamics of health-related quality of life indicators (Short Form-36 score) when taking the study drug demonstrated a statistically significant induction of key quality-of-life domains for patients with recurrent UTI: mental health (33.4 vs. 32.5 %) and cumulative overall quality of life (19.6 against 14.6 %, respectively).

Keywords: urinary tract infections; recurrent cystitis; recurrent urinary tract infection; cystitis; goldenrod; *Solidago virgaurea*; prevention of cystitis; Cysto-aurin

Иванов Д.Д.¹, Синяченко О.В.², Бевзенко Т.Б.¹, Федоров Д.М.²

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

²Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Сравнительная оценка применения урикодепрессантов аллопуринола и фебуксостата при подагрической нефропатии

Сообщение 1. Клиническое испытание

Резюме. Актуальность. Практически постоянным проявлением подагры является поражение почек, которое определяет прогноз болезни. Гиперурикемия при подагрической нефропатии относится к независимым факторам риска снижения азото- и электролитовыделительной функции почек. **Целью** исследования стала сравнительная оценка влияния урикодепрессантов аллопуринола и фебуксостата на функциональное состояние почек у больных подагрой. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 73 больных первичной подагрой (мужчины со средним возрастом 49 лет и длительностью заболевания 10 лет). Хроническая форма артрита установлена в 71 % от числа больных, интермиттирующая — в 29 %, периферические тофусы обнаружены в 53 % случаев. Хроническая болезнь почек I, II, III и IV стадии выявлена в соотношении 56 : 12 : 2 : 1, латентный, уролитиазный и протеинурический типы подагрической нефропатии — в 53, 37, 10 %, артериальная гипертензия — в 47 %. Гиперурикемия на момент обследования констатирована у 84 % больных, гиперурикемия — у 52 %, метаболический, почечный и смешанный типы гиперурикемии имели место соответственно в 57,3 и 40 % случаев. **Результаты.** При сравнительной оценке ингибиторов ксантиноксидазы аллопуринола и ксантиноксиредуктазы фебуксостата в отношении функции почек у больных подагрической нефропатией предпочтение следует отдать второму препарату, хотя гипоурикемическое действие обоих урикодепрессантов примерно одинаково, а прогностическими критериями эффективности аллопуринол- и фебуксостат-терапии соответственно являются исходные показатели вязкоэластичности мочи и β_2 -микроглобулинурии. **Выводы.** В перспективе будет полезным определение морфологических изменений со стороны почек при экспериментальной подагрической нефропатии под влиянием аллопуринола и фебуксостата, а также целесообразна оценка результатов комбинированного применения урикодепрессантов с другими группами гипоурикемических средств (урикозуриками, ферментом пеглотиказой и пр.).

Ключевые слова: подагра; нефропатия; урикодепрессивная терапия; эффективность; аллопуринол; фебуксостат

Введение

Подагра относится к наиболее частым ревматическим заболеваниям и занимает лидирующую позицию среди всех артритов у мужчин [26], причем распространенность ее повсеместно растет (за 20–25 лет на 30–50 % [14]), достигая сейчас в популяции 6 % и более [17]. Практически постоян-

ным проявлением подагры является поражение почек, которое определяет прогноз болезни [9, 11, 27]. Гиперурикемия при подагрической нефропатии относится к независимым факторам риска снижения азото- и электролитовыделительной функции почек, а урикодепрессивная терапия может в этих ситуациях быть весьма успешной [22, 33].

Лечение подагрической нефропатии вызывает небольшие трудности [2, 26, 29], при этом, к сожалению, за последние годы наметилась резистентность многих больных к применению урико нормализующих препаратов [25]. Наиболее распространенными медикаментозными средствами для патогенетической терапии подагры являются урикодепрессанты аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) и фебуксостат (ингибитор ксантиноксиредуктазы) [4, 6, 36]. Двойное слепое контролируемое исследование показало возможность торможения темпов прогрессирования почечной недостаточности у таких больных [12].

В отличие от аллопуринола применение непуринового урикодепрессанта фебуксостата (аденирика, улорика) возможно у пациентов со сниженной функцией почек [8, 13], причем иногда регистрируется ее восстановление [34]. Как считают Y. H. Lien, J. L. Logan [18], E. Paschou et al. [21], существует настоятельная необходимость сравнительной оценки влияния аллопуринола и фебуксостата на функцию почек у больных подагрой. Это и стало целью данного исследования.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 73 больных первичной подагрой (мужчины со средним возрастом $49,40 \pm 0,86$ года и длительностью заболевания $10,30 \pm 0,92$ года). Критерии диагностики заболевания базировались на проявлениях суставного и почечного синдромов, характера гиперурикемии и наличия тофусов [3, 24]. Хроническая форма артрита установлена в 71,2 % от числа больных, интермиттирующая — в 28,8 %, периферические тофусы обнаружены в 53,4 % случаев. Хроническая болезнь почек I, II, III и IV стадии выявлена в соотношении 56 : 12 : 2 : 1 или соответственно в 78,1, 16,4, 2,7 и 1,4 % наблюдений, латентный, уrolитиазный и протеинурический тип подагрической нефропатии — в 53,4, 37, 9,6 %, артериальная гипертензия (среднее давление > 115 мм рт.ст.) — в 46,6 % ($119,90 \pm 2,52$ мм рт.ст.).

Гиперурикемия (> 420 мкмоль/л) на момент обследования констатирована у 83,6 % больных, гиперурикурия (> 800 мг/сут) — у 52,1 %, метаболический, почечный и смешанный типы гиперурикемии имели место соответственно в 57,5, 2,7 и 39,7 %. Исходный уровень мочевой кислоты в крови составил $590,60 \pm 17,37$ мкмоль/л, в моче — $873,2 \pm 44,6$ мг/сут, клиренс мочевой кислоты — $8,40 \pm 0,49$ мл/мин, показатели сывороточного оксипуринола — $56,80 \pm 7,94$ мкмоль/л, активности ксантиноксидазы — $7,70 \pm 0,21$ нмоль/мл/мин, аденозиндезаминазы — $9,10 \pm 0,28$ нмоль/мл/мин, 5-нуклеотидазы — $8,8 \pm 0,3$ нмоль/мл/мин.

Протеинурия обнаружена у 38,4 % от числа больных (в 4,1 % случаев был нефротический синдром), лейкоцитурия (> 2×10^3 /мкл) — у 26 %, эритроцитурия (> 1×10^3 /мкл) — у 35,6 %, уратурия — у 19,2 %, оксалатурия — у 27,4 %. Показатели фи-

бронектинурии составили $527,10 \pm 13,47$ мг/л, β_2 -микроглобулинурии — $51,30 \pm 2,26$ мг/л, нитритурии — $5,70 \pm 0,17$ мкмоль/л, поверхностного натяжения мочи — $51,10 \pm 0,35$ Н/м, вязкоэластичности — $16,90 \pm 0,68$ мН/м, релаксации — $170,60 \pm 5,82$ с. Креатинин крови был равен $110,90 \pm 6,55$ мкмоль/л, мочевины — $8,20 \pm 0,37$ ммоль/л, клиренс креатинина — $101,10 \pm 2,71$ мл/мин, калия — $21,9 \pm 0,4$ мл/мин, натрия — $2,40 \pm 0,05$ мл/мин, кальция — $3,90 \pm 0,06$ мл/мин, магния — $2,90 \pm 0,04$ мл/мин, хлора — $3,40 \pm 0,07$ мл/мин, фосфора — $28,40 \pm 0,22$ мл/мин.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки, коэффициенты параметрической корреляции Пирсона и непараметрической Кендалла (τ), критерии дисперсии Брауна — Форсайта (BF) и Уилкоксона — Рао (WR), различий Стьюдента (t) и Макнемара — Фишера (χ^2), а также достоверность статистических показателей (p).

Методом слепого отбора больные были распределены на две группы: 1-ю составили 45 (61,6 %) пациентов, которым назначали урикодепрессор аллопуринол (200–700 мг/сут), во 2-ю группу вошли 28 (38,4 %) человек, у которых применяли фебуксостат (80–200 мг/сут). Дозы препаратов определялись уровнем урикемии, назначение гипоурекемических препаратов начинали с уровня выше 420 мкмоль/л у мужчин и 360 мкмоль/л — у женщин. Дозу повышали ступенчато по инструкции через неделю после последнего обострения артрита. Представители 1-й и 2-й группы не отличались между собой по возрасту, длительности заболевания, форме артрита, наличию тофусов, артериальной гипертензии, уровню среднего артериального давления и других средств патогенетической терапии (по показаниям использовали статины, фибраты, сартаны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагреганты, L-аргинин, кверцетин). Пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды и колхицин в зависимости от клинической ситуации.

Результаты

В группе с аллопуринолом на 19,3 % чаще отмечали латентный тип подагрической нефропатии, а при использовании фебуксостата — на 17,5 % уrolитиазный ($\chi^2 = 15,59$, $p < 0,001$). На фоне фебуксостата отмечена большая стадийность хронической болезни почек ($\chi^2 = 8,41$, $p = 0,038$), а в 1-й и 2-й группах соотношение I, II, III и IV стадий соответственно составило 38 : 5 : 1 : 1 и 20 : 6 : 1 : 1.

Как видно из рис. 1–4, больные, получавшие аллопуринол и фебуксостат, отличались по трех-

мерным интегральным гистограммам уровней в организме мочевой кислоты (урикемия + урикурия + клиренс мочевой кислоты), активности ферментов пуринового обмена (ксантиноксидаза + аденозиндезаминаза + 5-нуклеотидаза), показателей в моче белков (общая протеинурия + фибронектинурия + β_2 -микроглобулинурия) и физико-химических свойств мочи (поверхностное натяжение + вязкоэластичность + релаксация), хотя средние значения перечисленных значений были примерно равны, что позволяло проводить оценку эффективности лечебных мероприятий в обеих группах. Необходимо отметить, что если в 1-й группе исходный показатель скорости клубочковой фильтрации составил $107,00 \pm 4,37$ мл/мин, то во 2-й он был достоверно меньшим на 13,6 %, составляя $92,4 \pm 5,4$ мл/мин ($t = 2,09$, $p = 0,040$). При этом соотношении клиренса мочевой кислоты с эндогенным креатинином в 1-й и 2-й группах оказалось примерно одинаковым (соответственно $10,10 \pm 2,96$ и $11,50 \pm 2,64$ %).

Для дальнейшего анализа результатов применения аллопуринола и фебуксостата при подагрической нефропатии мы отобрали пациентов со скоростью клубочковой фильтрации < 100 мл/мин. Их соответственно оказалось в 1-й и 2-й группах 15 и 17 человек. По данным критерия Уилкоксона — Рао, характер урикодепрессивной терапии влияет на интегральную динамику показателей функции почек ($WR = 6,42$, $p < 0,001$). Рис. 5 свидетельствует, что спустя 2–3 месяца от начала применения аллопуринола было констатировано улучшение почечной функции в 33,3 % случаев, а восстановление — в 6,7 %, тогда как на фоне фебуксостата эти показатели соответственно составили по 35,3 %. Более того, во 2-й группе отсутствовали случаи ухудшения (уменьшения) параметров клиренса креатинина к окончанию сроков наблюдения за больными. Если в 1-й группе значения скорости клубочковой фильтрации до и после лечения аллопуринолом мало отличались, составляя $75,50 \pm 6,51$ и $74,10 \pm 7,88$ мл/мин, то во 2-й группе констатировано достоверное увеличение показателя на 1/4, соответственно $76,10 \pm 6,23$ до $94,5 \pm 5,5$ мл/мин ($t = 2,22$, $p = 0,034$).

Мы выделили факторы, обладающие определенной прогностической значимостью при подагрической нефропатии. Для этого отобрали средние значения показателей и их стандартные отклонения ($< M \pm SD >$), которые одновременно имели дисперсионные связи Брауна — Форсайта и корреляционные Кендалла с динамикой функции почек в 1-й и 2-й группах. Оказалось, что при использовании аллопуринола такие связи налицо в отношении модуля вязкоэластичности мочи ($BF = 8,99$, $p = 0,030$; $t = -0,781$, $p = 0,048$), а при назначении фебуксостата — показателя β_2 -микроглобулинурии ($BF = 13,13$, $p = 0,018$; $t = -0,477$, $p = 0,046$). По нашему мнению, прогнозпозитивными критериями в контексте дальнейшей функции почек у пациентов на фоне применения аллопуринола являются пара-

метры вязкоэластичности мочи < 14 мН/м ($< M-SD$ исходных значений 1-й группы), а при назначении фебуксостата — уровень β_2 -микроглобулинурии < 39 мг/л ($< M-SD$ исходных значений 2-й группы).

Обсуждение

Как видно на рис. 6, при динамическом наблюдении за больными с подагрической нефропатией на уровни урикемии аллопуринол и фебуксостат воздействуют примерно одинаково, однако по содержанию в крови мочевины и креатинина, отражающих азотовыделительную функцию почек, преимущество, по нашему мнению, следует отдать фебуксостату. Принято считать, что общая эффективность 100–300 мг/сут аллопуринола примерно соответствует 40–120 мг/сут фебуксостата [35]. Между тем длительное применение аллопуринола и фебуксостата в таких дозах позволило нормализовать уровень урикемии соответственно в 21 и 62 % случаев подагры, при этом уменьшение или исчезновение периферических тофусов достигнуто в 50 % наблюдений использования аллопуринола и в 70 % — в процессе фебуксостат-терапии [1].

Ранее считалось, что аллопуринол противопоказан больным со снижением функции почек либо его использование в таких наблюдениях подагрической нефропатии должно осуществляться в значительно уменьшенных дозах [32]. В настоящее время подобные ограничения касаются только случаев заболевания со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/ $1,73$ м² [30]. Существуют сведения, что в отличие от аллопуринола фебуксостат не предупреждает обострения подагрического артрита, хотя сильнее подавляет уровень урикемии [7, 31]. Мы на фоне урикодепрессивной терапии обоими препаратами в течение наблюдения за больными обострений суставного синдрома не отметили.

По данным литературы, фебуксостат при сопоставлении с аллопуринолом угнетает уровень креатининемии в большей степени [19]. S. Kim et al. [15] у больных подагрой провели сравнительную оценку ренопротекторного действия аллопуринола и фебуксостата, и, в конце концов, значимость в этом плане последнего урикодепрессанта оказалась выше. В свою очередь, как считают J.A. Singh и J.D. Cleveland [28], при обследовании пожилых больных с подагрической нефропатией пальму первенства как ренопротекторный препарат завоевал аллопуринол. Высказано мнение, что в случаях хронической болезни почек выраженных стадий патологического процесса к средствам выбора относится фебуксостат, тогда как на более ранних этапах развития подагрической нефропатии равнозначно применение аллопуринола [10]. Безусловно, отказываться от аллопуринола нецелесообразно, что доказано многолетней практикой, а длительное применение данного урикодепрессанта у больных подагрой является позитивной составляющей факторов в отношении дальнейшего сохранения функции почек [23].

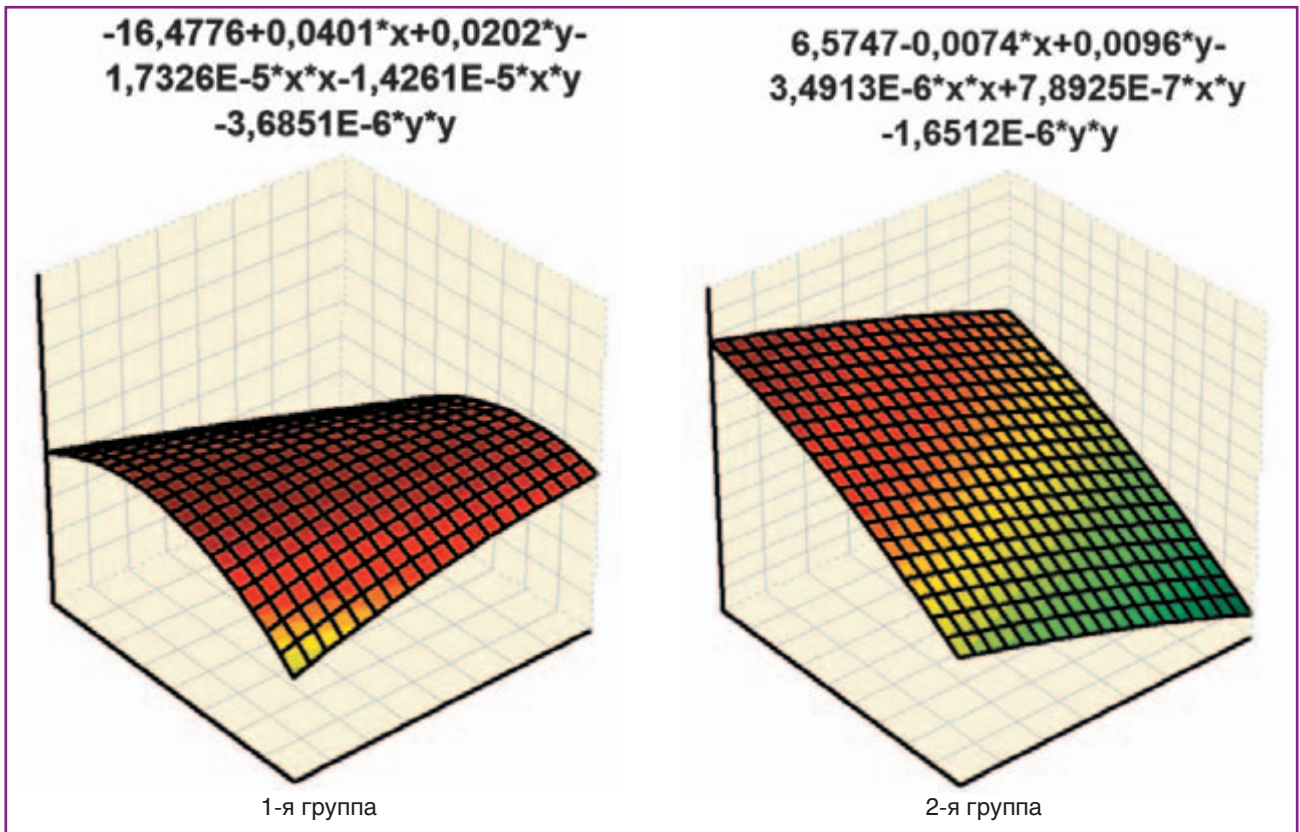


Рисунок 1. Трехмерные интегральные гистограммы показателей мочевой кислоты в организме больных подагрической нефропатией

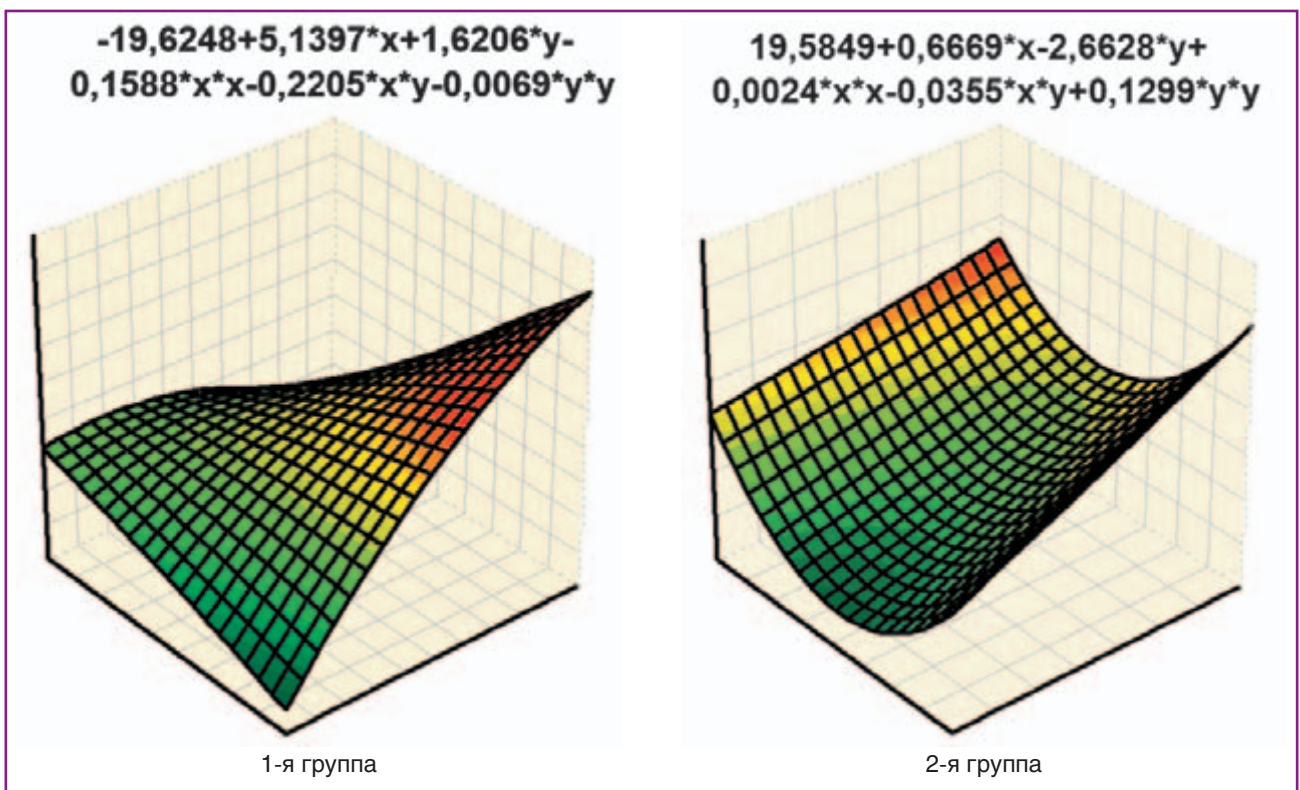


Рисунок 2. Трехмерные интегральные гистограммы активности ферментов пуринового обмена в крови больных подагрической нефропатией

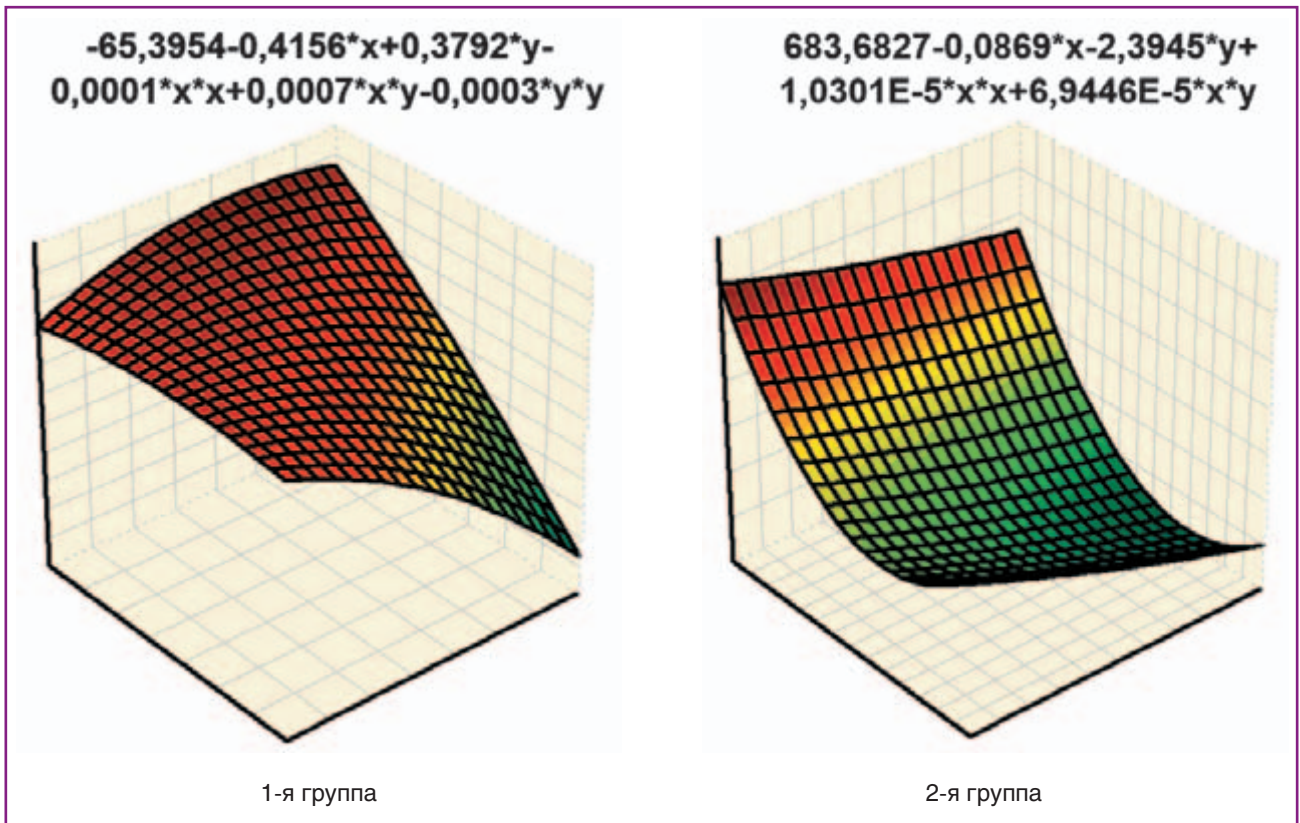


Рисунок 3. Трехмерные интегральные гистограммы показателей белков в моче больных подагрической нефропатией

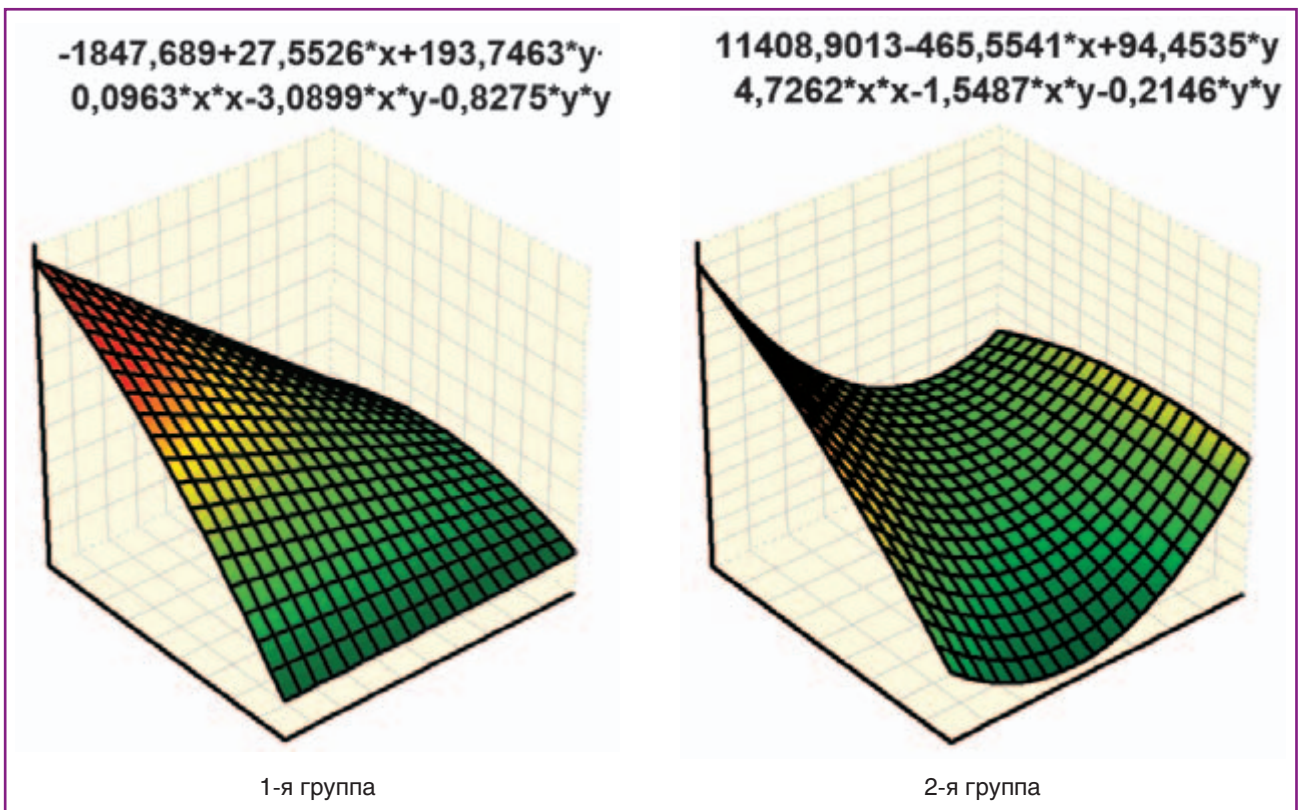


Рисунок 4. Трехмерные интегральные гистограммы физико-химических свойств мочи при подагрической нефропатии

По данным литературы, частота побочных действий фебуксостата примерно такая же, как и аллопуринола, но обычно отсутствует синдром гиперсенситивного васкулита [5]. При этом гепатотоксические и кожные побочные проявления аллопуринола во многом определяет высокий уровень в крови его метаболита оксипуринола [20]. Среди нежелательных эффектов фебуксостата чаще отмечаются незначительная кратковременная диарея [1] и преходящая нейтропения [16]. В течение наблюдения за больными подагрической нефропатией мы не констатировали каких бы то ни было побочных действий ни аллопуринола, ни фебуксостата.

Выводы

При сравнительной оценке ингибиторов ксантиноксидазы аллопуринола и ксантиноксиредуктазы фебуксостата в отношении функции почек у больных подагрической нефропатией предпочтение следует от-

дать второму препарату, хотя гипоурикемическое действие обоих урикодепрессантов примерно одинаково, а прогностическими критериями эффективности аллопуринол- и фебуксостат-терапии соответственно являются исходные показатели вязкоэластичности мочи и β_2 -микроглобулинурии. В перспективе будет полезным определение морфологических изменений со стороны почек при экспериментальной подагрической нефропатии под влиянием аллопуринола и фебуксостата (этому вопросу будет посвящено сообщение 2), а также целесообразна оценка результатов комбинированного применения урикодепрессантов с другими группами гипоурикемических средств (урикозуриками, ферментом пеглотиказой и пр.).

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

Рецензент: д.м.н., проф. О.Б. Яременко.

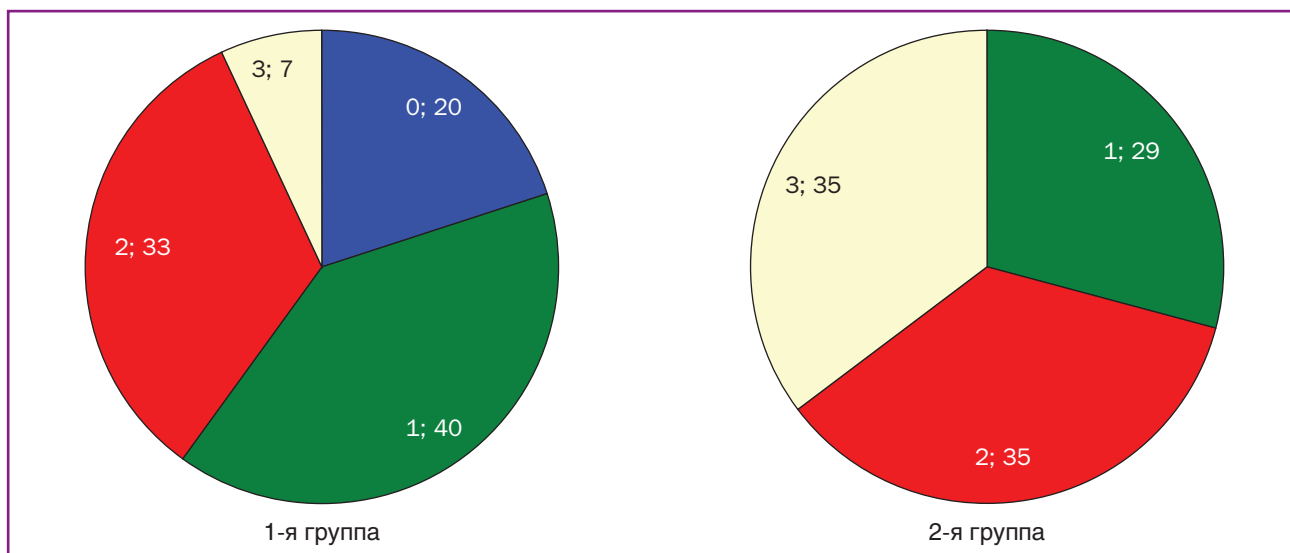


Рисунок 5. Результаты изменения функции почек у больных подагрической нефропатией на фоне применения аллопуринола и фебуксостата (%): 0 — ухудшение; 1 — без динамики; 2 — улучшение; 3 — восстановление

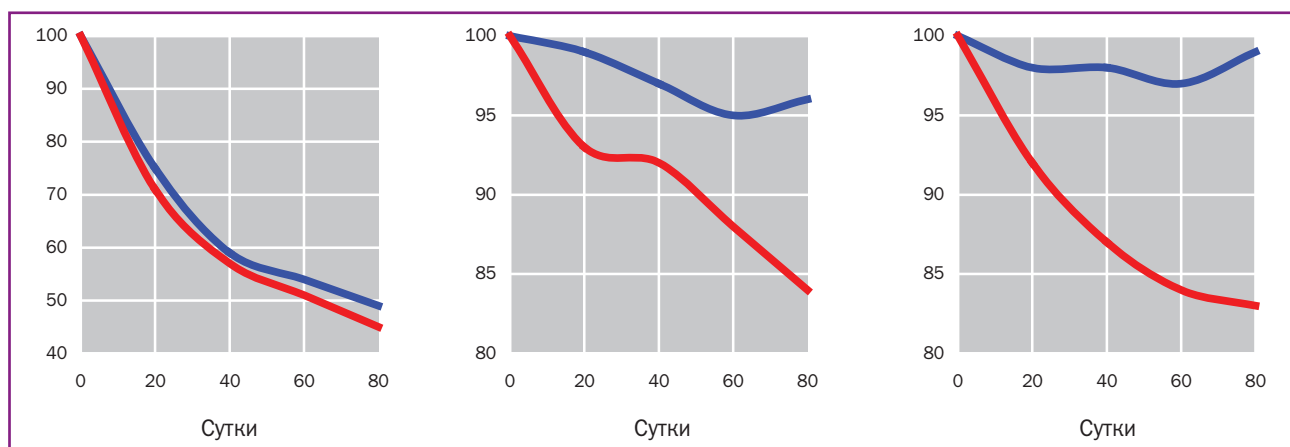


Рисунок 6. Динамика интегральных показателей небелковых азотистых продуктов в крови больных подагрической нефропатией на фоне лечения аллопуринолом (синяя кривая) и фебуксостатом (красная кривая). Исходные параметры приняты за 100 %

Список літератури

1. Becker M.A., MacDonald P.A., Hunt B., Gunawardhana L. Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. — 2011. — № 30(12). — P. 1011-7. — doi: 10.1080/15257770.2011.603715.
2. Crittenden D.B., Pillinger M.H. New therapies for gout // *Ann. Rev. Med.* — 2013. — № 64(1). — P. 325-37. — doi: 10.1146/annurev-med-080911-105830.
3. Dalbeth N., Fransen J., Jansen T.L., Neogi T., Schumacher H.R., Taylor W.J. New classification criteria for gout: a framework for progress // *Rheumatology*. — 2013. — 52(10). — P. 1748-53. — doi: 10.1093/rheumatology/ket154.
4. Dubreuil M., Neogi T., Chen C.A., Choi H.K., Chaisson C.E., Hunter D.J., Zhang Y. Increased risk of recurrent gout attacks with hospitalization // *Am. J. Med.* — 2013. — № 126(12). — P. 1138-41. — doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.026.
5. Edwards N.L. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout // *Rheumatology*. — 2009. — № 48(2). — P. 15-9. — doi: 10.1136/bcr-2017-222845.
6. Fang Z.H., Waizy H. Current concepts in the treatment of gouty arthritis // *Orthop. Surg.* — 2013. — № 5(1). — P. 6-12. — doi: 10.1111/os.12024.
7. Faruque L.I., Ehteshami-Afshar A., Wiebe N., Tjosvold L., Homik J., Tonelli M. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2013. — № 43(3). — P. 367-75. — doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.004.
8. Hiramitsu S., Ishiguro Y., Matsuyama H., Yamada K., Kato K., Noba M. et al. Febuxostat (Feburic tablet) in the management of hyperuricemia in a general practice cohort of Japanese patients with a high prevalence of cardiovascular problems // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2013. — № 28(10). — P. 183-8. — doi: 10.3109/10641963.2013.846358.
9. Humbert A., Stucker F. Acid uric: key player in a recently recognized devastating nephropathy and in the development of chronic kidney disease // *Rev. Med. Suisse.* — 2018. — № 14(595). — P. 414-7.
10. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers // *Joint Bone Spine.* — 2017. — № 84(5). — P. 595-8. — doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
11. Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R., Gelber A.C. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010 // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2013. — № 42(6). — P. 551-61. — doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.09.009.
12. Kabul S., Shepler B. A review investigating the effect of allopurinol on the progression of kidney disease in hyperuricemic patients with chronic kidney disease // *Clin. Ther.* — 2012. — № 34(12). — P. 2293-6. — doi: 10.1016/j.clinthera.2012.10.008.
13. Kamatani N., Fujimori S., Hada T., Hosoya T., Kohri K., Nakamura T. et al. Multicenter, open-label study of long-term administration of febuxostat (TMX-67) in Japanese patients with hyperuricemia including gout // *J. Clin. Rheumatol.* — 2011. — № 17(4). — P. 50-6. — doi: 10.1097/RHU.0b013e31822541d0.
14. Kiadaliri A.A., Uhlig T., Englund M. Burden of gout in the Nordic region, 1990–2015: findings from the Global Burden of Disease Study 2015 // *Scand. J. Rheumatol.* — 2018. — № 29(1). — P. 1-8. — doi: 10.1080/03009742.2017.1405461.
15. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S., Oh S.W., Han K.H., Um T.H. et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis // *Kidney Res. Clin. Pract.* — 2017. — № 36(3). — P. 274-81. — doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.3.274.
16. Kobayashi S., Ogura M., Hosoya T. Acute neutropenia associated with initiation of febuxostat therapy for hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2013. — Vol. 38, № 3. — P. 258-261.
17. Kuo C.F., Grainge M.J., See L.C., Yu K.H., Luo S.F., Zhang W., Doherty M. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study // *Arthritis. Res. Ther.* — 2016. — № 23(17). — P. 13-9. — doi: 10.1186/s13075-015-0522-8.
18. Lien Y.H., Logan J.L. Cross-reactions between allopurinol and febuxostat // *Am. J. Med.* — 2017. — № 130(2). — P. 67-8. — doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.042.
19. Luo H., Fang W.G., Zuo X.X., Wu R., Li X.X., Chen J.W. et al. The clinical characteristics, diagnosis and treatment of patients with gout in China // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* — 2018. — № 57(1). — P. 27-31. — doi: 10.3760/cma.j.isn.0578-1426.2018.01.005.
20. Nakamura M., Fujita K., Toyoda Y., Takada T., Hasegawa H., Ichida K. Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter ABCG2 // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* — 2018. — № 33(1). — P. 77-81. — doi: 10.1016/j.dmpk.2017.11.002.
21. Pascual E., Sivera F., Yasothan U., Kirkpatrick P. Febuxostat // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2009. — № 8(3). — P. 191-2. — doi: 10.1038/nrd2831.
22. Pascual E., Sivera F., Andrés M. Managing gout in the patient with renal impairment // *Drugs Aging.* — 2018. — № 13(2). — doi: 10.1007/s40266-018-0517-7.
23. Perez-Ruiz F. Treatment with allopurinol is associated with lower risk of acute kidney injury in patients with gout: a retrospective analysis of a nested cohort // *Rheumatol. Ther.* — 2017. — № 4(2). — P. 419-25. — doi: 10.1007/s40744-017-0082-2.
24. Radak-Perovic M., Zlatkovic-Svenda M. Novelty in gout // *Srp. Arh. Celok. Lek.* — 2013. — № 141(1-2). — P. 109-15.
25. Rchette P., Garay R. Novel drug discovery strategies for gout // *Expert Opin. Drug Discov.* — 2013. — № 8(2). — P. 183-9. — doi: 10.1517/17460441.2013.742061.
26. Roddy E., Choi H.K. Epidemiology of gout // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2014. — № 40(2). — P. 155-75. — doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001.
27. Ruilope L.M., Pontremoli R. Serum uric acid and cardiovascular diseases // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2013. — № 29(3). — P. 25-31. — doi: 10.1185/03007995.2013.790803.
28. Singh J.A., Cleveland J.D. Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident renal disease in older adults: an analysis of Medicare claims data // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — № 76(10). — P. 1669-78. — doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211210.
29. Sivera F., Andres M., Carmona L., Kydd A.S., Moi J., Seth R., Sriranganathan M. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — № 73(2). — P. 328-35. — doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.

30. Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M., Horne A., Frampton C., Tan P. et al. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial // *Arthritis Res. Ther.* — 2017. — № 19(1). — P. 283-9. — doi: 10.1186/s13075-017-1491-x.

31. Tayar J.H., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Febuxostat for treating chronic gout // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — № 14(11). — P. 177-83. — doi: 10.1002/14651858.CD008653.pub2.

32. Thurston M.M., Phillips B.B., Bourg C.A. Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease // *Ann. Pharmacother.* — 2013. — № 47(11). — P. 1507-16. — doi: 10.1177/1060028013504740.

33. Treviño-Becerra A. Uric Acid: The unknown uremic toxin // *Contrib. Nephrol.* — 2018. — № 192(1). — P. 25-33. — doi: 10.1159/000484275.

34. Whelton A., Macdonald P.A., Zhao L., Hunt B., Gunawardhana L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat // *J. Clin. Rheumatol.* — 2011. — № 17(1). — P. 7-13. — doi: 10.1097/RHU.0b013e318204aab4.

35. Ye P., Yang S., Zhang W., Lv Q., Cheng Q., Mei M. et al. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Ther.* — 2013. — № 35(2). — P. 180-9. — doi: 10.1016/j.clinthera.2012.12.011.

36. Zarowitz B.J., O'Shea T.E. Demographic and clinical profile of nursing facility residents with gout // *Consult. Pharm.* — 2013. — № 28(6). — P. 370-82. — doi: 10.4140/TCP.n.2013.370.

Получено 12.04.2018 ■

Іванов Д.Д.¹, Синяченко О.В.², Бевзенко Т.Б.¹, Федоров Д.М.²

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

²Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Порівняльна оцінка застосування урикодепресантів алопуринолу та фебуксостату при подагричній нефропатії. Повідомлення 1. Клінічне випробування

Резюме. Актуальність. Практично постійним проявом подагри є ураження нирок, яке визначає прогноз хвороби. Гіперурикемія при подагричній нефропатії належить до незалежних чинників ризику зниження азото- й електролітовидільної функції нирок. **Метою** дослідження стала порівняльна оцінка впливу урикодепресантів алопуринолу і фебуксостату на функціональний стан нирок у хворих на подагру. **Матеріали та методи.** Під наглядом перебували 73 хворі на первинну подагру (чоловіки із середнім віком 49 років та тривалістю захворювання 10 років). Хронічну форму артриту встановлено в 71 % від числа хворих, інтермітовану — в 29 %, периферійні тофуси виявлено в 53 % випадків. Хронічну хворобу нирок I, II, III і IV стадії виявлено у співвідношенні 56 : 12 : 2 : 1, латентний, уролітичний і протеїнуричний типи подагричної нефропатії — у 53, 37, 10 %, артеріальну гіпертензію — у 47 %. Гіперурикемію на момент обстеження констатовано у 84 % хворих, гіперурикемію — у 52 %, метаболічний, нирковий і

змішаний типи гіперурикемії мали місце відповідно в 57, 3 і 40 % випадків. **Результати.** При порівняльній оцінці інгібіторів ксантиноксидази алопуринолу й ксантиноксидуктази фебуксостату відносно функції нирок у хворих на подагричну нефропатію перевагу слід віддати другому препарату, хоча гіпоурикемічна дія обох урикодепресантів приблизно однакова, а прогностичними критеріями ефективності алопуринол- та фебуксостат-терапії відповідно є початкові показники в'язкоеластичності сечі і β_2 -мікроглобулінурії. **Висновки.** У перспективі буде корисним визначення морфологічних змін з боку нирок при експериментальній подагричній нефропатії під впливом алопуринолу й фебуксостату, а також доцільна оцінка результатів комбінованого застосування урикодепресантів з іншими групами гіпоурикемічних засобів (урикозуриками, ферментом пеглотиказою тощо).

Ключові слова: подагра; нефропатія; урикодепресивна терапія; ефективність; алопуринол; фебуксостат

D.D. Ivanov¹, O.V. Sinyachenko², T.B. Bevzenko¹, D.M. Fedorov²

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

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Comparative evaluation of uricodepressants allopurinol and febuxostat in gouty nephropathy.

Message 1. Clinical study

Abstract. Background. Renal damage is an almost constant symptom of gout, which determines the prognosis of the disease. Hyperuricemia in gouty nephropathy belongs to independent risk factors for deterioration of the nitrogen and electrolyte excretory function of the kidneys. The purpose of the study was a comparative evaluation of the effect of uricodepressants allopurinol and febuxostat on the functional state of the kidneys in patients with gout. **Materials and methods.** Seventy three patients with primary gout (men with an average age of 49 years and disease duration of 10 years) were examined. The chronic form of arthritis was diagnosed in 71 % of cases, the intermittent one — in 29 %, peripheral tofi were detected in 53 % of patients. Chronic kidney disease stage I, II, III and IV was diagnosed at a ratio of 56 : 12 : 2 : 1, latent, urolytic and proteinuric types of gouty nephropathy — in 53, 37, 10 % of cases, arterial hypertension — in 47 %. Hyperuricemia at the time of examination was found in 84 % of patients, hyperuricuria — in 52 %, meta-

bolic, renal and mixed types of hyperuricemia occurred in 57; 3 and 40 % of cases, respectively. **Results.** Comparative evaluation of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, and febuxostat, a xanthine oxidoreductase inhibitor, in terms of kidney function in patients with gouty nephropathy, showed that the latter should be preferred, although the hypouricemic effect of both uricodepressants is approximately the same, and the initial indices of viscoelasticity of urine and β_2 -microglobulinuria are prognostic criteria for the efficacy of allopurinol and febuxostat therapy, respectively. **Conclusions.** In the future, it will be useful to determine the morphological changes in the kidneys in experimental gouty nephropathy under the influence of allopurinol and febuxostat, and it is also advisable to evaluate the results of combined use of uricodepressants with other groups of hypouricemic agents (uricosuric drugs, pegloticase enzyme, etc.). **Keywords:** gout; nephropathy; uricodepressive therapy; efficacy; allopurinol; febuxostat

Синяченко О.В.², Бевзенко Т.Б.¹, Федоров Д.М.²

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

²Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Сравнительная оценка применения урикодепрессантов аллопуринола и фебуксостата при подагрической нефропатии

Сообщение 2. Экспериментальное исследование

Резюме. Актуальность. В предыдущем нашем исследовании (сообщение 1) была проведена сравнительная оценка эффективности двух урикодепрессантов — аллопуринола и фебуксостата в отношении влияния на функциональное состояние почек у больных подагрической нефропатией и установлено преимущество второго препарата. **Цель** данной работы: провести сравнительную оценку влияния аллопуринола и фебуксостата на проявления экспериментальной подагрической нефропатии. **Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 70 самцах белых нелинейных крыс. Животным однократно вводили полный адьювант Фрейнда с селезеночной дезоксирибонуклеиновой кислотой крупного рогатого скота и в последующем ежедневно давали пищевую рацию, состоящий из аутолизата дрожжей с молибдатом аммония и инозином, а каждые 10 дней в брюшную полость вводили стерильную суспензию мочевой кислоты. Через 20 дней крыс распределили на 3 группы: в 1-й в пищевую рацию добавляли аллопуринол, во 2-й получали фебуксостат, в 3-й лечение урикодепрессантами не проводили. Под ингаляционным эфирным и внутрибрюшным нембуталовым наркозом крыс выводили из эксперимента. С помощью световой микроскопии выполняли исследование тканей почек. Морфологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и альциановым синим, ставили PAS-реакцию, подсчитывали средний показатель повреждений отдельных почечных структур. **Результаты.** При экспериментальной подагрической нефропатии наблюдается повреждение всех структур почек (клубочков, канальцев, стромы, сосудов), частота и степень тяжести которых связаны с проводимой урикодепрессивной терапией, причем ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол и ингибитор ксантиноксиредуктазы фебуксостат в равной степени угнетают уровень урикемии, но действие первого препарата в большей мере направлено на тубулоинтерстициальные изменения, а второго — на гломерулярные с последующим угнетением небелковых азотистых продуктов и молекул средней массы в крови. **Выводы.** С учетом предыдущего клинического исследования при подагрической нефропатии установлено преимущество фебуксостата над аллопуринолом.

Ключевые слова: подагра; нефропатия; животные; эксперимент; аллопуринол; фебуксостат

Введение

В предыдущем нашем исследовании (сообщение 1) была проведена сравнительная оценка эффективности двух урикодепрессантов — аллопуринола и фебуксостата в отношении влияния на функциональное состояние почек у больных пода-

грической нефропатией и установлено преимущество второго препарата. Необходимо отметить, что поражение почек является постоянным признаком первичной подагры и определяет прогноз болезни [1, 3, 7]. По данным литературы, двойное слепое контролируемое исследование показало возмож-

ность торможения темпов прогрессирования почечной недостаточности у таких больных на фоне обоих медикаментозных средств [4].

Считается, что фебуксостат при сопоставлении с аллопуринолом угнетает уровень креатининемии в большей степени [6], хотя ренопротекторный эффект этого ингибитора ксантиноксиредуктазы выше лишь у пациентов молодого возраста [5, 8]. Существует мнение, что в случаях хронической болезни почек выраженных стадий патологического процесса к средствам выбора все-таки относится фебуксостат, тогда как на более ранних этапах развития подагрической нефропатии равнозначно применение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола [2].

Целью данной работы стала сравнительная оценка влияния аллопуринола и фебуксостата на проявления экспериментальной подагрической нефропатии.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 70 самцах белых нелинейных крыс (масса ~ 230 г). Животным в корень хвоста однократно вводили полный адьювант Фрейнда с селезеночной дезоксирибонуклеиновой кислотой крупного рогатого скота (по 5 мг/кг массы животного) и в последующем ежедневно давали пищевой рацион, состоящий из аутолизата дрожжей (источник нуклеиновых кислот) с молибдатом аммония (стимулятор ксантиноксидазы) и инозином (предшественник мочевой кислоты). Аутолизат получали из пекарских дрожжей путем инкубации их на протяжении двух суток при 60 °С с дальнейшей стерилизацией при 1,3 атм., 120 °С в течение 30 минут, добавляли 0,3 мг молибдата аммония и 100 мг инозина из расчета на одно животное в сутки. Каждые 10 дней (всего 5 раз) в брюшную полость животных вводили по 1 мл 10% стерильной суспензии мочевой кислоты на физиологическом растворе. Через 20 дней крыс распределили на 3 группы: 1-я — 23 особи, которым в смесь дрожжей, молибдата аммония и инозина добавляли аллопуринол из расчета 50 мг на одно животное в сутки; 2-я — 30 особей, которым вместо аллопуринола давали фебуксостат (20 мг/сут); 3-я — 17 особей, которым лечение урикодепрессантами не проводили (контроль). Спустя 60 суток живыми в 1-, 2- и 3-й группах остались соответственно 21, 29 и 15 крыс, которые и стали объектом дальнейшего анализа полученных результатов. Под ингаляционным эфирным и внутривенным нембуталовым (50 мг/кг) наркозом крыс выводили из эксперимента. Исследование одобрено этическим комитетом Донецкого национального медицинского университета.

С помощью световой микроскопии у животных с моделью подагрической нефропатии проводили исследование тканей почек. Морфологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и альциановым синим, ставили PAS-реакцию. Подсчитывали средний показатель повреждений (СПП) отдельных почечных структур

по формуле: $СПП = (a + 2b + 3c) : (a + b + c + d)$, где a , b , c — число животных соответственно с 1, 2 и 3 баллами, а d — число животных с отсутствием данного признака. Используя спектрофотометр «СФ46» (Россия) и биоанализатор Olympus-AU640 (Япония), в сыворотке крови крыс в конце эксперимента изучали уровни мочевой кислоты, мочевины, креатинина и молекул средней массы разных фракций: аминокислотной (АФ) при спектротметрической длине волны $\lambda = 238$ нм, пептидной (ПФ) при $\lambda = 254$ нм, нуклеотидной (НФ) при $\lambda = 260$ нм и хроматофорной (ХФ) при $\lambda = 280$ нм. СПП у всех животных составил $1,580 \pm 0,083$ о.е., содержание в крови мочевой кислоты — $159,5 \pm 12,3$ мкмоль/л, мочевины — $254,70 \pm 18,46$ мкмоль/л, креатинина — $10,2 \pm 1,2$ мкмоль/л, АФ — $150,50 \pm 1,54$ Е/л, ПФ — $49,70 \pm 1,21$ Е/л, НФ — $48,9 \pm 2,5$ Е/л, ХФ — $66,00 \pm 1,95$ Е/л.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (SE), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (τ), критерии дисперсии Брауна — Форсайта (BF) и Уилкоксона — Рао (WR), различий Стьюдента (t) и Макнемара — Фишера (χ^2), а также достоверность статистических показателей (p).

Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании тканей почек всех крыс установлены (в убывающем порядке по частоте) дистрофия и слущивание эпителия канальцев в 90,8 % случаев, увеличение мезангиального матрикса клубочков — в 84,6 %, лимфоцитарная инфильтрация стромы — в 80 %, пролиферация эндотелия капилляров — в 69,2 %, склероз стромы — в 66,2 %, гломерулосклероз — в 58,5 %, склероз сосудов — в 58,5 %, пролиферация мезангиоцитов — в 55,3 %, пролиферация эндотелия артериол — в 53,9 %, изменения щеточной каемки — в 32,3 %, пролиферация эпителия капсулы — в 15,4 % (рис. 1–4).

Необходимо отметить, что, по данным анализа Уилкоксона — Рао, использование урикодепрессантов существенно влияет на характер интегральных морфологических признаков подагрической нефропатии ($WR = 8,04$, $p < 0,001$). Частота отдельных проявлений почечной патологии у животных 1-, 2- и 3-й групп представлена в табл. 1. У нелеченых животных оказалась достоверно большей частота пролиферации мезангиальных клеток клубочков почек ($\chi^2 = 7,72$, $p = 0,006$) и эпителиоцитов капсулы Шумлянського — Боумена ($\chi^2 = 4,83$, $p = 0,028$), пролиферации эндотелиоцитов гломерулярных капилляров ($c^2 = 8,67$, $p = 0,003$) и склероза сосудов

($\chi^2 = 6,39$, $p = 0,012$). Именно перечисленные признаки подагрической нефропатии могут быть основными точками приложения аллопуринола и фебуксостата при подагрической нефропатии.

При сравнительной оценке действия двух групп урикодепрессивных препаратов на характер поражения почек оказалось, что ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол достоверно в большей степени (на 9 %) подавляет частоту дистрофии эпителия канальцев ($\chi^2 = 9,81$, $p = 0,002$), на 45 % — лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы ($\chi^2 = 5,47$, $p = 0,019$), на 77 % — интерстициального склероза

($\chi^2 = 5,63$, $p = 0,018$), тогда как влияние ингибитора ксантиноксидоредуктазы фебуксостата в 2,2 раза чаще касалось угнетения пролиферации мезангиоцитов ($\chi^2 = 6,23$, $p = 0,013$) и в 2,1 раза — пролиферации эндотелия капилляров клубочков почек ($\chi^2 = 9,98$, $p = 0,002$). В этой связи можно сделать заключение, что при подагрической нефропатии аллопуринол в большей мере воздействует на тубулоинтерстициальные изменения, а фебуксостат — на гломерулярные.

СПП почечных структур у нелеченых животных составил $2,150 \pm 0,132$ о.е., что было достоверно

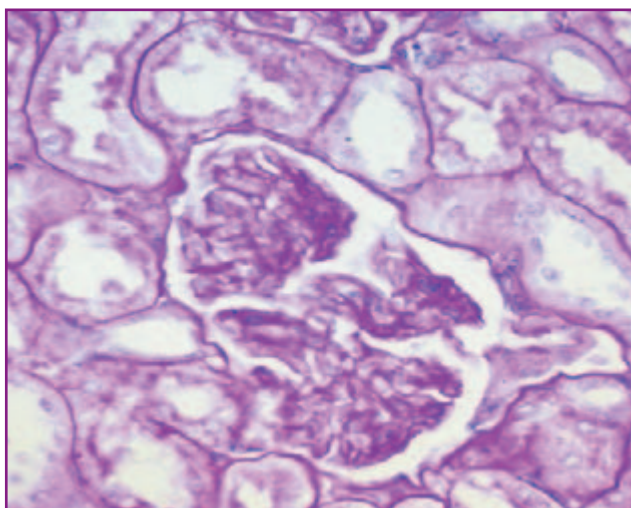


Рисунок 1. Почка нелеченой крысы с экспериментальной подагрической нефропатией. Умеренное увеличение мезангиального матрикса, очаговое утолщение базальной мембраны капилляров клубочков. PAS-реакция, ув. $\times 400$

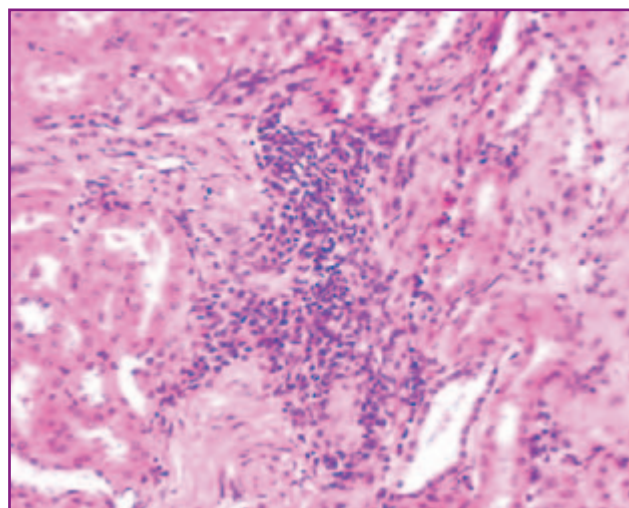


Рисунок 3. Почка нелеченой крысы с экспериментальной подагрической нефропатией. Лимфогистиоцитарная инфильтрация коркового и мозгового слоя с примесью сегментоядерных лейкоцитов и плазматических клеток, умеренная дистрофия эпителия канальцев, некроз отдельных клеток, гиалиноз артерий. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

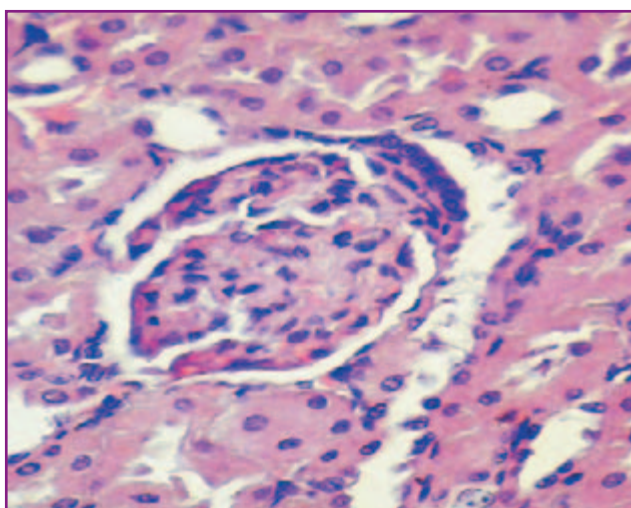


Рисунок 2. Почка нелеченой крысы с экспериментальной подагрической нефропатией. Проплиферация эпителия капсулы с формированием микропулуний, очаговое увеличение мезангиального матрикса, выраженные дистрофические изменения эпителия канальцев, некрозы группы клеток. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$

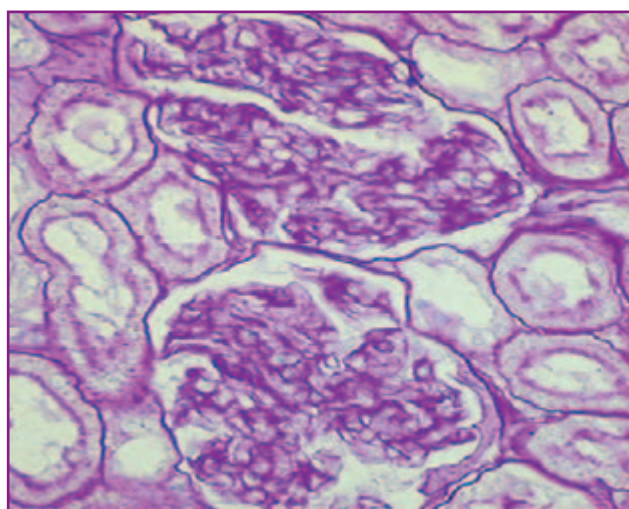


Рисунок 4. Почка нелеченой крысы с экспериментальной подагрической нефропатией. Очаговое увеличение мезангиального матрикса, атрофия, наличие цилиндров в их просвете. PAS-реакция, ув. $\times 200$

большим по сравнению с крысами на фоне применения как аллопуринола ($1,570 \pm 0,121$ о.е.; $t = 3,21$, $p = 0,003$), так и фебуксостата ($1,280 \pm 0,116$ о.е.; $t = 4,64$, $p < 0,001$).

В табл. 2 нашли свое отражение уровни небелковых азотистых продуктов и молекул средней массы в сыворотке крови животных разных групп. У представителей 1-й и 2-й групп выявлены достоверно сниженными на 56 и 65 % параметры урикемии (соответственно $t = 6,83$, $p < 0,001$ и $t = 10,76$, $p < 0,001$). Кроме того, в группе крыс, получавших фебуксостат, по сравнению с нелечеными животными установлены меньшие (на 41 %) показатели мочевины ($t = 4,75$, $p < 0,001$), на 14 % — ПФ ($t = 2,45$, $p = 0,019$) и на 25 % — НФ ($t = 2,04$, $p = 0,048$). В этой связи можно считать, что при экспериментальной подагрической нефропатии аллопуринол и фебуксостат содержат мочевоую кислоту в крови угнетают в равной степени, но в отношении показателей почечной патологии преимущество имеет второй урикодепрессант.

По результатам выполненного однофакторного дисперсионного анализа Брауна — Форсайта, уровень СПП в 1-й группе влияет на показатель урикемии, а во 2-й группе — на значения мочевины, ПФ и НФ в крови. При этом с концентрацией мочевины имеет место прямая корреляционная связь Пирсона. С учетом выполненного вариационного, дисперсионного и корреляционного анализа сделано следующее заключение, которое может иметь определенную практическую направленность в клинической практике: уровень мочевины в крови животных > 404 мкмоль/л ($> M + SD$) является прогностически негативным фактором в отношении дальнейшей эффективности фебуксостат-терапии в эксперименте на крысах. Эти данные отчасти можно экстраполировать на людей, страдающих подагрической нефропатией, с показателем в крови мочевины $> M + SD$ больных.

Отмечены однотипные непараметрические корреляционные связи Кендалла изученных лабораторных показателей со степенью выраженности тех

Таблица 1. Частота отдельных морфологических признаков экспериментальной подагрической нефропатии у животных разных групп (%)

Признак	Все животные (n = 65)	Отдельные группы животных		
		1-я (n = 21)	2-я (n = 29)	3-я (n = 15)
1	55,4	66,7	31,0**	86,7*
2	69,2	85,7	41,4**	100,0*
3	53,9	52,4	44,8	73,3
4	15,4	14,3	6,9	33,3*
5	84,6	90,5	75,9	93,3
6	90,8	85,7	93,1**	93,3
7	80,0	61,9	89,7**	86,7
8	32,3	23,8	31,0	46,7
9	87,7	85,7	82,8	100,0
10	58,5	57,2	62,1	53,3
11	66,2	42,9	75,9**	80,0
12	58,5	52,4	48,3	86,7*

Примечания: 1 — пролиферация мезангиоцитов клубочков; 2 — пролиферация эндотелия капилляров клубочков; 3 — пролиферация эндотелия артериол; 4 — пролиферация эпителия капсулы; 5 — увеличение мезангиального матрикса; 6 — дистрофия эпителия канальцев; 7 — лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы; 8 — изменения щеточной каемки; 9 — изменения сосочков; 10 — склероз клубочков; 11 — склероз стромы; 12 — склероз сосудов; * — достоверные различия нелеченых животных с получавшими урикодепрессанты; ** — достоверные различия между животными, получавшими аллопуринол и фебуксостат.

Таблица 2. Показатели небелковых азотистых продуктов и молекул средней массы в крови экспериментальных животных с подагрической нефропатией разных групп ($M \pm SE$)

Показатель	Группы больных		
	1-я (n = 21)	2-я (n = 29)	3-я (n = 15)
Мочевая кислота, мкмоль/л	$133,30 \pm 11,85^*$	$104,80 \pm 4,58^*$	$301,70 \pm 24,09$
Мочевина, мкмоль/л	$260,7 \pm 44,8$	$203,40 \pm 17,28^*$	$345,70 \pm 24,98$
Креатинин, мкмоль/л	$10,9 \pm 2,5$	$8,2 \pm 1,7$	$13,00 \pm 1,89$
АФ, Е/л	$152,40 \pm 2,72$	$147,40 \pm 2,48$	$153,90 \pm 2,28$
ПФ, Е/л	$51,70 \pm 1,93$	$46,30 \pm 1,41^*$	$53,70 \pm 3,28$
НФ, Е/л	$46,20 \pm 1,99$	$45,10 \pm 1,68^*$	$59,90 \pm 9,67$
ХФ, Е/л	$64,30 \pm 1,98$	$63,80 \pm 2,13$	$72,70 \pm 6,73$

Примечание: * — различия между аналогичными показателями у леченых и нелеченых животных статистически достоверны.

или иных морфологических признаков поражения почек и в 1-й, и во 2-й группе. Так, у животных, получавших аллопуринол и фебуксостат, уровни мочевины и креатинина в крови прямо коррелируют со степенью клеточной инфильтрации стромы (соответственно $\tau = +0,312$, $p = 0,048$; $\tau = +0,334$, $p = 0,034$ и $\tau = +0,327$, $p = 0,013$; $t = +0,271$, $p = 0,039$), а выраженность пролиферации эндотелия капилляров — с показателем АФ (соответственно $\tau = +0,322$, $p = 0,042$ и $\tau = +0,337$, $p = 0,010$), ПФ ($\tau = +0,332$, $p = 0,036$ и $\tau = +0,301$, $p = 0,022$) и НФ ($\tau = +0,427$, $p = 0,007$ и $\tau = +0,407$, $p = 0,002$). В 1-й группе содержание мочевой кислоты в крови соотносится со степенью склероза клубочков почек ($\tau = +0,377$, $p = 0,004$) и стромы ($\tau = +0,271$, $p = 0,039$). Этот факт отражает преимущество фебуксостата над аллопуринолом.

Выводы

При экспериментальной подагрической нефропатии наблюдается повреждение всех структур почек (клубочков, канальцев, стромы, сосудов), частота и степень тяжести которых связаны с проводимой урикодепрессивной терапией, причем ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол и ингибитор ксантиноксиредуктазы фебуксостат в равной степени угнетают уровень урикемии, но действие первого препарата в большей мере направлено на тубулоинтерстициальные изменения, а второго — на гломерулярные с последующим угнетением небелковых азотистых продуктов и молекул средней массы в крови. С учетом предыдущего клинического исследования при подагрической нефропатии наличие преимуществ фебуксостата над аллопуринолом.

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

Рецензенты: проф. Дядык Е.А., проф. Яременко О.Б.

Список литературы

1. Humbert A., Stucker F. Acid uric: key player in a recently recognized devastating nephropathy and in the development of chronic kidney disease // *Rev. Med. Suisse*. — 2018. — № 14(595). — P. 414-7.
2. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers // *Joint Bone Spine*. — 2017. — № 84(5). — P. 595-8. — doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
3. Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R., Gelber A.C. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010 // *Semin Arthritis Rheum*. — 2013. — № 42(6). — P. 551-61. — doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.09.009.
4. Kabul S., Shepler B. A review investigating the effect of allopurinol on the progression of kidney disease in hyperuricemic patients with chronic kidney disease // *Clin. Ther.* — 2012. — № 34(12). — P. 2293-6. — doi: 10.1016/j.clinthera.2012.10.008.
5. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S., Oh S.W., Han K.H., Um T.H. et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis // *Kidney Res. Clin. Pract.* — 2017. — № 36(3). — P. 274-81. — doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.3.274.
6. Luo H., Fang W.G., Zuo X.X., Wu R., Li X.X., Chen J.W. et al. The clinical characteristics, diagnosis and treatment of patients with gout in China // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. — 2018. — № 57(1). — P. 27-31. — doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.01.005.
7. Ruilope L.M., Pontremoli R. Serum uric acid and cardiovascular diseases // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2013. — № 29(3). — P. 25-31. — doi: 10.1185/03007995.2013.790803.
8. Singh J.A., Cleveland J.D. Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident renal disease in older adults: an analysis of Medicare claims data // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — № 76(10). — P. 1669-78. — doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211210.

Получено 04.05.2018 ■

Синяченко О.В.², Бевзенко Т.Б.¹, Федоров Д.М.²

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

²Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Порівняльна оцінка застосування урикодепресантів алопуринолу та фебуксостату при подагричній нефропатії

Повідомлення 2. Експериментальне дослідження

Резюме. Актуальність. У попередньому нашому дослідженні (повідомлення 1) проведено порівняльну оцінку ефективності двох урикодепресантів — алопуринолу і фебуксостату щодо впливу на функціональний стан нирок у хворих на подагричну нефропатію й встановлено перевагу другого препарату. **Мета** цієї роботи: провести порівняльну оцінку впливу алопуринолу та фебуксостату на прояви експериментальної подагричної нефропатії. **Матеріали та методи.** Експеримент проведено на 70 самцях білих нелінійних шурів. Тваринам одноразово вводили повний адьювант Фрейнда з селезінковою дезоксирибонуклеїною кислотою великої рогаї худоби і в подальшому щодня давали харчовий раціон, що включав автолізат дріж-

жив з молібдатом амонію та інозином, а кожні 10 днів в черевну порожнину вводили стерильну суспензію сечової кислоти. Через 20 діб шурів розподілили на 3 групи: у 1-й в харчовий раціон додавали алопуринол, у 2-й отримували фебуксостат, у 3-й лікування урикодепресантами не здійснювали. Під інгаляційним ефірним і внутрішньочеревним нембуталовим наркозом шурів виводили з експерименту. За допомогою світлової мікроскопії виконували дослідження тканин нирок. Морфологічні препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином, за ван Гізоном і альціановим синім, ставили PAS-реакцію, підраховували середній показник ушкоджень окремих ниркових структур. **Результати.** При експериментальній подагричній не-

фропатії спостерігається ураження всіх структур нирок (клубочків, канальців, стромы, судин), частота й ступінь тяжкості яких пов'язані з урикодепресивною терапією, що проводилась, причому інгібітор ксантиноксидази алопуринол та інгібітор ксантиноксиредуктази фебуксостат рівною мірою пригнічують рівень урикемії, але дія першого препарату більше спрямована на тубулоінтерстиціальні

зміни, а другого — на гломерулярні з подальшим пригніченням небілкових азотистих продуктів і молекул середньої маси в крові. **Висновки.** З урахуванням попереднього клінічного дослідження при подагричній нефропатії встановлено перевагу фебуксостату над алопуринолом.

Ключові слова: подагра; нефропатія; тварини; експеримент; алопуринол; фебуксостат

O.V. Sinyachenko¹, T.B. Bevzenko², D.M. Fedorov¹

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

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

Comparative evaluation of uricodepressants allopurinol and febuxostat in gouty nephropathy.

Message 2. Experimental study

Abstract. Background. In our previous study (message 1), a comparative evaluation on the efficacy of two uricodepressants, allopurinol and febuxostat, was performed in terms of their effect on the functional state of the kidneys in patients with gouty nephropathy, and the advantage of the latter was established. The purpose of this study: a comparative evaluation of allopurinol and febuxostat effects on the manifestations of experimental gouty nephropathy. **Materials and methods.** The experiment was performed on 70 white male nonlinear rats. The animals were once injected with Freund's complete adjuvant with splenic deoxyribonucleic acid of bovine animals and were subsequently kept on a daily diet consisted of autolyzed yeast with ammonium molybdate and inosine, and a sterile suspension of uric acid was injected into their abdominal cavities every 10 days. After 20 days, the rats were divided into 3 groups: group 1, with allopurinol added to daily nutrition; group 2 received febuxostat; group 3, which had not been treated with uricodepressants. The rats were sacrificed under inhalation ether and intraperitoneal nembutal anesthesia. The

kidney tissues were examined by means of the light microscopy. Morphological preparations were stained: with hematoxylin and eosin, van Gieson's and alcian blue, periodic acid-Schiff reaction was applied, the average index of the lesion of particular renal structures was calculated. **Results.** In experimental gouty nephropathy, all kidney structures (glomeruli, tubules, stroma, vessels) are damaged, the incidence and severity are associated with ongoing uricodepressive therapy; in addition, the xanthine oxidase inhibitor allopurinol and the xanthine oxidoreductase inhibitor febuxostat equally reduce the level of uricemia, but the effect of the former is more focused on tubulointerstitial changes, and the latter — on glomerular, followed by the inhibition of non-protein nitrogen products and medium-weight molecules in the blood. **Conclusions.** Taking into consideration the previous clinical study, the advantage of febuxostat over allopurinol in gouty nephropathy was established.

Keywords: gout; nephropathy; animal testing; allopurinol; febuxostat

Иванов Д.Д.

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

Антибиотикотерапия неосложненного пиелонефрита

Резюме. В статье рассмотрены современные европейские рекомендации по антибактериальному лечению неосложненного пиелонефрита. Выделены 3 главные составляющие успешной терапии: доказательно аргументированная антибактериальная терапия, индивидуальный опыт врача и региональная антибиотикорезистентность. Акцентируется внимание на цефалоспорины третьего поколения, в частности цефподоксиме.

Ключевые слова: антибиотикотерапия неосложненного пиелонефрита; инфекции мочевых путей; цефподоксим

Общеизвестно, что антибиотики в Украине традиционно не используются как препараты первого ряда при циститах, уступая место уроантисептикам нитрофурантоинового ряда. Такая тактика позволила избежать нарастающей проблемы антибиотикорезистентности, с которой столкнулась современная Европа, активно использовавшая фторхинолоны и цефалоспорины в лечении инфекций нижних мочевых путей. С другой стороны, эти группы препаратов являются предпочтительными в терапии инфекций верхних мочевых путей (ИМП), в частности неосложненного пиелонефрита.

Тактика антибактериальной терапии в лечении острого неосложненного пиелонефрита строится:

- на доказательной базе существующих рекомендаций;
- накопленном опыте специалиста;
- данных об антибиотикорезистентности на территории проживания пациента.

Опубликованные в марте 2018 г. рекомендации Европейской ассоциации урологов (ЕАУ-2018) содержат наиболее полный анализ доказательной базы по лечению инфекций мочевой системы, сформированной к настоящему времени.

Согласно рекомендациям ЕАУ-2018 [1], фторхинолоны и цефалоспорины являются единственными противомикробными агентами, которые могут быть рекомендованы для перорального эмпириче-

ского лечения неосложненного пиелонефрита (1В). Однако пероральные цефалоспорины достигают значительно более низких концентраций, чем внутривенные цефалоспорины. Поэтому при территориальной устойчивости < 10 % предпочтение в амбулаторной практике отдается коротким курсам фторхинолонов в качестве лечения первой линии (табл. 1). Следует отметить, что ЕАУ настоятельно рекомендует избегать назначения нитрофурантоина и фосфомицина при пиелонефрите, потому что эти молекулы не достигают бактерицидных уровней в почечной ткани [1].

Эти рекомендации касаются в первую очередь пациентов женского пола. У мужчин с фебрильной ИМП, пиелонефритом, рецидивирующей инфекцией или при подозрении на осложняющий фактор рекомендуется минимальная продолжительность лечения, составляющая две недели, предпочтительно фторхинолоном, учитывая частое вовлечение предстательной железы в воспалительный процесс [1].

Вместе с тем, ввиду высокой степени резистентности, особенно среди пациентов, поступивших в отделение урологии, фторхинолоны автоматически не подходят в качестве эмпирической антимикробной терапии, особенно когда пациент использовал ципрофлоксацин в последние шесть месяцев. Фторхинолоны можно рекомендовать только в качестве эмпирического лечения, при неосложнен-

ном течении, если считается безопасным начать пероральное лечение, или если у пациента была анафилактическая реакция на бета-лактамы препараты [1].

Если лечение начинается с парентеральной терапии, что выполняется в условиях стационара, то ЕАУ-2018 рекомендует следующие препараты выбора (табл. 2).

В Украине стационарное лечение пиелонефрита предусматривает использование схемы 3+, предполагающей:

- стартовое назначение антибиотика парентерально с переходом на пероральный прием;
- дезинтоксикацию (реосорбилакт, ксилат — при сахарном диабете);
- снижение температуры (жаропонижающие препараты) + сопровождающая терапия (растительные спазмолитические и противовоспалительные препараты, препараты клюквы, профилактическая доза уроантисептика и т.д.).

Таким образом, пероральные фторхинолоны (ципро- и левофлоксацин) и цефалоспорины, а именно цефподоксим и цефтибутен, рекомендованы ЕАУ-2018 для лечения амбулаторных пациентов с острым неосложненным пиелонефритом для рутинной практики и используются для ступенчатой терапии после парентерального стартового лечения пиелонефрита в стационаре.

Вторая составляющая эффективного лечения — индивидуальный опыт врача. Согласно данным 2017 г. (рис. 1), среди препаратов выбора в лечении ИМП преобладали ципро- и левофлоксацин, парентеральный цефтриаксон, пероральные це-

фалоспорины цефиксим и цефуроксим. Назначения украинских врачей соответствуют общеевропейской тенденции. Обращает на себя внимание рекомендация ЕАУ, касающаяся назначения цефподоксима, роль которого в Украине, вероятно, выполняет пролекарство предыдущего поколения — цефуроксим. Очевидно, эту приверженность врачей следует изменять в сторону более современного лечения цефподоксимом.

Последний является достаточно интересной молекулой, относящейся к пролекарствам. Цефподоксим не является антибиотиком, пока не пройдет всасывание в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей. В связи с этим пролекарства оказывают минимальное воздействие на микрофлору кишечника и демонстрируют наиболее низкое количество аллергических реакций.

Уместно отметить, что в рекомендациях ЕАУ-2018 для лечения ИМП у детей сказано, что при дисфункции мочевого пузыря перед лечением ИМП следует ликвидировать микробный дисбаланс кишечника [2]. Таким образом, обращается внимание на важность сохранения биоценоза кишечника при назначении антибактериальной терапии. Помимо использования симбиотиков, вероятно, правильным является использование пролекарств антибиотиков, среди них — современного цефподоксима. Также его можно применять детям с 12 лет и беременным во 2–3-м триместре.

Третья составляющая — региональная антибиотикорезистентность. Механический перенос результатов исследований, проведенных вне Украины, не является верным [3]. Одной из наиболее полных

Таблица 1. Предлагаемые схемы эмпирической пероральной антимикробной терапии при неосложненном пиелонефрите (ЕАУ-2018)

Молекула	Дневная доза, мг/сут	Продолжительность терапии, дни	Комментарии
Ципрофлоксацин	500–750	7	Резистентность к фторхинолону должна быть менее 10 %
Левофлоксацин	750	5	
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800	14	Если такие средства используются эмпирически, следует вводить начальную внутривенную дозу парентерального антимикробного препарата длительного действия (например, цефтриаксон)
Цефподоксим	200 мг 2 раза в сутки	10	
Цефтибутен	400	10	

Таблица 2. Предлагаемые схемы эмпирической парентеральной антимикробной терапии при неосложненном пиелонефрите

Антибиотик	Дневная доза	Комментарии
Ципрофлоксацин	400 мг	
Левофлоксацин	750 мг	
Цефотаксим	2 г	Не применяется как монотерапия при остром неосложненном пиелонефрите
Цефтриаксон	1–2 г	Изучена более низкая доза, но рекомендуется более высокая доза

Антибіотики NOBEL- допомога у лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів!



* Ципрофлоксацин (Ципробел), левофлоксацин (Лебел), цефепімім (Цефпотек) можливо використовувати у лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів.

Коротка інформація для застосування препарату Цефпотек 200. Склад: 1 таблетка містить цефепіміму пролекарство мн. цефепіміму 200 мг. Фарм. група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины III покоління. Показання: неспецифічна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, синусит, носовий та фарингіт, пієлонефрит, цистит, інфекції шкіри та м'язів тазу. Протипаразитарні. Порушення чутливості до цефепіміму та інших цефалоспоринов. Побічні ефекти. Шкірний свербіж, висип, почервоніння, пронос, ангідиоз, запорова-кашкова розлада. Рідко — лейкопенія, нейтропенія та ін. Р.с. МОЗ України № 0А/10429/01/01 до 06.03.2020. **Коротка інформація для застосування препарату Лебел.** Склад: 1 таблетка містить левофлоксацину 500 мг. Фарм. група. Антибактеріальні засоби групи хинололи. Показання. Дорослим з інфекціями легкого або помірного ступеня тяжкості для лікування інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину м/г: гострі синусити, загострення хронічних бронхітів, пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідного тракту (у тому числі пієлонефрит), інфекції шкіри і м'язів тазу, хронічної бактеріальний простатит. Побічні реакції: нудота, лейкопенія, еозинофілія, дуже рідко — анафілактичний шок, запаморочення, подвоєння інтервалу Q-T на ЕКГ, ураження сухожилля та ін. Р.с. МОЗ України № 0А/10958/01/01 до 20.08.2020. **Коротка інформація для застосування препарату Ципробел.** Склад: 1 таблетка містить ципрофлоксацину 500 мг. Фарм. група. Антибактеріальні засоби групи фтораніолони. Показання. Інфекції, спричинені збудниками, чутливими до ципрофлоксацину. Інфекції дихальних шляхів: інфекції середнього вуха (середній отит) та придаткових пазух носа (синусит), ускладнені інфекції, спричинені gr(-) м/г, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*, або стафілококми; інфекції шлунку і сечовивідних шляхів; інфекції статевих органів, виключення аденоїдит, гонорея та проктит; інфекції шкіри та м'язів тазу; інфекції нізків та суглобів. Побічні реакції. Рідко - еозинофілія, рідко - лейкопенія, анемія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, тахікардія, мидриазис, подвоєння інтервалу Q-T, шлункової артерії. З боку ЗРК: нудота, діарея, диспептичні розлади та ін. Р.с. МОЗ України № 0А / 5015-01/01 до 07.07.2021. Повна інформація про препарати в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся до представництва «Нобель ІСІ»:



Україна, м. Київ, вул. Азово-Маяцька, 2, 5/2 «Ліон». Тел.: +38 (044) 586-20-64. www.nobel.ua

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

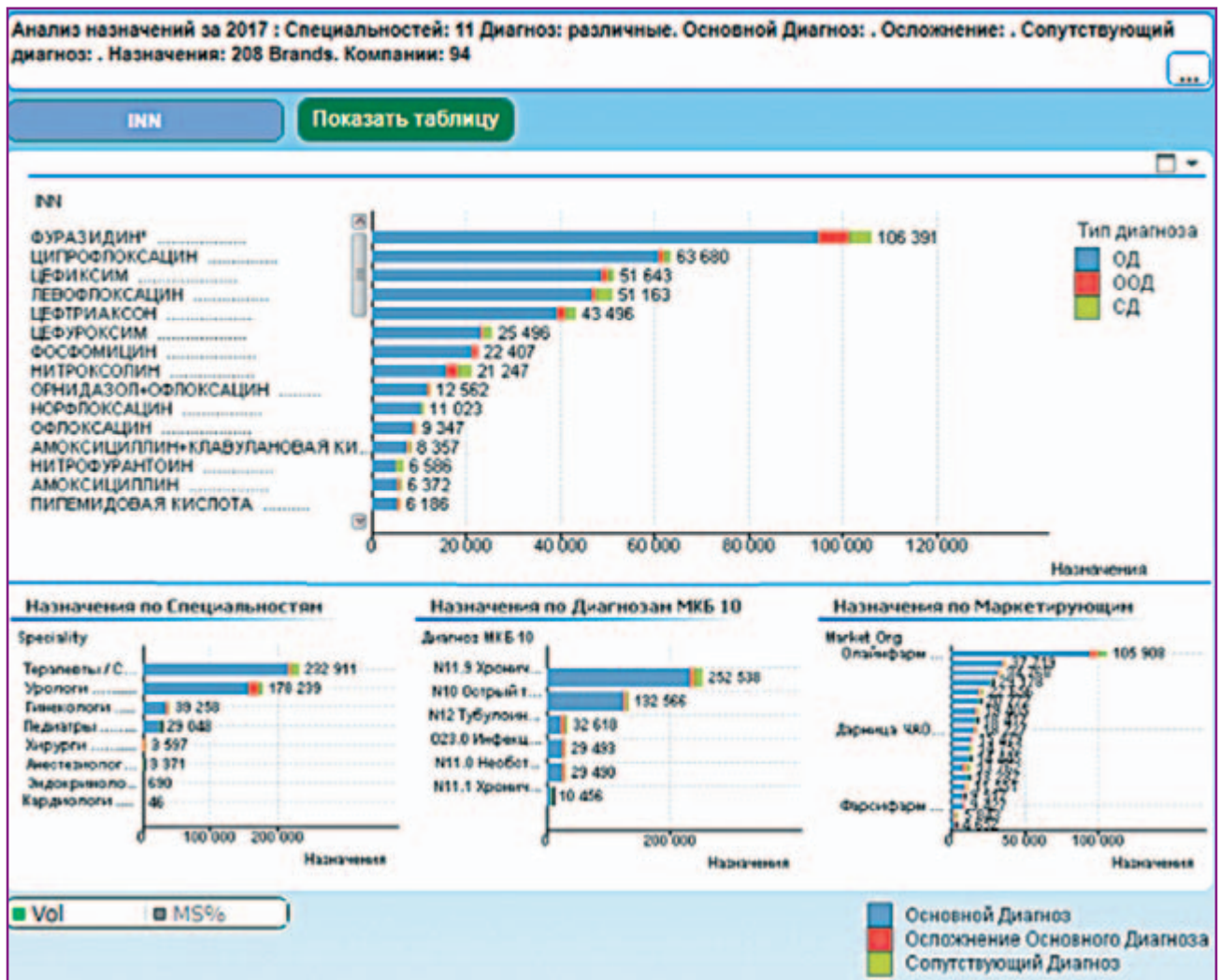


Рисунок 1 [6]

работ, проанализировавшей период 2005–2015 гг., является исследование авторов института нефрологии [4]. В работе сделан вывод о достоверном увеличении резистентности неосложненной инфекции мочевой системы у женщин, вызванной *E.coli* (51 %) и *Enterococcus* spp. (21,6 %), к ко-тримоксазолу, хинолонам/фторхинолонам, цефалоспорином III поколения, пенициллинам и карбапенемам. Вместе с тем резистентность штаммов *E.coli* < 10 % установлена для цефалоспоринов II–IV поколения, аминогликозидов и нитрофуранов. Авторы отмечают, что высокая резистентность *E.coli* и *Enterococcus* spp. к фторхинолонам II–III поколения (46–55 % и 55–77 % соответственно) делает невозможным их применение для лечения неосложненной ИМП в Киевском регионе [4]. Вместе с тем ввиду отсутствия всеукраинских масштабных эпидемиологических исследований было бы преждевременным говорить о территориальной антибиотикорезистентности в целом в нашей стране.

Таким образом, существующая в настоящее время доказательная база и объективные условия [5]

предполагают наиболее частое назначение цефалоспоринов (возможно применение Цефпотака) женщинам и детям, фторхинолонов — мужчинам в амбулаторной практике лечения ИМП.

Качество антибактериальной терапии зависит не только от правильно выбранной группы антибактериальных препаратов, но и от качества сырья и технологии изготовления лекарственных препаратов. При существующем широком выборе генерических препаратов предпочтение, безусловно, отдается самостоятельным производителям лекарственных форм, среди которых представительство «Нобель Илч» [7]. Компания имеет собственный научно-исследовательский центр, синтезирует и изготавливает лекарственные формы самостоятельно, именно поэтому при производстве контролируется процесс от момента синтеза действующего вещества до изготовления нужной лекарственной формы. Весь производственный процесс соответствует европейским стандартам GMP.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список літератури

1. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
2. Radmayr C., Bogaert G., Dogan H.S., Kovara R., Nijman J.M. et al. // *Pediatric Urology*. <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
3. Ivanov D.D. *Antibiotic resistance and vaccination in patients with urinary tract infection* // *Почки*. — 2018. — 7. — С. 6-11.
4. Колесник М.О., Степанова Н.М., Кругліков В.Т. Еміологічний спектр та десятирічний патерн антибактеріальної резистентності збудників неускладненої інфекції сечової системи (2005–2015 роки) // *Укр. ж. нефр. і діал.* — 2016. — № 1.
5. Pahwa R., Rana A.S., Dhimans S. et al. *Цефподоксим проксетил: обновленный обзор аналитических, клинических и фармакологических аспектов* // *ЗУ. Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»*. — 2016. — № 2 (34). <http://health-ua.com/article/19473-tcefprodoksim-proksetil-obnovlennyj-obzor-analiticheskikh-klinicheskikh-i-farm>
6. <http://pharmxplorer.com.ua>
7. <http://nobel.com.ua/about/companу/>

Получено 22.05.2018 ■

Іванов Д.Д.

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

Антибіотикотерапія неускладненого пієлонефриту

Резюме. У статті розглянуті сучасні європейські рекомендації щодо антибактеріального лікування неускладненого пієлонефриту. Виділено 3 головні складові успішної терапії: доказово аргументована антибактеріальна терапія, індивідуальний досвід лікаря і регіональ-

на антибіотикорезистентність. Акцентовано увагу на цефалоспоринах третього покоління, зокрема цефподоксимі.

Ключові слова: антибіотикотерапія неускладненого пієлонефриту; інфекції сечових шляхів; цефподоксим

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Antibiotic therapy of uncomplicated pyelonephritis

Abstract. The article reviews modern European guidelines on antibacterial treatment of uncomplicated pyelonephritis. Three main components of successful treatment are described: evidence-based antibiotic therapy, individual doctor's experience

and regional antibiotic resistance. Special attention is focused on the third-generation cephalosporins, in particular, cefpodoxime.

Keywords: antibiotic therapy of uncomplicated pyelonephritis; urinary tract infection; cefpodoxime

Професійний інтернет-портал «Нефрологія» для лікарів

Інфекції нижніх сечових шляхів

Відповідає проф. Д.Д. Іванов (Національна медична академія післядипломної освіти П.Л. Шупика, м. Київ, Україна)

Яку класифікацію сьогодні слід використовувати при встановленні діагнозу «цистит»?

— Єдиної класифікації на сьогодні немає. Для практики зручним є виділення гострого циститу, рецидиву циститу, з перебігом понад 3 місяці, хронічного циститу.

Які додаткові обстеження слід проводити при рецидиві циститу в дорослих?

— У сексуально активних людей доцільно зробити тести на наявність захворювань, що передаються статевим шляхом, а саме на уреоплазму, уреаплазму, мікоплазму геніталіум, хламідію трахоматіс і гарднерелу вагіналіс (полімеразна ланцюгова реакція ранкової сечі для чоловіків або полімеразна ланцюгова реакція генітальних мазків у жінок), у період перименопаузи показана консультація гінеколога для оцінки естрогенового статусу, тому що зниження кількості або активності естрогенів у жінок сприяє рецидивам циститу. Враховуючи, що при першому епізоді циститу стандартно не проводиться посів сечі та ультразвукове дослідження, при повторенні циститу важливим є виконання послідовно 2–3 посівів сечі для встановлення можливого збудника інфекції. Також необхідно провести ультразвукове дослідження нирок і сечового міхура, а жінкам після 45-річного віку — анатомічної форми уретри й оцінити стан м'язів тазового дна.

Які настанови слід використовувати при лікуванні циститу?

— За основу лікування циститу нами прийняті рекомендації Європейської асоціації урологів, що оновлюються щорічно, настанови деяких європейських країн і російські рекомендації. Українські рекомендації протягом останніх років не затверджуються МОЗ України. Важливим є розуміння того, що ці країни є сусідніми державами, їх населення має етнічну схожість з нашою популяцією, а мікробіом і оточуюче середовище більш близьке, ніж, наприклад, у США або інших країнах світу.

Разом з тим ми розуміємо, що настанови використовують як науково обґрунтовані дані, так і думки експертів, що спираються на локальний досвід і відзначаються певним консерватизмом. До числа авторів рекомендацій Європейської асоціації урологів входять в основному експерти північноєвропейських країн. Мабуть, це одна з причин того, що в настановах не фігурують уроантисептики європейського походження з Італії (Макмірор) або Латвії.

Тому в ідеалі треба було б спиратись також на думку спеціалістів з України (мікробіологів, терапевтів, урологів, сімейних лікарів, нефрологів), приймаючи сильні доказові дані країн, що оточують нас.

Які особливості сучасної антимікробної терапії циститу?

— Із настанов Європейської асоціації урологів для лікування циститу з 2018 року вилучені антибіотики фторхінолонового ряду (табл. 1). Про зростаючу резистентність до фторхінолонів і необхідність обмеження їх застосування в лікуванні гострих бронхітів, неускладнених інфекцій сечового тракту й гострих синуситів говорять і наші заокеанські колеги (FDA, 2016). Чесно кажучи, у практиці для лікування циститу ми завжди використовували лише левофлоксацин, і тільки за наявної уреоплазмозної або хламідійної інфекції, залишаючи фторхінолони поряд із цефалоспорином для лікування пієлонефриту. Тому можна сказати, що наша практика випереджала настанови на декілька років.

У табл. 1 наведені півмецилінам, що не зареєстрований в Україні, нітрофурантоїн, що набагато токсичніший за Макмірор і фурамаг, і фосфоміцин, що призводить до низької елімінації збудника при задекларованому одноденному прийомі. З огляду на європейську тенденцію до відмови від протимікробних препаратів у цілому на користь рослинних субстанцій застосування фосфоміцину взагалі вважається півзаходом.

Враховуючи вищенаведене, кафедра нефрології НМАПО імені П.Л. Шупика в навчальному процесі рекомендує як препарат першого вибору в лікуванні циститу для жінок Макмірор або магнієву сіль фурагіну, як альтернативу — триметоприм/сульфаметоксазол. Для чоловіків препаратами вибору лиша-

Таблиця 1. Європейська асоціація урологів, 2018
 (<https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>)

Група	Добова доза	Тривалість терапії
Фосфоміцину трометамол	3 г одноразово	1 день
Нітрофурантоїн макрокристалічний	50–100 мг 4 рази 100 мг одноразово (повільного виведення)	5 днів
Півмецилінам	200 мг двічі на добу	3–5 днів
Альтернативні		
Цефалоспорини		3 дні
<i>Якщо локальна резистентність відома (для E.coli < 20 %)</i>		
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	3 дні
Триметоприм	200 мг двічі на добу	5 днів
Для чоловіків триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	7 днів

ються цефалоспорини 3-ї генерації й фторхінолони, зокрема ципро- і левофлоксацин.

Які засоби є найбільш ефективними в запобіганні рецидивам циститу?

— Після успішної ерадикації етіологічного збудника (бактерії) й супутнього агента (наприклад, уреаплазми) доцільно застосовувати таку комбінацію заходів: профілактична доза нітрофуранового препарату або триметоприму/сульфаметоксазолу, вакцинація уриваком протягом 3

місяців і ревакцинація через 6 місяців, фітонірингова терапія (канефрон Н), підкислення сечі (наприклад, уропак-36) протягом щонайменше 6–9 місяців. За наявності дефіциту естрогенів — місцева терапія або замісна гормональна терапія, за наявності зміни кута уретри або опущення тазового дна — фізичне тренування (наприклад, вправи Кегеля).

Більше інформації: телеграм-канал «Медична практика проф. Д. Іванова» ■

Dr James Burton (Chair), Professor David Goldsmith, Mrs Nicki Ruddock, Dr Rukshana Shroff, Ms Mandy Wan

Коментар до Керівництва KDIGO з діагностики, оцінки, профілактики та лікування ХХН-МХК (хронічної хвороби нирок — мінеральної хвороби кісток), 2018

Commentary on the KDIGO Guideline on the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of CKD-MBD, 2018

Резюме рекомендацій Summary of Recommendations

Розділ 3.2. Діагностика ХХН-МХК: кістка

Рекомендація 3.2.1

У пацієнтів з ХХН-МХК ми пропонуємо проведення денситометрії як додатковий засіб управління хворобою лише тоді, коли це вплине на лікувальне рішення. Однак ми вважаємо, що найкращий підхід включає прийняття рішення багатьма професіоналами, серед яких місцеві експерти з ревматології й остеопорозу й ті групи, що опікуються пацієнтами з ХХН 3а-5Д.

Рекомендація 3.2.2

У пацієнтів з усіма стадіями ХХН інформативність біомаркерів для прогнозування гістологічної характеристики кісток досі не підтверджена; ми пропонуємо розглядати біопсію кістки як клінічно доцільну, якщо це призведе до змін у лікуванні.

Проте реалізація цієї неоціненої рекомендації може бути обмежена залежно від місцевого досвіду.

Розділ 4.1. Лікування ХХН-МХК, спрямоване на зниження високого вмісту фосфату в сироватці крові й підтримання вмісту кальцію в сироватці

Рекомендації 4.1.1–4.1.2

Ми пропонуємо, щоб лікування ХХН-МХК на всіх стадіях ХХН базувалося на послідовному вимірюванні фосфату, кальцію й ПТГ і було індивідуалізованим для пацієнта.

Chapter 3.2: Diagnosis of CKD-MBD: bone

Guideline 3.2.1

In patients with CKD-MBD, we suggest DXA scanning as an aid to management only if it will impact upon treatment decisions. However, we feel that the best practice includes local multi-professional decision-making between local rheumatological/osteoporosis expertise and those teams looking after CKD G3a to G5D patients.

Guideline 3.2.2

In patients with all stages of CKD, the utility of biomarkers to predict underlying bone histology is as yet unproven; we suggest that a bone biopsy may be clinically appropriate should it lead to changes in treatment.

However, implementation of this ungraded guidance may be limited dependent upon local expertise.

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

Guidelines 4.1.1–4.1.2

We suggest that the treatment of CKD-MBD in all stages of CKD should be based on serial measurements (trends) of phosphate, calcium and PTH and individualised to patients.

У Великобританії для пацієнтів із ХХН 3а-5Д є доцільним прагматичний та індивідуалізований підхід щодо зниження фосфатів до нормального діапазону.

Рекомендація 4.1.3

У пацієнтів з ХХН 3а-5Д ми пропонуємо уникати гіперкальціємії, зберігаючи рівень кальцію сироватки нижче від верхньої межі контрольного діапазону даної лабораторії. Гіпокальціємію слід корегувати індивідуально, оскільки надмірна корекція може також зашкодити пацієнту.

Рекомендація 4.1.4

У пацієнтів із ХХН 5Д ми рекомендуємо використовувати діалізну концентрацію кальцію в межах 1,25–1,5 ммоль/л, але, як зазначено в оригінальному документі KDIGO, повинна зберігатися гнучкість вибору концентрації діалізату відповідно до конкретних вимог, індивідуально для пацієнтів.

Рекомендація 4.1.5

Ми пропонуємо, щоб фосфатні біндери не використовувались заздалегідь у пацієнтів із ХХН 3а-5Д, проте були зарезервовані для тих, у кого прогресивно зростає (або залишається постійно високим) рівень фосфатемії. Зниження рівня фосфатів вимагає мультипрофесійного підходу до терапії.

Рекомендація 4.1.6

У пацієнтів з ХХН 3а-5Д ми пропонуємо обмежити застосування фосфатних біндерів на основі кальцію.

На той час як фосфатні біндери на основі кальцію все ще відіграють певну роль в управлінні гіперфосфатемією у дорослих з ХХН, їх місце серед препаратів першої лінії більше не може бути рекомендоване, особливо за умови, що дешевші безкальцієві біндери-генерики стають все доступнішими.

Рекомендація 4.1.8

Ми вважаємо, що обмеження споживання фосфатів пацієнтами з ХХН 3а-5Д залишається невід'ємною частиною управління гіперфосфатемією. З огляду на більш докладну інформацію про вміст фосфатів у їжі та їх біодоступність поради мають бути доказовими, індивідуалізованими і в ідеалі створеними спеціалістами з ниркової дієтології.

Розділ 4.2. Лікування позанормальних рівнів ПТГ у ХХН-МХК

Рекомендація 4.2.1

Ми пропонуємо, щоб пацієнти з ХХН 3а-5 з прогресивно зростаючим або постійно підвищеним рівнем ПТГ оцінювались щодо факторів, здатних до модифікації, що зараз включають високий рівень споживання фосфатів і дефіцит вітаміну D; рішення про лікування не повинні ґрунтуватися на окремому підвищеному значенні (вмісту ПТГ).

Рекомендація 4.2.2

Оновлене керівництво більше не рекомендує рутинне використання кальцитріолу або його аналогів у недіалізних пацієнтів із ХХН. Ми пропонуємо клініцистам залишити його застосування для тяжких і прогресуючих випадків вторинного гіперпаратиреозу, починаючи з низької дози й уникаючи гіперкальціємії.

In patients with CKD 3a-5D, a pragmatic and individualised approach to phosphate reduction towards the normal range is appropriate in the UK.

Guideline 4.1.3

In patients with CKD G3a-G5D, we suggest avoidance of hypercalcaemia, maintaining serum calcium below the upper limit of the reference range for the laboratory used. Hypocalcaemia should be managed in an individualised way as over-correction may also lead to patient harm.

Guideline 4.1.4

In patients with CKD G5D, we suggest using a dialysate calcium concentration between 1.25 and 1.5 mmol/l but, as stated in the original KDIGO document, flexibility should be maintained with dialysate calcium concentrations to meet specific, individual patient requirements.

Guideline 4.1.5

We suggest that phosphate binders should not be used pre-emptively in CKD G3a-G5D patients but reserved for those with progressively rising or persistently elevated serum phosphate. Phosphate lowering requires a multi-professional approach to therapy.

Guideline 4.1.6

In patients with CKD stages G3a-5D, we suggest limiting the use of calcium-based phosphate binders. Whilst calcium-based phosphate binders still have a role in the management of hyperphosphataemia in adults with CKD, their place as first line agents in the majority can no longer be recommended, especially as generic, lower cost alternatives for non-calcium containing binders are becoming more widely available.

Guideline 4.1.8

We suggest that limiting phosphate intake in patients with CKD G3a-5D remains integral in the management of hyperphosphataemia. With more information available about phosphate in food and its bioavailability, advice should be evidence-based, personalised and ideally delivered by Specialist Renal Dietitians.

Chapter 4.2. Treatment of abnormal PTH levels in CKD-MBD

Guideline 4.2.1

We suggest that CKD G3a-G5 patients with progressively rising or persistently elevated PTH levels should be evaluated for modifiable factors, which now includes high phosphate intake and vitamin D deficiency; treatment decisions should not be based on a single elevated value.

Guideline 4.2.2

The updated guideline no longer recommends routine use of calcitriol or its analogs in non-dialysis CKD patients. We suggest that clinicians should reserve their use for severe and progressive SHPT, starting at low dose and avoiding hypercalcaemia.

Рекомендація 4.2.4

Ми пропонуємо кальциміметики, кальцитриол і аналоги вітаміну D для лікування пацієнтів із ХХН 5Д, які потребують зниження ПТГ. Індивідуальний вибір лікування слід продовжувати, беручи до уваги супутню терапію, а також рівень кальцію та фосфатів.

Для пацієнтів із тяжким гіперпаратиреозом, які не відповідають на медичну й фармакологічну терапію, ми пропонуємо паратиреоїдектомію.

Розділ 4.3. Лікування кісток бісфосфонатами, іншими препаратами для лікування остеопорозу й гормоном росту

Рекомендація 4.3

У пацієнтів із ХХН 3а-5Д і доведеною МХК ми пропонуємо враховувати специфічні побічні ефекти (препаратів), ризик їх призначення повинен співвідноситись із визначеним фенотипом кістки.

Розділ 5. Оцінка й лікування кісткової хвороби трансплантованої нирки

Рекомендація 5.5

Як і у випадку з ХХН 3а-5Д, ми вважаємо, що денситометрія може бути корисним інструментом оцінки ризику переломів у реципієнтів трансплантатів нирок (5Т). На жаль, навіть при володінні цими даними недостатньо доказів щодо втручань, що в подальшому зменшують майбутні переломи в пацієнтів після трансплантації.

Рекомендація 5.6

Ця група пропонує розглядати застосування вітаміну D, кальцитриолу/альфакальцидолу і/або антирезорбтивних засобів у перший рік після трансплантації в пацієнтів із зменшенням МЩК і рШКФ 30 мл/хв/1,73 м². Проте, оскільки консенсусу щодо оптимальної стратегії лікування аномалій метаболізму мінеральних речовин не існує, ініціювання антирезорбтивних агентів у таких людей, як і раніше, залежить від місцевого досвіду.

Окремі рекомендації для дітей

Ми рекомендуємо застосовувати фосфатний біндер на основі кальцію як першу лінію гіпофосфатної терапії в дітей і/або комбінацію з севеламером або перехід на нього, якщо в серії вимірів кальцію в сироватці крові спостерігається тенденція до перевищення норми відповідного віку. ■

Guideline 4.2.4

We suggest that calcimimetics, calcitriol and vitamin D analogues are all acceptable therapies for CKD G5D patients requiring PTH lowering therapy. Individual treatment choice should continue to be guided by considerations of concomitant therapies as well as calcium and phosphate levels.

For those patients with severe hyperparathyroidism that fail to respond to medical or pharmacological therapy, we suggest parathyroidectomy.

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

Guideline 4.3

In patients with CKD G3a-G5D and evidence of MBD, we suggest that treatment choices take specific side effects into account and the risk of their administration must be weighed against the accuracy of the diagnosis of the underlying bone phenotype.

Chapter 5: Evaluation and treatment of kidney transplant bone disease

Guideline 5.5

As with CKD G3a-G5D, we suggest that DXA may be a useful tool to assess fracture risk in kidney transplant recipients (G5T). Unfortunately, even when in possession of that knowledge, there is a paucity of evidence regarding interventions that reduce future fractures in transplanted patients.

Guideline 5.6

This group suggests considering vitamin D, calcitriol/alfacalcidol, and/or antiresorptive agents in the first year post transplant in patients with a reduced BMD and eGFR 30ml/min/1.73m². However, as there remains no consensus on the optimal treatment strategy for mineral metabolism abnormalities, initiation of antiresorptive agents is likely to remain guided by local practice in this population.

Paediatric specific recommendations

We suggest a calcium-based phosphate binder as the first-line phosphate reduction therapy in children and either combining with, or switching to, sevelamer if a series of serum calcium measurements shows a trend towards the age-adjusted upper limit of normal. ■

**Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова;
консультант: акад. НАМНУ, член-кор. НАНУ проф. Л.А. Пиріг ■**

Dr Graham Woodrow — Chair, Dr Stanley L. Fan, Dr Christopher Reid, Jeannette Denning, Andrew Neil Pyrah

Настанови з клінічної практики

Перитонеальний діаліз у дорослих і дітей, 2017

Резюме рекомендацій керівництва з клінічної практики для перитонеального діалізу

Clinical Practice Guideline

Peritoneal Dialysis in Adults and Children, 2017

Summary of Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis

1. Перитонеальний діаліз (ПД) (рекомендації 1.1–1.5)

Рекомендація 1.1.1. ПД: обладнання та ресурси

Ми рекомендуємо проводити перитонеальний діаліз в контексті комплексної й інтегрованої нирковозамісної терапії (НЗТ), включаючи гемодіаліз (у тому числі як засіб тимчасового лікування), трансплантацію й консервативну допомогу. Як безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз (БАПД), так і автоматизований перитонеальний діаліз (АПД) у всіх його формах має бути доступним (1C).

Рекомендація 1.1.2. ПД: обладнання та ресурси

Ми рекомендуємо, щоб спеціалізована медсестринська група ПД була частиною багатопрофільної команди (1C).

Рекомендація 1.1.3. ПД: обладнання та ресурси

Ми рекомендуємо, щоб скрізь, де це можливо, кожна установа мала призначеного провідного клініциста для ПД (1C).

Рекомендація 1.1.4. ПД: обладнання та ресурси

Ми рекомендуємо, щоб допомога при ПД була доступною для пацієнтів, які бажають проводити домашній діаліз, але не можуть виконувати ПД самостійно, у тому числі як тимчасовий захід, коли пацієнт, який є або стане незалежним, не може виконувати ПД самостійно в даний час (1C).

Рекомендація 1.2. ПД: обладнання та ресурси

Ми рекомендуємо, щоб усі обладнання та рідини, що використовуються для введення та моніторингу те-

1. Peritoneal Dialysis (PD) (Guidelines PD 1.1–1.5)

Guideline 1.1.1 — PD: Equipment and Resources

We recommend that Peritoneal Dialysis should be delivered in the context of a comprehensive and integrated service for renal replacement therapies, including haemodialysis (including temporary backup facilities), transplantation and conservative care. Both continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and automated peritoneal dialysis (APD), in all its forms should be available (1C).

Guideline 1.1.2 — PD: Equipment and Resources

We recommend that a dedicated PD nursing team should be part of the multidisciplinary team (1C).

Guideline 1.1.3 — PD: Equipment and Resources

We recommend that where feasible, each unit has a designated lead clinician for PD (1C).

Guideline 1.1.4 — PD: Equipment and Resources

We recommend that assisted PD should be available to patients wishing to have home dialysis treatment but unable to perform self-care PD, including as a temporary measure where a patient who is, or will become, independent is unable to perform PD alone (1C).

Guideline 1.2 — PD: Equipment and Resources

We recommend that all equipment and fluid used in the delivery and monitoring of PD therapies

рапії, відповідали належним стандартам медичних рідин і пристроїв (1C).

Ми рекомендуємо, щоб використання систем відключення було стандартним, за винятком клінічних протипоказань (1A).

Рекомендація 1.4. ПД: обладнання та ресурси

Ми рекомендуємо застосовувати біосумісні розчини для ПД (розчини, які мають нормальний рН і/або низьку концентрацію продуктів розщеплення глюкози) у пацієнтів, які страждають від інфузійного болю (2B).

Рекомендація 1.5. ПД: обладнання та ресурси

Ми вважаємо, що для кращого збереження залишкової функції нирок для тривалого (> 12 місяців) використання можна застосовувати біосумісні розчини для ПД (нормальний рН і/або низькі концентрації продуктів розпаду глюкози) (2B).

2. Перитонеальний діаліз (ПД) (рекомендації ПД 2.1–2.4)

Рекомендація 2.1. ПД: підготовка до перитонеального діалізу

Ми рекомендуємо, щоб всі пацієнти (і батьки педіатричних пацієнтів), де це можливо, були належним чином підготовлені до нирковозамісної терапії, і це повинно включати отримання інформації й навчання стосовно лікування ПД, що проводиться досвідченим членом мультидисциплінарної команди. Пацієнти, які з будь-якої причини починають НЗТ позапланово, повинні отримати цю інформацію, коли це буде можливо (1C). Необхідно мати доступ до швидкої освіти, можливість термінового введення катетера ПД при раптовому призначенні ПД і можливість запропонувати це тим пацієнтам, які терміново починають НЗТ і хочуть тимчасово уникнути гемодіалізу (1C).

Рекомендація 2.2. ПД: підготовка до перитонеального діалізу

Ми рекомендуємо, де це можливо, планування часу постановки катетера ПД з урахуванням зручності для пацієнта, початок тренувань тривалістю від 10 днів до 6 тижнів перед початком НЗТ, що є необхідним для корекції ранніх катетерних проблем без необхідності тимчасового гемодіалізу (1C).

Рекомендація 2.3. ПД: підготовка до перитонеального діалізу

Ми рекомендуємо, щоб процедура введення катетера ПД була виконана відповідно до правил перитонеального доступу ниркової асоціації. Процедура для педіатричного ПД рутинно виконується під загальним наркозом (не оцінюється).

Рекомендація 2.4. ПД: Підготовка до перитонеального діалізу

Ми рекомендуємо періопераційний догляд за катетером і тактику щодо усунень ускладнень катетера (витік, грижі, обструкція) виконувати згідно з Рекомендаціями міжнародного товариства з перитонеального діалізу (2005), а для дітей — Керівництва з європейського елективного хронічного ПД (2001) (не оцінюється).

should comply with the relevant standards for medical fluids and devices (1C).

We recommend that the use of disconnect systems should be standard unless clinically contraindicated (1A).

Guideline 1.4 — PD: Equipment and Resources

We suggest that biocompatible PD solutions (solutions that have normal pH and/or low concentrations of glucose degradation products) should be used in patients experiencing infusion pain (2B).

Guideline 1.5 — PD: Equipment and Resources

We suggest that biocompatible PD solutions (normal pH and/or low concentrations of glucose degradation products) may be considered for better preservation of residual renal function with long term (> 12 month) use (2B).

2. Peritoneal Dialysis (PD) (Guidelines PD 2.1–2.4)

Guideline 2.1 — PD: Preparation for Peritoneal Dialysis

We recommend that all patients (and parents of paediatric patients) should, where possible, be adequately prepared for renal replacement therapy and this should include receiving information and education about PD treatment, delivered by an experienced member of the MDT. Patients commencing RRT in an unplanned fashion for whatever reason should receive this information once appropriate (1C). Fast track education and urgent PD catheter insertion with acute start of PD should be available, and be offered to suitable patients urgently starting on RRT who wish to avoid temporary haemodialysis (1C).

Guideline 2.2 — PD: Preparation for Peritoneal Dialysis

We recommend that, where possible, timing of PD catheter insertion should be planned to accommodate patient convenience, commencement of training between 10 days and 6 weeks and before RRT is essential to enable correction of early catheter-related problems without the need for temporary haemodialysis (1C).

Guideline 2.3 — PD: Preparation for Peritoneal Dialysis

We recommend that PD catheter insertion practice should be managed according to the Renal Association Peritoneal Access Guidelines. Paediatric PD access procedures will routinely be performed under general anaesthetic (Ungraded).

Guideline 2.4 — PD: Preparation for Peritoneal Dialysis

We recommend that peri-operative catheter care and catheter complications (leaks, hernias, obstruction) should be managed according to the International Society of Peritoneal Dialysis guidelines 2005, and for children, the European Elective Chronic Peritoneal Dialysis Guideline 2001 (Ungraded).

3. Перитонеальний діаліз (ПД) (рекомендації ПД 3.1–3.3)

Рекомендація 3.1. ПД: водно-сольовий кліренс

Ми рекомендуємо, щоб залишкова сеча й кліренс малих розчинних компонентів ПД визначались щонайменше кожні шість місяців або частіше, якщо це залежить від залишкової функції нирок, для досягнення цільових значень кліренсу або за біохімічними показниками для дорослих і дітей.

Обидва кліренси (сечовини і/або креатиніну) можуть використовуватися для контролю адекватності діалізу й повинні інтерпретуватися в межах методів (1C).

Рекомендація 3.2.1. ПД: водно-сольовий кліренс

Ми рекомендуємо розглядати поєднано показники сечового й перитонеального Kt/V сечовини понад 1,7/тиждень або кліренс креатиніну понад 50 л/тиждень/1,73 м² як мінімальні дози лікування для дорослих (1A). Ми рекомендуємо/радімо, щоб цільові значення кліренсу для дітей були як мінімум такі як для дорослих (1C).

Рекомендація 3.2.2. ПД: водно-сольовий кліренс

Ми рекомендуємо збільшити дозу діалізу пацієнтам, які мають уремичні симптоми, або у випадку неадекватного збільшення росту в дітей, навіть якщо вони відповідають мінімальним цільовим значенням кліренсу (1B).

Рекомендація 3.3. ПД: водно-сольовий кліренс

Ми рекомендуємо надавати перевагу 24-годинному режиму ПД замість переривчастого для пацієнтів з анурією (1B).

4. Перитонеальний діаліз (ПД) (рекомендації ПД 4.1–4.5)

Рекомендація 4.1. ПД: ультрафільтрація й управління рідиною

Ми рекомендуємо регулярно контролювати функцію перитонеальної мембрани (через 6 тижнів після початку лікування й принаймні щорічно або за наявності клінічних показань), використовуючи тест на перитонеальну рівновагу (PET) або еквівалентний йому. Щоденні об'єми сечі й перитонеальної ультрафільтрації з відповідною корекцією при перевантаженні повинні контролюватися щонайменше кожні шість місяців (1C).

Рекомендація 4.2. ПД: ультрафільтрація й управління рідиною

Ми рекомендуємо уникати схем діалізу, що призводять до реабсорбції рідини. Пацієнти з високим або середньо транспортним розчином, які мають найбільший ризик цього ускладнення, повинні бути розглянуті для призначення автоматичного ПД та ікодекстрину (1A).

Рекомендація 4.3. ПД: ультрафільтрація й управління рідиною

Ми рекомендуємо, щоб режими діалізу, що призводять до рутинного використання гіпертонічних (3,86 %) обмінів глюкози, були мінімізовані. Де це доцільно, слід використовувати ікодекстрин або діуретики (1B).

Рекомендація 4.4. ПД: ультрафільтрація й управління рідиною

Ми рекомендуємо, щоб стратегії лікування, які сприяють збереженню функції або об'єму нирок, повинні

3. Peritoneal Dialysis (PD) (Guidelines PD 3.1–3.3)

Guideline 3.1 — PD: Solute Clearance

We recommend that both residual urine and peritoneal dialysis components of small solute clearance should be measured at least six monthly or more frequently if dependant on residual renal function to achieve clearance targets or if clinically or biochemically indicated in adults and in children. Both urea and/or creatinine clearances can be used to monitor dialysis adequacy and should be interpreted within the limits of the methods (1C).

Guideline 3.2.1 — PD: Solute Clearance

We recommend that a combined urinary and peritoneal Kt/V urea of 1.7/week or a creatinine clearance of 50L/week/1.73m² should be considered as minimal treatment doses for adults (1A). We recommend/suggest that clearance targets for children should be a minimum of those for adults (1C).

Guideline 3.2.2 — PD: Solute Clearance

We recommend that the dose of dialysis should be increased in patients experiencing uraemic symptoms, or inadequate growth in children, even if meeting minimum clearance targets (1B).

Guideline 3.3 — PD: Solute Clearance

We recommend that a continuous 24 hour PD regime is preferred to an intermittent regime for anuric patients (1B).

4. Peritoneal Dialysis (PD) (Guidelines PD 4.1–4.5)

Guideline 4.1 — PD: Ultrafiltration and Fluid Management

We recommend that peritoneal membrane function should be monitored regularly (6 weeks after commencing treatment and at least annually or when clinically indicated) using a peritoneal equilibration test (PET) or equivalent. Daily urine and peritoneal ultrafiltration volumes, with appropriate correction for overfill, should be monitored at least six-monthly (1C).

Guideline 4.2 — PD: Ultrafiltration and Fluid Management

We recommend that dialysis regimens resulting in fluid reabsorption should be avoided. Patients with high or high average solute transport, at greatest risk of this problem, should be considered for APD and icodextrin (1A).

Guideline 4.3 — PD: Ultrafiltration and Fluid Management

We recommend that dialysis regimens resulting in routine utilisation of hypertonic (3.86 %) glucose exchanges should be minimised. Where appropriate this should be achieved by using icodextrin or diuretics (1B).

Guideline 4.4 — PD: Ultrafiltration and Fluid Management

We recommend that treatment strategies that favour preservation of renal function or volume should

застосовувалися там, де це можливо. До них належить використання ІАПФ, БРА (лише для дорослих) і діуретиків, а також уникнення епізодів дегідратації (1B).

Рекомендація 4.5. ПД: ультрафільтрація й управління рідиною

Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з анурією, які є надмірно гідратованими й постійно досягають щоденного рівня ультрафільтрації менше від 750 мл у дорослих (або еквівалентний обсяг для розміру тіла в педіатрії), ретельно контролювались.

Ці пацієнти можуть отримати певні переваги при зміні призначень і/або модальності (1B).

5. Перитонеальний діаліз (ПД) (рекомендації ПД 5.1–5.2)

Рекомендація 5.1. ПД: інфекційні ускладнення

Рекомендація 5.1.1. Інфекційні ускладнення ПД: стратегії профілактики

Ми рекомендуємо, щоб підрозділи ПД здійснювали регулярний аудит показників поширеності перитоніту й рівнів інфікування виходів катетера, включаючи визначення причинного мікроорганізму, лікування й наслідки. Вони повинні мати активний діалог з відділенням мікробіології й командою з контролю за інфекціями для розробки оптимальних протоколів лікування й профілактики (1B).

Рекомендація 5.1.2. Інфекційні ускладнення ПД: стратегії профілактики

Ми рекомендуємо застосовувати системи БАПД за принципом «змивання перед заповненням» (1A).

Рекомендація 5.1.3. Інфекційні ускладнення ПД: стратегії профілактики

Ми рекомендуємо, щоб пацієнти (і/або опікуни або батьки) регулярно переглядали свою техніку встановлення (принаймні щороку або частіше, якщо це показано, наприклад після епізоду інфікування, пов'язаного з ПД, або значної перерви для пацієнта, який виконує ПД) і отримували посилене навчання, якщо їх техніка не відповідає стандарту (1C).

Рекомендація 5.1.4. Інфекційні ускладнення ПД: стратегії профілактики

Ми рекомендуємо, щоб початкове введення катетера супроводжувалося антибіотикопротифілактикою (1B).

Рекомендація 5.1.5. Інфекційні ускладнення ПД: стратегії профілактики

Ми рекомендуємо, щоб інвазивні процедури супроводжувались антибіотикопротифілактикою й звільненням живота від діалізної рідини протягом періоду, відповідного процедурі (1C).

Рекомендація 5.1.6. Інфекційні ускладнення ПД: стратегії профілактики

Ми рекомендуємо застосовувати місцеве введення антибіотиків для зменшення частоти виникнення інфекції й перитоніту (1A).

Рекомендація 5.2. ПД: інфекційні ускладнення

Рекомендація 5.2.1. Інфекційні ускладнення ПД: лікування

Ми рекомендуємо, щоб інфекції вихідного отвору підозрювались за наявності болю, набряку, кірки й се-

be adopted where possible. These include the use of ACEi, ARBs (in adults only) and diuretics, and the avoidance of episodes of dehydration (1B).

Guideline 4.5 — PD: Ultrafiltration and Fluid Management

We recommend that anuric patients who are overhydrated and consistently achieve a daily ultrafiltration of less than 750 ml in adults (or equivalent volume for body size in paediatrics) should be closely monitored.

These patients may benefit from prescription changes and/or modality switch (1B).

5. Peritoneal Dialysis (PD) (Guidelines PD 5.1–5.2)

Guideline 5.1 — PD: Infectious Complications

Guideline 5.1.1 — PD Infectious Complications: Prevention Strategies

We recommend that PD units should undertake regular audit of their peritonitis and exit-site infection rates, including causative organism, treatment and outcomes. They should enter into active dialogue with their microbiology department and infection control team to develop optimal local treatment and prevention protocols (1B).

Guideline 5.1.2 — PD Infectious Complications: Prevention Strategies

We recommend that flush-before-fill dialysis delivery systems should be used for CAPD (1A).

Guideline 5.1.3 — PD Infectious Complications: Prevention Strategies

We recommend that patients (and/or carers or parents) should undergo regular revision of their technique (at least annually or more frequently if indicated, such as after an episode of PD-related infection or a significant interruption to the patient performing PD) and receive intensified training if this is below standard (1C).

Guideline 5.1.4 — PD Infectious Complications: Prevention Strategies

We recommend that initial catheter insertion should be accompanied by antibiotic prophylaxis (1B).

Guideline 5.1.5 — PD Infectious Complications: Prevention Strategies

We recommend that invasive procedures should be accompanied by antibiotic prophylaxis and emptying the abdomen of dialysis fluid for a period commensurate with the procedure (1C).

Guideline 5.1.6 — PD Infectious complications: Prevention Strategies

We recommend that topical antibiotic administration should be used to reduce the frequency of exit-site infection and peritonitis (1A).

Guideline 5.2 — PD: Infectious complications

Guideline 5.2.1 — PD Infectious complications: Treatment

We recommend that exit site infection is suggested by pain, swelling, crusting, erythema and

розних виділень у його ділянці; гнійні виділення завжди вказують на інфекцію. Слід робити мазки на культуру та почати емпіричну терапію пероральними антибіотиками, що охоплюють *S.aureus* і *P.aeruginosa* (1B).

Рекомендація 5.2.2. Інфекційні ускладнення ПД: лікування

Ми рекомендуємо, щоб метицилін-стійкі організми (МСО) вимагали системного лікування (наприклад, ванкоміцин) відповідно до місцевої політики контролю за інфекціями (1C).

Рекомендація 5.2.3. Інфекційні ускладнення ПД: лікування

Ми рекомендуємо, щоб початкові схеми лікування перитоніту включали дію проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, включно з видами *Pseudomonas*, до отримання результату посіву культури й чутливості до антибіотиків (1C).

6. Перитонеальний діаліз (ПД) (рекомендації ПД 6.1–6.4)

Рекомендація 6.1. ПД: метаболічні фактори

Ми рекомендуємо використовувати стандартні стратегії для оптимізації контролю за діабетом; це має доповнюватись призначенням режимів діалізу, що мінімізують рівень глюкози, включаючи, якщо це можливо, використання безглюкозних розчинів (ікодекстрин та амінокислоти) (1B).

Рекомендація 6.2. ПД: метаболічні фактори

Ми рекомендуємо підтримувати рівень бікарбонату плазми в межах норми. Це може бути досягнуто в переважній більшості пацієнтів шляхом регулювання концентрації дози діалізу і/або концентрації дифузійного буфера (1B).

Рекомендація 6.3. ПД: метаболічні фактори

Ми вважаємо, що центральне ожиріння може прогресувати або розвиватися в деяких пацієнтів на ПД. Ризик цієї проблеми й пов'язані з цим метаболічні ускладнення, особливо підвищена атерогенність ліпідних профілів і резистентність до інсуліну, може бути зменшена шляхом уникнення надмірного призначення глюкози й використанням ікодекстрину (2C).

Рекомендація 6.4. ПД: метаболічні фактори

Ми рекомендуємо розповсюдження інформації про вплив ікодекстрину на аналізи для оцінки амілази й глюкози (з використанням глюкозодегідрогенази) серед пацієнтів, родичів, лабораторій і клінічних працівників (1C).

7. Перитонеальний діаліз (ПД) (рекомендація ПД 7.1)

Рекомендація 7.1. ПД: інкапсульований перитонеальний склероз

Рекомендація 7.1.1. ПД: інкапсульований перитонеальний склероз: діагностика

Ми рекомендуємо, щоб діагностика інкапсульованого перитонеального склерозу (ІПС) включала поєднання клінічних і рентгенологічних ознак кишкової непрохідності та інкапсуляції (1B).

serous discharge; purulent discharge always indicates infection. Swabs should be taken for culture and initial empiric therapy should be with oral antibiotics that will cover *S.aureus* and *P.aeruginosa* (1B).

Guideline 5.2.2 — PD Infectious complications: Treatment

We recommend that methicillin resistant organisms (MRSA) will require systemic treatment (e.g. vancomycin) and will need to comply with local infection control policies (1C).

Guideline 5.2.3 — PD Infectious complications: Treatment

We recommend that initial treatment regimens for peritonitis should include cover for bacterial Gram positive and Gram negative organisms including *Pseudomonas* species until result of culture and antibiotic sensitivities are obtained. (1C).

6. Peritoneal Dialysis (PD) (Guidelines PD 6.1–6.4)

Guideline 6.1 — PD: Metabolic Factors

We recommend that standard strategies to optimise diabetic control should be used; these should be complemented by dialysis prescription regimens that minimise glucose, including glucose free-solutions (icodextrin and amino-acids), where possible (1B).

Guideline 6.2 — PD: Metabolic Factors

We recommend that plasma bicarbonate should be maintained within the normal range. This can be achieved in the vast majority of patients by adjusting the dialysis dose and/or dialysate buffer concentration (1B).

Guideline 6.3 — PD: Metabolic Factors

We suggest that central obesity can worsen or develop in some PD patients. The risk of this problem, and associated metabolic complications, notably increased atherogenicity of lipid profiles and insulin resistance, can be reduced by avoiding excessive glucose prescription and using icodextrin (2C).

Guideline 6.4 — PD: Metabolic Factors

We recommend that awareness of the effects of icodextrin on assays for estimation of amylase and glucose (using glucose dehydrogenase) should be disseminated to patients, relatives, laboratory and clinical staff (1C).

7. Peritoneal Dialysis (PD) (Guidelines PD 7.1)

Guideline 7.1 — PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis

Guideline 7.1.1 — PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis: Diagnosis

We recommend that the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) requires the presence of a combination of clinical and radiological features of intestinal obstruction and encapsulation (1B).

Рекомендація 7.1.2. ПД: інкапсульований перитонеальний склероз: діагностика

Ми рекомендуємо використовувати рентгенологічну методику для діагностики ІПС (КТ-сканування) (1В).

Рекомендація 7.1.3. ПД: інкапсульований перитонеальний склероз: діагностика

Ми рекомендуємо, щоб методи радіологічного й біохімічного скринінгу НЕ вважалися достатньо чутливими й специфічними в клініці для виявлення раннього або неминучого розвитку ІПС у безсимптомних пацієнтів на ПД (1С).

Рекомендація 7.2. ПД інкапсульований перитонеальний склероз

Рекомендація 7.2.1. ПД: інкапсульований перитонеальний склероз: управління

Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з підозрою на ІПС були направлені або задалегідь направлені в підрозділи, які мають досвід хірургічного лікування ІПС. Хірургічне втручання повинно проводитись командою експертів з ІПС (1В).

Рекомендація 7.2.2. ПД: інкапсульований перитонеальний склероз: управління

Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з ІПС мали своєчасне направлення до дієтолога та моніторинг харчового статусу, підтримку харчування шляхом перорального ентерального втручання або часті необхідні парентеральні добавки (1С).

Рекомендація 7.2.3 ПД: інкапсульований перитонеальний склероз: управління

Ми вважаємо, що немає чітких доказів для підтримки рекомендації щодо використання будь-якої медикаментозної терапії для лікування ІПС. Кортикостероїди, імуносупресанти й тамоксифен використовувались у практиці, і вони можуть бути випробувані на розсуд лікаря (2С).

Рекомендація 7.2.4. ПД: інкапсульований перитонеальний склероз: управління

Ми пропонуємо зазвичай припинення ПД після діагностики ІПС із переходом на гемодіаліз.

Однак це повинно бути особистим рішенням пацієнта з урахуванням його побажань, очікувань щодо якості й тривалості життя (2С).

Рекомендація 7.3. ПД: інкапсульований перитонеальний склероз

Рекомендація 7.3 1. ПД: інкапсульований перитонеальний склероз: тривалість терапії на ПД

Ми рекомендуємо не встановлювати оптимальної тривалості перитонеального діалізу або показань для рутинної зміни методів вибору. Рішення щодо тривалості терапії повинні бути адаптовані до індивідуального пацієнта з урахуванням клінічних і соціальних чинників і побажань пацієнта, а також повинні відповідати принципам, викладеним у рекомендаціях ISPD «Тривалість перитонеального діалізу та положення щодо інкапсульованого перитонеального склерозу» (1С). ■

Guideline 7.1.2 — PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis: Diagnosis

We recommend that the radiological technique of choice for the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) is CT scanning (1B).

Guideline 7.1.3 — PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis: Diagnosis

We recommend that radiological and biochemical screening methods are NOT of sufficient sensitivity and specificity to be used clinically to identify early or imminent development of EPS in asymptomatic PD patients (1C).

Guideline 7.2 — PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis

Guideline 7.2.1 — PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis: Management

We recommend that patients with suspected encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) should be referred or discussed early with units who have expertise in EPS surgery. Surgery should be performed by teams experienced in EPS surgery (1B).

Guideline 7.2.2 — PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis: Management

We recommend that patients with EPS should have early dietetic referral and monitoring of nutritional status, with nutritional support by oral enteral, or often parenteral supplementation usually required (1C).

Guideline 7.2.3 — PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis: Management

We suggest that there is no clear evidence to support a recommendation for the use of any medical therapy for treating EPS. Corticosteroids, immunosuppressants and tamoxifen have been used, and may be tried at the physician's discretion (2C).

Guideline 7.2.4 — PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis: Management

We suggest that PD should usually be discontinued after diagnosis of EPS with transfer to haemodialysis.

However, this should be an individual patient decision considering, patient wishes, life expectancy and quality of life (2C).

Guideline 7.3 — PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis

Guideline 7.3 1— PD: Encapsulating Peritoneal Sclerosis: Duration of PD therapy

We recommend that there is no optimal duration of peritoneal dialysis or indication for routine elective modality switching. Decisions regarding the duration of therapy should be tailored to the individual patient, taking into account clinical and social factors and patient wishes, and should follow the principles outlined in the ISPD Length of Time on Peritoneal Dialysis and Encapsulating Peritoneal Sclerosis Position Paper (1C). ■

**Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова, проф. Д.Д. Іванов
Редакція: акад. НАМНУ, член-кор. НАНУ проф. Л.А. Пиріг ■**

Король П.О.^{1,2}, Ткаченко М.М.¹

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

²Київська міська клінічна лікарня № 12, м. Київ, Україна

Сучасні напрямки радіонуклідної діагностики хворих на рак передміхурової залози

Резюме. В огляді літератури розглянуто ключові питання історії розвитку та клінічного застосування сучасних методів радіонуклідної діагностики у хворих на рак передміхурової залози (РПЗ). Алгоритм прийняття діагностичного рішення у хворих на РПЗ враховує мультидисциплінарний підхід до кожного етапу даного процесу — від встановлення первинного діагнозу, стадіювання, рестадіювання до призначення лікувальних процедур. У цьому контексті ядерна медицина відіграє ключову роль при визначенні активності захворювання, що характеризує пухлину з функціональної точки зору у хворих на рецидив РПЗ і підвищенням рівня простат-специфічного антигена. Проте необхідні подальші дослідження з метою безпосереднього порівняння нових радіоактивних лігандів в однакових клінічних умовах і в більш численних діагностичних групах, що сприятиме вирішенню питань пошуку найбільш чутливих маркерів РПЗ та умов їх кращого застосування.

Ключові слова: рак передміхурової залози; простат-специфічний антиген; радіонуклідна діагностика; огляд

Вступ

Захворюваність на рак передміхурової залози (РПЗ) сьогодні в Європі становить близько 11 % усіх злоякісних новоутворень і нараховує до 2,6 мільйона нових випадків на рік. Незважаючи на повне усвідомлення причин РПЗ, слід зазначити існуючу взаємодію низки первинних чинників ризику у пухлинному генезі: похилий вік, індивідуальна генетична схильність, що сприяє взаємодії з факторами навколишнього середовища, такими як інфекційно-запальні захворювання, дієта та індекс маси тіла [2]. Інший ключовий параметр, який слід брати до уваги в контексті діагностичного спостереження за такими хворими, — це сироватковий рівень простат-специфічного антигена (ПСА) — глікопротеїну, що виробляється клітинами передміхурової залози та збільшується в плазмі крові в разі ушкодження залозистого епітелію при доброякісній гіпертрофії передміхурової залози, простатиті або РПЗ. На сучасному етапі єдиним тестом, що вирогідно підтверджує діагноз РПЗ, є біопсія — видалення невеликих зразків тканин для мікроскопічного дослідження та

градаційна оцінка за шкалою Глісона. В деяких випадках РПЗ обумовлений повільним темпом пухлинного росту, отже, є необхідність у проведенні менш інвазивного тестування перед здійсненням біопсії, яка повинна бути обмеженою лише пацієнтами з високою ймовірністю раку. У цьому контексті, незважаючи на неможливість уникнення від біопсії, що є обов'язковим кроком перед операційним втручанням, інструментальна візуалізація відіграє вирішальну роль в алгоритмі діагностичного ведення пацієнтів із РПЗ [23]. Нині на дотерапевтичному етапі у хворих на РПЗ застосовують трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД), що забезпечує візуалізацію в режимі реального часу обсягу ураження передміхурової залози, а також відмінності між периферійною та перехідною зонами. Мультипараметрична магнітно-резонансна томографія (мпМРТ) є найбільш точною, неінвазивною, морфологічною методикою діагностичної візуалізації РПЗ [32]. T2 зважене (T2W) та дифузійне зважене зображення (DWI) забезпечують найкращі можливості для мпМРТ. T2W дає високу

роздільну здатність у диференціальній діагностиці анатомічних деталей органа, в той час як DWI засноване на броунівському русі вільної води в межах тканини залози та визначає обмеження в русі води через збільшення щільності тканин при злоякісних захворюваннях порівняно з нормальною тканиною [42]. Передтерапевтичне діагностичне дослідження повинне включати також здійснення остеосцинтиграфії (ОСГ), яка є високочутливим методом виявлення кісткових метастазів при РПЗ, незважаючи при цьому на доволі низьку специфічність. Значно кращі результати можна отримати при виконанні ОСГ на однофотонному емісійному комп'ютерному томографі (ОФЕКТ) завдяки підвищенню діагностичної точності зображення [15]. Незважаючи на те, що базовими методами візуалізації при РПЗ залишаються ТРУЗД і мпМРТ, за допомогою даних методик не вдається виявити ранні функціональні зміни, що відбуваються на молекулярному рівні в патологічному вогнищі [25]. В таких випадках набуває актуальності застосування позитронно-емісійної томографії/комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ) з ^{18}F фторидом натрію (^{18}F -NaF), що має більшу чутливість порівняно з ОСГ та ОФЕКТ [43].

Клінічний сценарій: діагностична візуалізація та ядерна медицина

У 2016 році Американська асоціація урології розробила оновлені рекомендації щодо РПЗ, основною метою яких було оптимізувати політику діагностичного скринінгу, спрямовану на зростання рівня раннього виявлення хворих на РПЗ і зниження показника летальності [3]. В даному сценарії роль діагностичної візуалізації за допомогою ТРУЗД як першої ланки скринінгу розглядається в контексті проведення направленої біопсії передміхурової залози. Наступною ланкою скринінгу є застосування мпМРТ, що має значно вищу діагностичну чутливість, але низьку специфічність. Разом із тим високі показники діагностичної інформативності було досягнуто за допомогою застосування асоційованих зображень мпМРТ, таких як T2W з DWI та/або H1-спектроскопією [42]. Завдяки впровадженню нових методів діагностичної візуалізації, таких як ПЕТ/КТ і ПЕТ/МРТ, вдається отримати найвищі показники діагностичної інформативності. В той час як детальну інформацію стосовно анатомо-морфологічних параметрів надає КТ або МРТ, параметри функціональних і метаболічних змін у патологічному вогнищі отримують через ПЕТ [9, 29]. Зокрема, оскільки МРТ є найбільш точним і специфічним методом морфологічної візуалізації, що забезпечує високу роздільну здатність анатомічних структур, її комбінація з ПЕТ-дослідженням вважається оптимальною комбінацією візуалізуючих методів у діагностиці РПЗ, навіть порівняно з ПЕТ/КТ [28]. Більше того, висока функціональна роль даної методики надає клініцисту важливу інформацію, яка є корисною не тільки на діагностичному, але й на

прогностичному рівні. Слід зазначити, що радіоактивні ліганди мають можливість простежити майже будь-який патофізіологічний шлях патологічного вогнища, тим самим здатні характеризувати захворювання на ранніх стадіях і прогнозувати його наслідки. Одним із радіофармпрепаратів (РФП), який широко використовуються в онкологічній практиці, є ^{18}F -фтор-дезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), що є біологічним аналогом глюкози та відіграє ключову роль у діагностиці широкого спектра новоутворень, завдяки підвищеній концентрації глюкози в злоякісних пухлинних клітинах, де є підвищений анаеробний гліколіз [22]. Однак результати ПЕТ із ^{18}F -ФДГ у хворих на РПЗ є не такими інформативними, як при інших пухлинних захворюваннях внаслідок низької активності обміну речовин у клітинах пухлин передміхурової залози. Таким чином, проведення ПЕТ із ^{18}F -ФДГ обмежується лише випадками низькодиференційованих гормоностійких пухлин передміхурової залози через збільшення поглинання пухлинними клітинами ^{18}F -ФДГ [24].

За даними літературних джерел, на сьогодні в рутинній практиці з метою стадіювання або рестадіювання пухлинного процесу, а також оцінки метастазів у кісткову тканину застосовують ОСГ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (технецієм) — метилдифосфонатом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ) або іншими радіоактивно міченими фосфонатами, які накопичуються в ділянках із підвищеною остеобластичною активністю, що спостерігається у вогнищах метастатичного ураження скелета та дозволяє їх раннє виявлення. На жаль, у вогнищах травматичного ураження скелета та патологічних осередках при дегенеративних захворюваннях суглобів також спостерігається підвищене поглинання фосфонатів, що іноді може призводити до хибно-позитивних результатів [13].

Значне покращення візуалізації може бути досягнуто за допомогою ОФЕКТ або ОФЕКТ/КТ, що дає можливість проводити диференціальну діагностику пухлинного процесу з використанням даних оцінки КТ. Альтернативне використання ПЕТ/КТ із ^{18}F -NaF, незважаючи на подальше вдосконалення показника чутливості методики, поки що не вважається методом вибору через його низьку рентабельність та підвищений ризик хибно-позитивних результатів, які обумовлені кращим просторовим розділенням, що сприяє отриманню більшої кількості концентраційних уражень. Крім того, за допомогою ОСГ і ПЕТ із ^{18}F -NaF неможливо диференціювати локальні рецидиви злоякісних пухлин або визначити залучення в онкологічний процес лімфатичних вузлів [14].

На сучасному етапі у хворих на РПЗ значної актуальності набуває діагностична візуалізація за допомогою ПЕТ/КТ із похідними холіну завдяки наявності холіну у фосфоліпідах клітинних мембран передміхурової залози, концентрація якого підвищується при злоякісному ураженні. Радіофармпрепарат ^{11}C (вуглець)-холін доступний лише в ПЕТ-

центрах, що мають у структурі власний циклотрон [4, 6, 35]. Згідно з даними літературних джерел, застосування ^{11}C -холіну потребує швидкої діагностичної візуалізації, яку необхідно проводити вже через 1 хвилину після внутрішньовенного введення РФП. Тому, незважаючи на досить ефективно виявлення місцевих рецидивів пухлинного процесу передміхурової залози за допомогою ПЕТ із ^{11}C -холіном, може діагностуватись значна кількість хибнонегативних результатів оцінки кісткових метастазів [12]. І навпаки, ПЕТ із ^{18}F -флюорохоліном (^{18}F -ФХ), який доволі швидко екскретується з сечею, має низьку діагностичну інформативність щодо виявлення місцевих рецидивів, але, з іншого боку, дозволяє ефективно диференціювати метастази в регіональні лімфатичні вузли та кістки скелета [7].

На основі емпіричних даних було запропоновано діагностичний протокол виконання ПЕТ-дослідження з РФП холіну, якій підсумовував попередній досвід дослідників [17]. Підготовка пацієнтів включала дотримання дієти з низьким вмістом холіну, принаймні за 4 години до початку обстеження. Протокол ПЕТ-дослідження починався зі сканування в динамічному режимі протягом 8 хвилин. Після внутрішньовенного введення РФП здійснювали дослідження в ранній статичній фазі, упродовж максимум двох хвилин після введення радіологічного індикатора (щоб уникнути перешкод візуалізації від фізіологічного захоплення РФП сечовим міхуром). На наступному етапі виконували ПЕТ-сканування у відстроченій фазі, через 2 години після введення РФП, з метою візуалізації метастазів у кістки скелета.

Нові напрямки діагностики РПЗ: ПЕТ/КТ-сканування з ^{68}Ga -ПСМА (простат-специфічний мембранний антиген)

Незважаючи на те, що ПЕТ-дослідження з РФП на основі холіну сьогодні є радіонуклідним методом вибору при обстеженні пацієнтів із РПЗ, вони показали в деяких дослідженнях низьку надійність, що заохочувало дослідників на випробування нових діагностичних радіоактивних сполук. Ідеться про те, що радіоактивні ліганди на основі холіну не є специфічними пухлинними індикаторами РПЗ і мають обмежену діагностичну цінність при встановленні первинного діагнозу [10, 11, 30, 36].

ПСМА — це трансмембранний білок, фізіологічно виражений на клітинній поверхні здорової передміхурової залози та інших тканин, таких як слинні залози та нирки, концентрація якого приблизно в тисячу разів збільшується при РПЗ [21]. Із патофізіологічної точки зору ПСМА функціонує як гідролаза фолієвої кислоти, таким чином він є залученим до пухлинного росту при РПЗ через збільшення рівня фолатів [43]. Слід зазначити, що збільшення концентрації ПСМА було знайдено в периферичній стромальній тканині солідних пухлин, що свідчить

про можливу його участь у процесах неоангіогенезу завдяки своєму вибірково визначенню. У пацієнтів із РПЗ і метастазами РПЗ у лімфатичні вузли даний аспект ПСМА можна використовувати як мішень для діагностичної візуалізації та застосовувати з терапевтичною метою, особливо в тих випадках, коли похідні холіну виявили низьку чутливість і специфічність у пацієнтів із РПЗ. Дослідження з ПСМА-лігандами набувають актуальності у хворих із низьким рівнем ПСА (нижче 1 нг/мл), у випадках біохімічного рецидиву РПЗ або при високих кількісних показниках, згідно з оцінкою за шкалою Глісона, коли експресія ПСМА зазвичай вища [8] (рис. 1).

Першим специфічним ПСМА-лігандом був ^{111}In -капромаб пендетид (Prostascint®), ^{111}In (індій), мічений анти-ПСМА антитілом, застосування якого було досить обмеженим через його зв'язування з внутрішньоклітинним доменом ПСМА [41]. Даний аспект передбачав, що поглинання ліганду можливе лише після інтерналізації або в клітинах із порушеними мембранами [31, 35]. У подальшому кілька ПСМА-орієнтованих ПЕТ-маркерів було розроблено в різних дослідницьких групах, що показували багатообіцяючі результати для точного встановлення первинного РПЗ і діагностики біохімічного рецидиву РПЗ, навіть у випадку незначного підвищення ПСА.

У країнах Європи більш широкого застосування з діагностичною та терапевтичною метою набули радіонукліди ^{68}Ga (галій), мічені лігандами ПСМА.

Ліганд ПСМА-11 має низьку перевагу перед Prostascint®, оскільки характеризується високою спорідненістю до зв'язування з ^{68}Ga [26, 35]. Маркування ліганду радіонуклідом ^{68}Ga — легкодоступна й економічно ефективна процедура, що забезпечує зменшення неспецифічного зв'язування, значно підвищує специфічну інтерналізацію [19]. Крім того, ^{68}Ga -ПСМА-11 має добрі кінетичні властивості, швидко елімінацію з крові та паренхіматозних органів, низьке накопичення в печінці та високу питому концентрацію ПСМА в пухлині [47] (рис. 2).

Останніми роками результати аналізу діагностичної інформативності досліджень ПЕТ/КТ із ^{68}Ga -ПСМА-11 перевищили відповідні показники візуалізації з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ у контексті оцінки метастазів РПЗ у регіональні лімфатичні вузли [49]. Ці дані підтвердили високий потенціал ^{68}Ga -ПСМА-11 та його клінічну корисність при виявленні рецидивів РПЗ у хворих із незначним підвищенням ПСА (рис. 2), у той час як дослідження з ^{11}C -холіном, незважаючи на широке використання, продемонстрували низькі показники чутливості. Нещодавно було доведено інший підхід використання модифікованого ліганду ПСМА-617, маркованого ^{68}Ga [46]. У порівнянні з ПСМА-11 ліганд ПСМА-617 також дозволяє встановлювати стійкі зв'язки з терапевтичними радіонуклідами, наприклад з ^{177}Lu (лютецієм), що має значний потенціал у контексті діагностично-лікувального підходу у хворих на РПЗ [1, 5].

Інші дослідники ретроспективно оцінювали реакцію пухлинної тканини, побічні ефекти та показник виживання в групі хворих ($n = 28$) із метастатичними кастраційно-стійкими формами РПЗ у відповідь на радіолігандну терапію ^{177}Lu -ПСМА-617. Результати показали добру переносимість лікування при зниженні рівня ПСА у 75 % пацієнтів після двох циклів терапії [37].

Дослідники з Інституту Пола Шеррера запропонували у доклінічному обстеженні клітинних ліній РПЗ, для радіологічної діагностики, застосування ^{44}Sc (скандію)-ПСМА-617 у комплексуванні з ^{177}Lu -ПСМА-617 при порівнянні з тандемом ^{68}Ga -ПСМА-11 і ^{68}Ga -ПСМА-617. ^{44}Sc може бути вироблений із високою радіонуклідною частотою (> 99 %) і при високій активності (> 2 ГБк) за допомогою ядерної позитронно-нейтронної реакції в невеликих циклотронах, вже доступних у світових ПЕТ-центрах. Також ^{44}Sc порівняно з ^{68}Ga має в чотири рази довший період напіврозпаду (3,97 год проти 68 хв), що забезпечує сателітну доставку ^{44}Sc до ПЕТ-центрів, які не мають циклотронів [3]. У цьому дослідженні автори продемонстрували практично однаковий розподіл радіоіндикаторів ^{44}Sc -ПСМА-617 і ^{177}Lu -ПСМА-617 у період візуалізації у порівнянні з ^{68}Ga -ПСМА-11. Зокрема, в цьому і є основна перевага ^{44}Sc , а також аналогічна з ^{177}Lu фармакокінетика ліганду, що дає можливість робити точний прогноз його розподілу в тканинах на основі результатів ПЕТ-зображень із ^{44}Sc -ПСМА-617 [45].

Слід зазначити, що багатообіцяюча роль ПСМА-радіокерованої хірургії все ще до кінця не вивчена і потребує більшої кількості клінічних досліджень і

багатострокових спостережень [33, 34, 38]. На жаль, томографічні апарати ПЕТ/КТ не завжди доступні як звичайні скінтиграфічні системи, що є перешкодою для рутинної візуалізації з ПСМА-лігандом [7, 20, 40]. У цьому сенсі інша група дослідників оцінила діагностичну роль ОФЕКТ/КТ-візуалізації для клінічних закладів, що не мають у своїй структурі ПЕТ-систем [16, 27, 39, 44]. Автори проаналізували результати 50 пацієнтів із клінічним діагнозом біохімічного рецидиву РПЗ, яким у 30-денний період було виконано ОФЕКТ/КТ та ОСГ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$, а також МРТ. ОФЕКТ/КТ із ПСМА показала кращу діагностичну інформативність у контексті виявлення метастазів РПЗ у регіональні лімфатичні вузли та кістки скелета при порівнянні з ОСГ (50,0 і 42,0 %) відповідно та з МРТ (24,0 і 20,0 %) відповідно. Також ОФЕКТ/КТ із ПСМА забезпечує більш високу частоту виявлення вказаних метастазів при рівні ПСА ≤ 1 нг/мл.

Отже, в даному дослідженні ОФЕКТ/КТ із ПСМА змінили діагностично-терапевтичний підхід у 31 хворого на РПЗ (62 % випадків), що сприяє покращенню клінічних результатів [44]. Проте для підтвердження даного тезису необхідне подальше додаткове вивчення перспективних маркерів ОФЕКТ з метою раннього виявлення локально-рецидивуючих форм та метастатичного поширення РПЗ.

Перспективи подальших досліджень

Рецептор бомбезину/рецептор пептиду гастрину (РПГ) також являє собою перспективний сегмент діагностично-лікувального підходу у хворих на РПЗ із застосуванням β^+ - та β^- -випромінювачів.

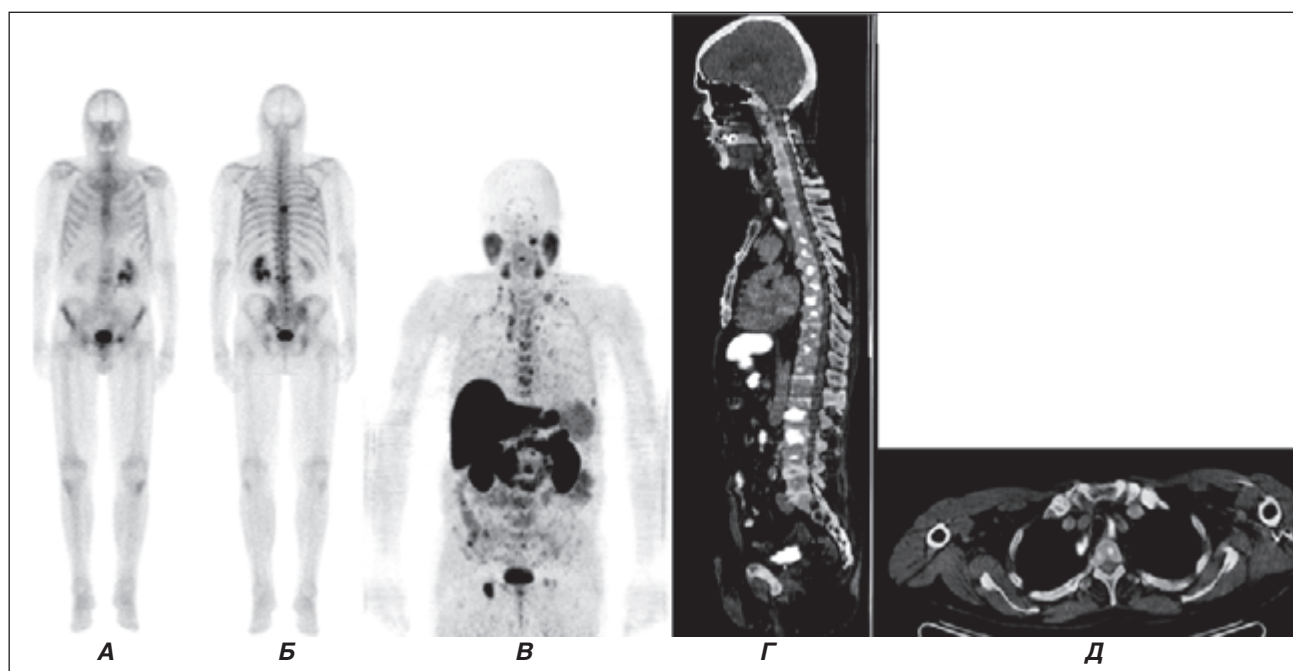


Рисунок 1. Пацієнт М., 72 р. Діагноз: рак передміхурової залози. Метастази в хребет, Т, N, M₁. Остеосцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ у передній (А) та задній (Б) проєкціях. ПЕТ/КТ-сканування з ^{68}Ga -ПСМА у передній (В), боковій (Г) та аксіальній (Д) проєкціях

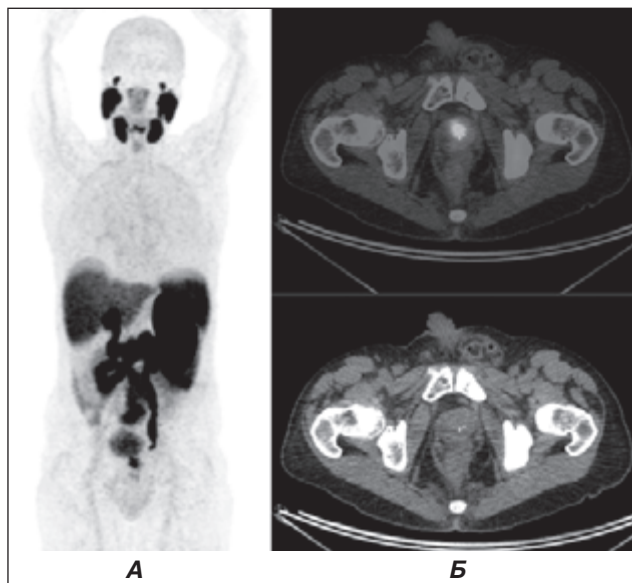


Рисунок 2. Пацієнт Р., 68 р. **Діагноз:** рак передміхурової залози, $T_3N_0M_0$. ПЕТ/КТ-дослідження з ^{68}Ga -ПСМА-11 у передній прямій (А) та аксіальних (Б) проекціях. Вогнище гіперфіксації ^{68}Ga -ПСМА-11 у пухлинній тканині передміхурової залози

Застосування *ex vivo* досліджень продемонстрували надмірну експресію РПГ при низці злоякісних пухлин, зокрема при РПЗ і нейроендокринних пухлинах в 63–100 %, що є перспективним напрямком для діагностично-лікувального застосування в даному сегменті.

Інші дослідники оцінили 7 пацієнтів із діагностованим біохімічним рецидивом РПЗ, яким було здійснено ПЕТ-сканування з ^{68}Ga -ПСМА-11 та ПЕТ/МРТ з ^{68}Ga -ДОТА (тетраазаціклододекан-тетраоцтовою кислотою). Мета їхнього дослідження полягала в безпосередньому порівнянні розподілу в органах і системах обох лігандів. ^{68}Ga -ПСМА-11 показав високе накопичення в тонкому кишечнику, нирках і сечовому міхурі, в той час як ^{68}Ga -ДОТА — високий рівень накопичення в підшлунковій залозі та сечовому міхурі. Було визначено, що ^{68}Ga -ДОТА може бути більш корисним для виявлення абдомінальних і тазових пухлинних вогнищ, у той час як поглинання в кишечнику може маскувати невеликі за розміром вогнищеві ураження.

Висновки

Алгоритм прийняття діагностичного рішення у хворих на РПЗ враховує мультидисциплінарний підхід до кожного етапу даного процесу — від встановлення первинного діагнозу, стадіювання, рестадіювання до призначення лікувальних процедур. У цьому контексті ядерна медицина відіграє ключову роль при визначенні активності захворювання, що характеризує пухлину з функціональної точки зору у хворих на рецидив РПЗ і підвищенням рівня ПСА [48]. Похідні холіну, зокрема 18F-ФХ, на сучасному етапі є найбільш часто використовуваними марке-

рами у хворих на РПЗ, проте їх діагностичне значення знижується у випадку біохімічного рецидиву РПЗ і незначного підвищення рівня ПСА, коли застосування 18F-ФХ виявилось не таким успішним. У цьому сенсі на сучасному етапі ліганди ПСМА є найбільш іноваційними сполуками для діагностики та терапії хворих на РПЗ, а також ранньої оцінки метастазів у регіональні лімфатичні вузли та кістки скелета, навіть у пацієнтів із незначним підвищенням рівня ПСА та високим балом за шкалою Глісона. Проте необхідні подальші дослідження з метою безпосереднього порівняння нових лігандів у однакових клінічних умовах та в більш численних діагностичних групах, що сприятиме вирішенню питань щодо пошуку найбільш чутливого маркера та умов його кращого використання. На сучасному етапі численні дослідження з ПСМА-лігандами тривають і, напевне, в майбутньому визначать та стандартизують оптимальний діагностично-лікувальний алгоритм у пацієнтів із РПЗ при будь-яких клінічних сценаріях.

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

Рецензент: д.м.н. В.Ю. Кундин.

Список літератури

1. Ahmadzadehfar H., Rahbar K., Kürpig S. et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with ^{77}Lu -DK-FZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: A two-centre study // *EJNMMI Res.* 2015; 5: 1.
2. Attard G., Parker C., Eeles R.A. Prostate cancer // *Lancet.* 2016; 387: 70–82.
3. Baum R.P., Kulkarni H.R., Schuchardt C. et al. Lutetium-177 PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy // *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 1006–13.
4. Beheshti M., Haim S., Zakavi R. et al. Impact of 18F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: Influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics // *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 833–40.
5. Benešová M., Schäfer M., Bauder-Wüst U. et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2015; 56: 914–20.
6. Calabria F., Gallo G., Schillaci O. et al. Bio-distribution, imaging protocols and diagnostic accuracy of PET with tracers of lipogenesis in imaging prostate cancer: A comparison between 11C-choline, 18F-Fluoroethylcholine and 18F-methylcholine // *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21: 4738–47.
7. Calabria F., Gangemi V., Gullà D. et al. ^{64}Cu -PSMA uptake in meningioma: A potential pitfall of a promising radiotracer // *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol.* 2017; 36: 335–6.
8. Chakraborty P.S., Kumar R., Tripathi M. et al. Detection of brain metastasis with ^{68}Ga -labeled PSMA ligand PET/CT: A novel radiotracer for imaging of prostate carcinoma // *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40: 328–9.
9. Cho S.Y., Szabo Z. Molecular imaging of urogenital diseases // *Semin. Nucl. Med.* 2014; 44: 93–109.

10. Chondrogiannis S., Marzola M.C., Ferretti A. et al. Is the detection rate of 18F-choline PET/CT influenced by androgen-deprivation therapy? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 41: 1293-300.
11. Chondrogiannis S., Marzola M.C., Grassetto G. et al. New acquisition protocol of 18F-choline PET/CT in prostate cancer patients: Review of the literature about methodology and proposal of standardization // *Biomed Res. Int.* 2014; 2014: 215650-2. doi: 10.1155/2014/215650.
12. Cuccurullo V., Di Stasio G.D., Evangelista L. et al. Biochemical and pathophysiological premises to positron emission tomography with choline radiotracers // *J. Cell. Physiol.* 2017; 232: 270-5.
13. Cuccurullo V., Cascini G., Rossi A. et al. Pathophysiological premises to radiotracers for bone metastases // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011; 55: 353-73.
14. Cuccurullo V., Di Stasio G.D., Mansi L. Nuclear medicine in prostate cancer: a new era for radiotracers // *World J. of Nucl. Med.* 2018; 17(2): 70-8.
15. De Marzo A.M., Nelson W.G., Isaacs W.B. et al. Pathological and molecular aspects of prostate cancer // *Lancet.* 2003; 361: 955-64.
16. Demirkol M.O., Acar Ö., Uçar B. et al. Prostate-specific membrane antigen-based imaging in prostate cancer: Impact on clinical decision making process // *Prostate.* 2015; 75: 748-57.
17. Evangelista L., Cervino A.R., Guttilla A. et al. 18F-fluoromethylcholine or 18F-fluoroethylcholine pet for prostate cancer imaging: Which is better? A literature revision // *Nucl. Med. Biol.* 2015; 42: 340-8.
18. Fandella A., Scattoni V., Galosi A. et al. Italian prostate biopsies group: 2016 updated guidelines insights // *Anticancer. Res.* 2017; 37: 413-24.
19. Giesel F.L., Sterzing F., Schlemmer H.P. et al. Intra-individual comparison of (68)Ga-PSMA-11-PET/CT and multiparametric MR for imaging of primary prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016; 43: 1400-6.
20. Grubmüller B., Baum R.P., Capasso E. et al. 64Cu-PSMA-617 PET/CT imaging of prostate adenocarcinoma: First in-human studies // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2016; 31: 277-86.
21. Haffner M.C., Laimer J., Chaux A. et al. High expression of prostate-specific membrane antigen in the tumor-associated neovasculature is associated with worse prognosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity // *Mod. Pathol.* 2012; 25: 1079-85.
22. Hoiland-Carlsen P.F., Poulsen M.H., Petersen H. et al. FDG in urologic malignancies // *PET Clin.* 2014; 9: 457-68.
23. Hövels A.M., Heesakkers R.A., Adang E.M. et al., Hoo-geveen Y.L. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: A meta-analysis // *Clin. Radiol.* 2008; 63: 387-95.
24. Jadvar H. Is there use for FDG-PET in prostate cancer? // *Semin. Nucl. Med.* 2016; 46: 502-6.
25. Karanika S., Karantanos T., Li L. et al. DNA damage response and prostate cancer: Defects, regulation and therapeutic implications // *Oncogene.* 2015; 34: 2815-22.
26. Kitson S.L., Cuccurullo V., Moody T.S. et al. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer // *Curr. Radiopharm.* 2013; 6: 57-71.
27. Kratochwil C., Giesel F.L., Stefanova M. et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with Lu-177 labeled PSMA-617 // *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 1170-6.
28. Lindenberg L., Ahlman M., Turkbey B. et al. Advancement of MR and PET/MR in prostate cancer // *Semin. Nucl. Med.* 2016; 46: 536-43.
29. Mansi L., Ciarmiello A., Cuccurullo V. PET/MRI and the revolution of the third eye // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39: 1519-24.
30. Mansi L., Cuccurullo V., Evangelista L. Is radiocholine PET/CT already clinically useful in patients with prostate cancer? // *J. Nucl. Med.* 2014; 55: 1401-3.
31. Manyak M.J. Indium-111 capromab pendetide in the management of recurrent prostate cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2008; 8: 175-81.
32. Maurer M.H., Härmä K.H., Thoeny H. Diffusion-weighted genitourinary imaging // *Radiol. Clin. North Am.* 2017; 55: 393-411.
33. Maurer T., Schwamborn K., Schottelius M. et al. PSMA theranostics using PET and subsequent radioguided surgery in recurrent prostate cancer // *Clin. Genitourin. Cancer.* 2016; 14: e549-52.
34. Maurer T., Weirich G., Schottelius M. et al. Prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery for metastatic lymph nodes in prostate cancer // *Eur. Urol.* 2015; 68: 530-4.
35. Mease R.C. Radionuclide based imaging of prostate cancer // *Curr. Top. Med. Chem.* 2010; 10: 1600-16.
36. Mertens K., Slaets D., Lambert B. et al. PET with (18) F-labelled choline-based tracers for tumour imaging: A review of the literature // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 37: 2188-93.
37. Rahbar K., Schmidt M., Heinzel A. et al. Response and tolerability of a single dose of 177Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A multicenter retrospective analysis // *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 1334-8.
38. Robu S., Schottelius M., Eiber M. et al. Preclinical Evaluation and First Patient Application of 99mTc-PSMA-I&S for SPECT Imaging and Radioguided Surgery in Prostate Cancer // *J. Nucl. Med.* 2017; 58: 235-242.
39. Rowe S.P., Gorin M.A., Allaf M.E. et al. PET imaging of prostate-specific membrane antigen in prostate cancer: Current state of the art and future challenges // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016; 19: 223-30.
40. Rowe S.P., Macura K.J., Ciarallo A. et al. Comparison of prostate-specific membrane antigen-based 18F-DCFBC PET/CT to conventional imaging modalities for detection of hormone-naive and castration-resistant metastatic prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 46-53.
41. Santoni M., Scarpelli M., Mazzucchelli R. et al. Targeting prostate-specific membrane antigen for personalized therapies in prostate cancer: Morphologic and molecular backgrounds and future promises // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2014; 28: 555-63.
42. Shaish H., Taneja S.S., Rosenkrantz A.B. Prostate MR imaging: An update // *Radiol. Clin. North Am.* 2017; 55: 303-20.
43. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R. et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues // *Clin. Cancer Res.* 1997; 3: 81-5.
44. Su H.C., Zhu Y., Ling G.W. et al. Evaluation of 99mTc-labeled PSMA-SPECT/CT imaging in prostate cancer patients who have undergone biochemical relapse // *Asian J. Androl.* 2017; 19: 267-71.

45. Umbricht C.A., Benešová M., Schmid R.M. et al. *44Sc-PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with 177Lu-PSMA-617-preclinical investigations in comparison with 68Ga-PSMA-11 and 68Ga-PSMA-617* // *EJNMMI Res.* 2017; 7: 9.

46. Van Leeuwen P.J., Stricker P., Hruby G. et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment // *BJU Int.* 2016; 117: 732-9.

47. Von Eyben F.E., Kairemo K. Acquisition with (11) C-choline and (18)F-fluorocholine PET/CT for patients with biochemi-

cal recurrence of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis // *Ann. Nucl. Med.* 2016; 30: 385-92.

48. Yu C.Y., Desai B., Ji L. et al. Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: A critical analysis of literature // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 4: 580-601.

49. Zang S., Shao G., Cui C. et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients // *Oncotarget.* 2017; 8: 12247-58.

Отримано 24.04.2018 ■

Король П.А.^{1,2}, Ткаченко М.Н.¹

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

²Киевская городская клиническая больница № 12, г. Киев, Украина

Современные направления радионуклидной диагностики у больных раком предстательной железы

Резюме. В обзоре литературы рассмотрены ключевые вопросы истории развития и клинического применения современных методов радионуклидной диагностики у больных раком предстательной железы (РПЖ). Алгоритм принятия диагностического решения у больных РПЖ учитывает мультидисциплинарный подход для каждого этапа данного процесса — от постановки первичного диагноза, стадирования, рестадиирования до назначения лечебных процедур. В этом контексте ядерная медицина играет ключевую роль в определении активности заболевания, характеризуя опу-

холь с функциональной точки зрения у больных с рецидивом РПЖ и повышением уровня простат-специфического антигена. Однако необходимы дальнейшие исследования с целью непосредственного сравнения новых радиоактивных лигандов в одинаковых клинических условиях и в более многочисленных диагностических группах, что будет способствовать решению вопросов поиска наиболее чувствительных маркеров РПЖ и условий их лучшего применения.

Ключевые слова: рак предстательной железы; простат-специфический антиген; радионуклидная диагностика

P.O. Korol^{1,2}, M.M. Tkachenko¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv Clinical City Hospital 12, Kyiv, Ukraine

Modern directions of radionuclide diagnosis in patients with prostate cancer

Abstract. The review of the literature considers the key questions on the history of development and clinical application of modern methods for radionuclide diagnosis in patients with prostate cancer (PCa). The algorithm for making a diagnostic decision in patients with PCa takes into account the multidisciplinary approach to each stage of the process — from setting the primary diagnosis, staging, restaging to prescribing treatment procedures. In this context, nuclear medicine plays a key role when determining the activity of the disease characterizing the

tumor in patients with a relapse of PCa from a functional point of view, as well as increasing the level of the prostate-specific antigen. However, further studies are needed to directly compare the new radioactive ligands in the same clinical settings and in the more numerous diagnostic groups that are needed to address the issue of finding the most sensitive markers of PCa and the conditions for their better use.

Keywords: prostate cancer; prostate-specific antigen; radionuclide diagnosis; review

Мельник А.А.

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

Применение иммунобиологических лекарственных препаратов на основе моноклональных антител в нефрологической практике

Резюме. При различных заболеваниях почек успешно применяется иммунобиологическая терапия на основе моноклональных антител с различным механизмом действия. К таким лекарственным препаратам относятся: ритуксимаб (взаимодействие с рецептором CD20 и элиминирование В-клеток), экулизумаб (ингибирование расщепления C5 компонента), буросумаб (блокирование фактора роста фибробластов FGF23), адалимумаб (анти-TNF- α агент), абатацепт (блокирует костимуляцию Т-клеток путем связывания с CD80), фрезолимумаб (нейтрализация TGF- β). Эти лекарственные препараты применяются при системных заболеваниях почек, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, волчаночном нефрите, мембранозной нефропатии, трансплантации почки.

Ключевые слова: заболевания почек; моноклональные антитела; ритуксимаб; экулизумаб; буросумаб; адалимумаб; абатацепт; фрезолимумаб

Более 100 лет прошло с момента первого терапевтического использования антител для лечения дифтерии лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине Е. Behring [1]. По выражению другого лауреата Нобелевской премии, Р. Ehrlich [2], эти антитела являются так называемой магической пулей, которая избирательно поражает очаги заболевания, возникшие в организме человека. Первые моноклональные антитела (mAbs) были получены только в 1975 г. G. Kohler и С. Milstein [3], а через 10 лет FDA (U.S. Food and Drug Administration) утвердило для использования в клинической практике препарат Muromonab-CD3 [4] (мышинные антитела), являющийся иммуносупрессантом и предназначенный для снижения острого отторжения у пациентов с трансплантацией органов. Прогресс медицины в эпоху персонализированной терапии открывает новые возможности использования mAbs для лечения широкого спектра заболеваний, таких как рак, воспалительные, аутоиммунные, инфекционные, сердечно-сосудистые заболевания и др. За последние 20 лет около 50 лекарственных препаратов (ЛП) на основе моноклональных антител утверждены FDA,

более 300 ЛП находятся в стадии клинических исследований [5], рынок моноклональных антител в 2017 г. составил свыше 85 миллиардов долларов США (более половины выручки от продуктов белой инженерии).

Первоначально для лечения людей использовались мышинные антитела, однако у пациентов часто происходило образование антимишинных антител, что приводило к реакции гиперчувствительности и, как следствие, к снижению эффективности. Для уменьшения иммуногенности были разработаны химерные, гуманизированные («очеловеченные») и полностью человеческие антитела (рис. 1).

В 1997 г. ВОЗ утвердила международные непатентованные названия (International Nonproprietary Names, INNs) происхождения антител (табл. 1). Название всех ЛП на основе моноклональных антител оканчиваются на -mab.

На современном этапе медицины в связи с развитием новой фазы терапии применение моноклональных антител в лечении заболеваний находится на первом плане [6]. После того как в 2002 г. были применены для лечения первые полностью чело-

веческие моноклональные антитела (Adalimumab), индустрия производства mAb экспоненциально расширяется [7, 8].

Мышиные антитела

Использование мышиных антител, полученных по гибридомной технологии, в клинической терапии имеет свои ограничения, что связано с различиями в иммунной системе человека и грызунов. У 50 % пациентов с мышиными антителами происходило образование антимышиных антител. Они имеют короткое время полужизни, низкую эффективность и безопасность. Это приводит к неспособности выполнять эффекторные функции, за исключением некоторых особых обстоятельств [9]. Мышиные антитела проявляют умеренный эффект стимуляции цитотоксичности. Так, их действие вызывает аллергические реакции и анафилактический шок, являющиеся результатом продуцирования человеческих антител против мышиных [10–12]. Чтобы минимизировать иммуногенные эффекты мышиных mAbs в терапии у человека, иммуногенные компоненты удаляют с помощью различных подходов [13].

Химерные антитела

Химерные антитела являются особыми типами терапевтических антител, полученных комбинацией генетических ингредиентов от людей и мышей, где все константные домены обеих цепей антитела мыши заменены на константные домены иммуноглобулина человека. Они производятся путем обработки константной области человека и вариабельной области мышиных антител [14]. Эти моноклональные антитела состоят примерно из 65 % человеческих антител для минимизации риска нежелательных реакций. FDA одобрило некоторые препараты, основанные на химерных антителах, для использования в терапии и научных исследованиях. Номенклатура названия химерных mAbs заканчивается суффиксом -ximab- (Infliximab, Rituximab, Abciximab) [15].

Гуманизированные антитела

За последние несколько лет гуманизированные мышиные mAbs были одобрены в качестве терапевтических лекарственных средств [16]. Молекулы этих антител на 95 % человеческого происхождения. В гуманизированных mAbs только гипервариабельные участки, отвечающие за комплементарное взаимодействие с антигеном, имеют мышиное происхождение. Иногда они слабее связываются с антигенами, чем исходные мышиные моноклональные антитела [17]. Для увеличения аффинности связывания антиген — антитело применяют технологию *hain-shuffling*. Примером гуманизированных «очеловеченных» моноклональных антител, одобренных FDA, являются Daclizumab, Omalizumab, Alemtuzumab [18].

Полностью человеческие антитела

Производство человеческих моноклональных антител обычным гибридомным методом является относительно сложным процессом из-за стресса, связанного с поддержанием клеточной линии и гибридом человека. Это также не представляется возможным из-за иммунизации людей *in vivo* различными антигенами [19]. Однако методы для получения человеческих mAbs стали возможны благодаря экспрессии фрагментов антител или единичных клеточных вариабельных фрагментов (Fab или ScFv) у бактерий. Фрагменты антител могут отображаться нитевидными бактериофагами для скрининга библиотеки антител [20, 21]. Большинство этих препаратов были получены либо с использованием трансгенных мышей, либо методом «фагового дисплея», технология которого хорошо известна и широко применяется для производства новых, полностью человеческих моноклональных антител [22, 23]. В 2003 г. лекарственный препарат Humira® был первым ЛП для лечения ревматоидного артрита, состоящим полностью из человеческих моноклональных антител [24].

Лекарственные препараты, различающиеся по своей структуре и механизму действия на основе моноклональных антител, находят применение в нефрологической практике.

1. Rituximab (ритуксимаб)

Лекарственный препарат Rituximab (Rituxan®, MabThera®) представляет собой первое химерное моноклональное антитело против CD20, одобренное FDA в 1998 г. [25]. Первоначально этот препарат использовали для лечения рака, особенно при злокачественных новообразованиях В-клеток. Однако за последние годы применение ритуксимаба в клинической практике значительно расширилось. Теперь он используется для лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, системной красной волчанки, ANCA-ассоциированного васкулита [26, 27]. В-клетки играют важную роль в патогенезе опосредованного антителами аутоиммунного заболевания в качестве предшественников клеток, секретирующих антитела. Они продуцируют цитокины, активируют Т-клетки и могут действовать как антигенпрезентирующие клетки [28]. Рецептор CD20 обнаружен на поверхности В-клеток на стадии пре-В-клеток [29], не экспрессируется в других тканях и не появляется на В-клетках после их дифференцировки (рис. 2).

Хотя функция CD20 до конца не известна, предполагается, что он может играть роль в переносе Ca^{2+} через плазматическую мембрану, поддерживая тем самым внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , что приводит к активации В-клеток. Механизм действия ритуксимаба заключается во взаимодействии с рецептором CD20 и элиминировании В-клеток. Это реализуется за счет нескольких механизмов: комплементзависимой и антителозависимой кле-

точной цитотоксичности, а также индукции апоптоза (рис. 3).

Применение ритуксимаба при некоторых заболеваниях почек и пересадке почек представлено в табл. 2 [30].

Системная красная волчанка и волчаночный нефрит

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием аутоантител и осаждением иммунных комплексов в различных органах, что приводит к многочисленным изменениям в иммунной системе. Лечение СКВ часто представляет собой сложную задачу, так как большинство пациентов не реагируют на лечение первой линии. У них отмечается рецидив после начальной клинической ремиссии. Для этих пациентов рекомендуются препараты второй линии, включая ритуксимаб. Одним из проявлений СКВ является волчаночный нефрит (ВН).

В 2010 г. в систематическом обзоре [31] были опубликованы данные о терапевтической роли ритуксимаба у взрослых пациентов с ВН. В исследовании было включено 106 пациентов с ВН, средний возраст которых составлял 31,4 года. Биопсия почки показала тип III ВН у 15 (14 %) больных, тип IV у 57 (54 %), тип V у 11 (10 %) и смешанный мембранный ВН у 23 (22 %) пациентов. Ритуксимаб вводили по 1000 мг через 15 дней 59 пациентам (56 %), у остальных 47 пациентов (44 %) в дозе, рекомендованной для лечения лимфомы, — 375 мг/м²/неделю в течение 4 недель. Некоторые пациенты (27; 25 %) получали внутривенно метилпреднизолон в дополнение

к ритуксимабу. Полный ответ определяли как нормализацию уровней креатинина и альбумина в суточной моче меньше 0,5 г. В исследовании отмечена частичная почечная ремиссия всех параметров почки. Ответ на лечение ритуксимабом в соответствии с типом волчаночного нефрита был в 79 случаях: 8 (8 %) — тип III, 26 (67 %) — тип IV, 4 (57 %) — тип V и 18 (78 %) — со смешанным мембрано-пролиферативным ВН. Самые высокие показатели ответа наблюдались у пациентов с III и IV типами ВН, а низкие — у пациентов с V типом, особенно с ассоциированным пролиферативным поражением. Анализ исследования подтверждает возможность использования ритуксимаба при тяжелых, рефрактерных случаях волчаночного нефрита.

ANCA — васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов

ANCA-ассоциированный васкулит, связанный с поражением почек, может проявляться в виде гранулематоза с полиангиитом Вегенера, микроскопического полиангиита и почечного васкулита. Это заболевание представляет собой быстро прогрессирующий гломерулонефрит, который характеризуется острой почечной недостаточностью, гематурией и протеинурией [32]. В 2010 г. опубликованы результаты сравнительного исследования действия ритуксимаба и циклофосфамида у пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами почек [33, 34]. Целью многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования с перекрестным дизайном RAVE (ритуксимаб в/в 375 мг/м²/неделю в течение 4 недель и циклофосфамид 2 мг/кг/день) было подтверждение эффективно-

Таблица 1. Международные непатентованные названия моноклональных антител

Оригинальные антитела	INN (субкорень)	Пример
Химерные	-xi-	Rituximab, Infliximab, Abciximab, Cetuximab
Гуманизированные	-zu-	Palivizumab, Trastuzumab, Bevacizumab, Natalizumab
Человеческие	-u-	Adalimumab, Panitumab, Golimumab, Ipilimumab

Таблица 2. Применение ритуксимаба при некоторых заболеваниях почек

Системные воспалительные заболевания	Системная красная волчанка и волчаночный нефрит
	Смешанная криоглобулинемия
	Васкулит, ассоциированный с выработкой антител к цитоплазме нейтрофилов
Первичные гломерулярные заболевания	Нефропатия минимальных изменений
	Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)
	Мембранозная нефропатия
	Мембранопротроферативный гломерулонефрит
Трансплантация почки	IgA-нефропатия
	Десенсибилизация перед трансплантацией почки
	Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание

сти ритуксимаба в сравнении с циклофосфамидом. Показано, что схема на основе ритуксимаба более эффективна, чем на основе циклофосфамида. Ритуксимаб как препарат первой линии может быть предпочтителен в случае нежелательного назначения циклофосфамида (тератогенность, канцерогенность, гепатотоксичность) [35].

Смешанная криоглобулинемия

Смешанная криоглобулинемия (СК) — это системный васкулит, характеризующийся отложением иммунных комплексов в кровеносных сосудах, содержащих моноклональные антитела IgM (рев-

матоидный фактор) и поликлональные IgG. Клинические проявления могут варьировать от триады Мельтцера (астения, артралгия, пурпура) до более серьезных неврологических поражений и заболеваний почек [36]. СК часто связана с вирусом гепатита С (HCV) и может воздействовать на почки как мембрано-пролиферативный гломерулонефрит [37]. В течение последних нескольких лет были проведены исследования, в которых показана роль ритуксимаба в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом [38–40]. Результаты данных исследований показывают, что ритуксимаб следует использовать у пациентов со смешанной

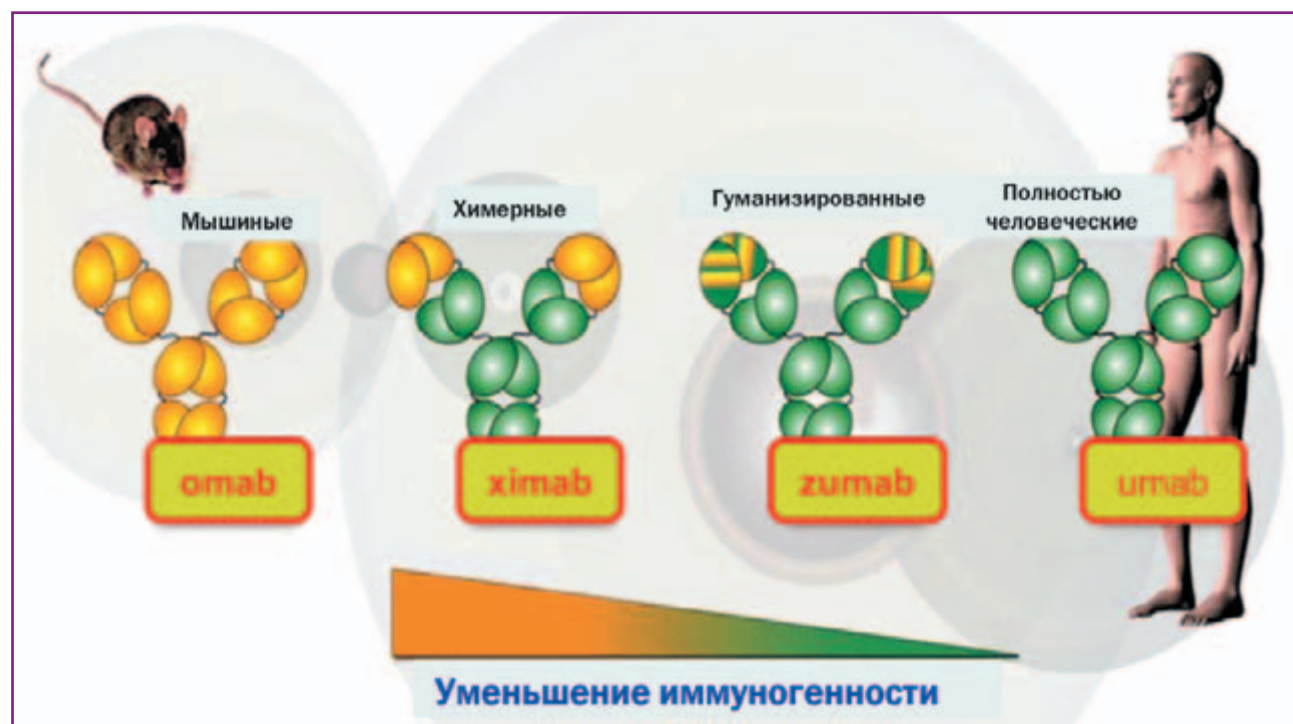


Рисунок 1. Понижение иммуногенности моноклональных антител (процент человеческих антител): мышиные (0 %), химерные (60–70 %), гуманизированные (90–95 %), человеческие (100 %)

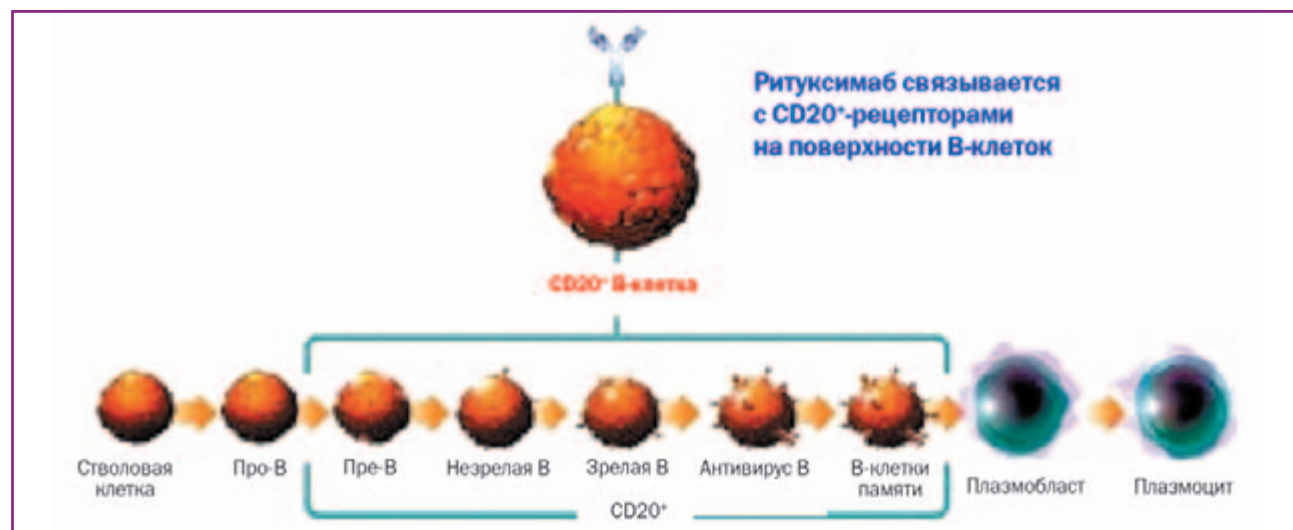


Рисунок 2. Ритуксимаб не действует на стволовые и плазматические клетки из-за отсутствия на их поверхности антигена CD20

криоглобулинемией, васкулитами, поражением кожи, периферической нейропатией и гломеруло-нефритом.

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия (МН) является ведущей причиной нефротического синдрома у взрослых. Характеризуется отложением иммунных комплексов в субэпителиальном пространстве клубочков, что приводит к утолщению их базальной

мембраны [41]. Если мембранозную нефропатию не лечить, то около 30–40 % пациентов достигают терминальной стадии хронической почечной недостаточности в течение 5–10 лет после установления диагноза [42]. Так как В-клетки играют решающую роль в патогенезе МН в связи с продуцированием аутоантител и презентирующего антигена, ритуксимаб был использован как лекарственный препарат для лечения мембранозной нефропатии. В небольших когортных исследованиях ритуксимаб-индуцированное истощение В-клеток ассоциировалось с уменьшением протеинурии и улучшением иммунопатологических изменений [43, 44].

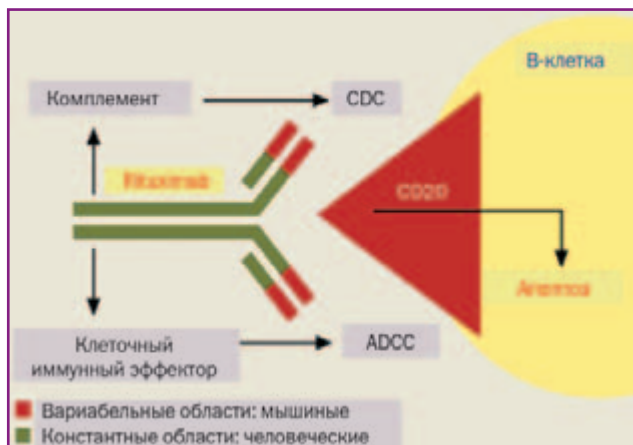


Рисунок 3. Механизм действия ритуксимаба: комплементзависимая цитотоксичность (CDC complement-dependent cytotoxicity), антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) и индукция апоптоза

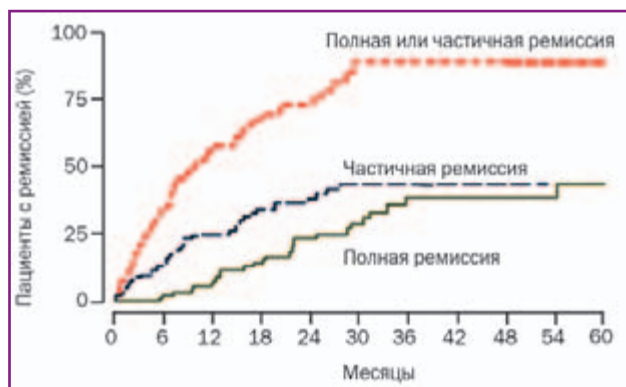


Рисунок 4. Пациенты с мембранозной нефропатией, достигшие полной или частичной ремиссии при лечении ритуксимабом (кривые Каплана — Мейера)

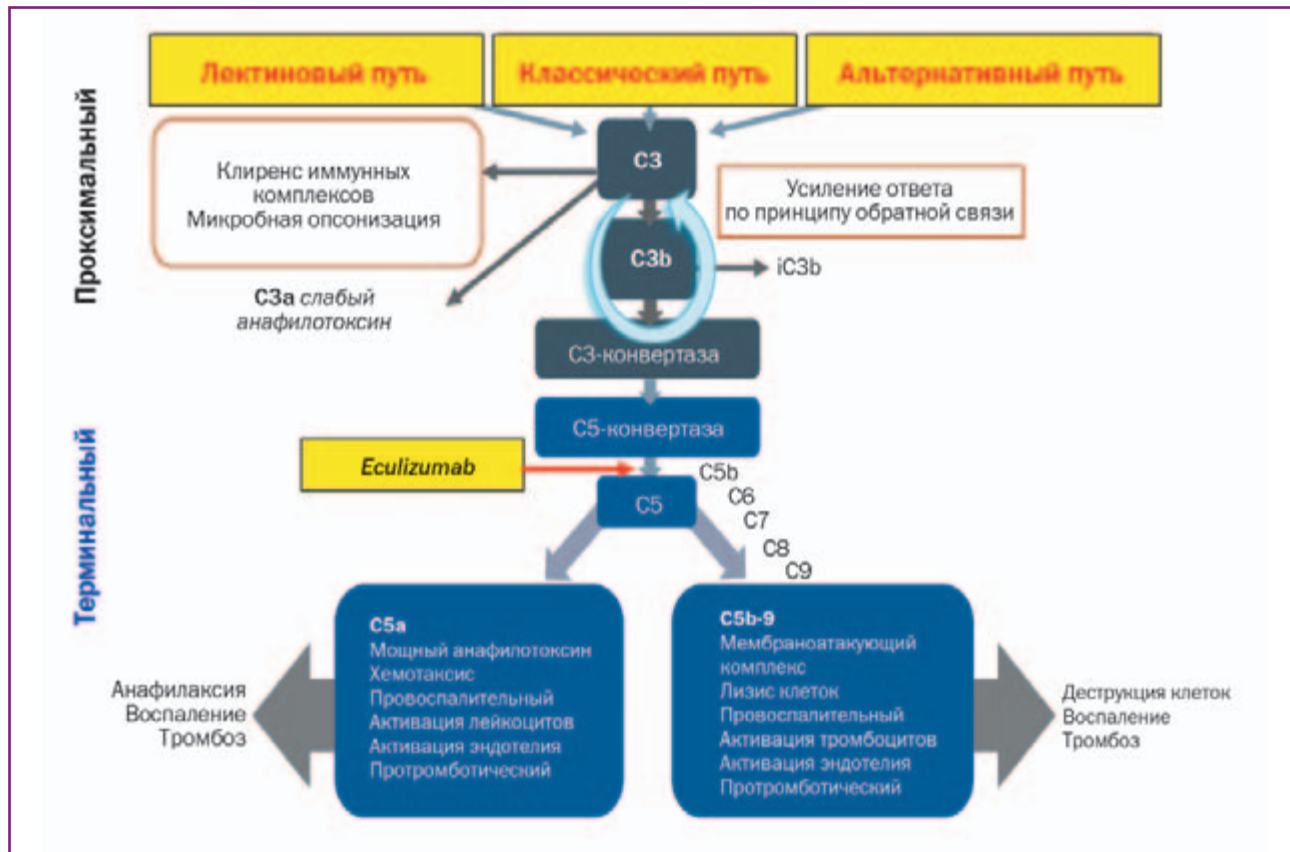


Рисунок 5. Механизм действия экулизумаба

В исследовании P. Ruggenti [45] сообщается, что из 100 пациентов с МН и нефротическим синдромом, которых лечили ритуксимабом, у 27 пациентов наблюдалась полная ремиссия (снижение экскреции белка мочи до нормальных значений). Эффект лечения зависел от времени, и все пациенты к 4 годам достигли полной или частичной ремиссии (рис. 4).

Принимая во внимание отличный профиль безопасности ритуксимаба, его следует рассматривать как лекарственное средство, способное заменить токсичные препараты первой линии при лечении МН, а также применять у тех пациентов с нефротическим синдромом, которые не реагируют на консервативное лечение.

Болезнь минимальных изменений и фокально-сегментарный гломерулосклероз

Наиболее частой причиной развития нефропатического синдрома у детей является идиопатический нефротический синдром, который преимущественно состоит из синдрома нефротических минимальных изменений (СНМИ) и фокально-сегментарного гломерулосклероза [46]. Примерно 80 % педиатрических пациентов показывают болезнь минимальных изменений по результатам биопсии почек. Большинство этих детей реагируют на лечение стероидами, поэтому биопсию почек обычно не выполняют у пациентов со стероидчувствительным нефротическим синдромом. Очень часто для этих пациентов применяют лечение ритуксимабом

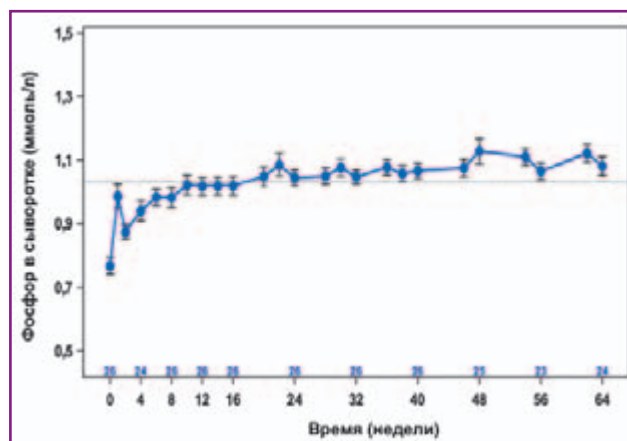


Рисунок 7. Увеличение концентрации фосфора в сыворотке с 0,77 до 1,08 ммоль/л при приеме бурсумаба

[47–49]. В 2010 г. Gulati at al. [50] опубликовал результаты многоцентрового когортного исследования о роли ритуксимаба при лечении пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС) и стероидзависимым нефротическим синдромом (СЗРС). Лечение ритуксимабом было назначено 57 пациентам (33 — с СРНС и 24 — с СЗРС), рефрактерным к стандартной терапии. После 6 месяцев терапии ритуксимабом у 9 (27,2 %) пациентов с СРНС была отмечена полная ремиссия, у 7 (21,2 %) — частичная ремиссия и 17 (51,5 %) пациентов не ответили на терапию. Среди 24 пациентов с СЗРС ремиссия была отмечена у 20 (83,3 %). Это

исследование показало, что ритуксимаб эффективен в индуцировании и поддержании ремиссии у значительной части пациентов со стероидрезистентным и стероидзависимым нефротическим синдромом.

Трансплантация почки

Трансплантация почки является выбором для пациента с терминальной стадией почечной недостаточности, поскольку она предлагает улучшение качества жизни и имеет преимущества перед традиционным диализом. При трансплантации почки ритуксимаб использовался для снижения анти-АВО или антител

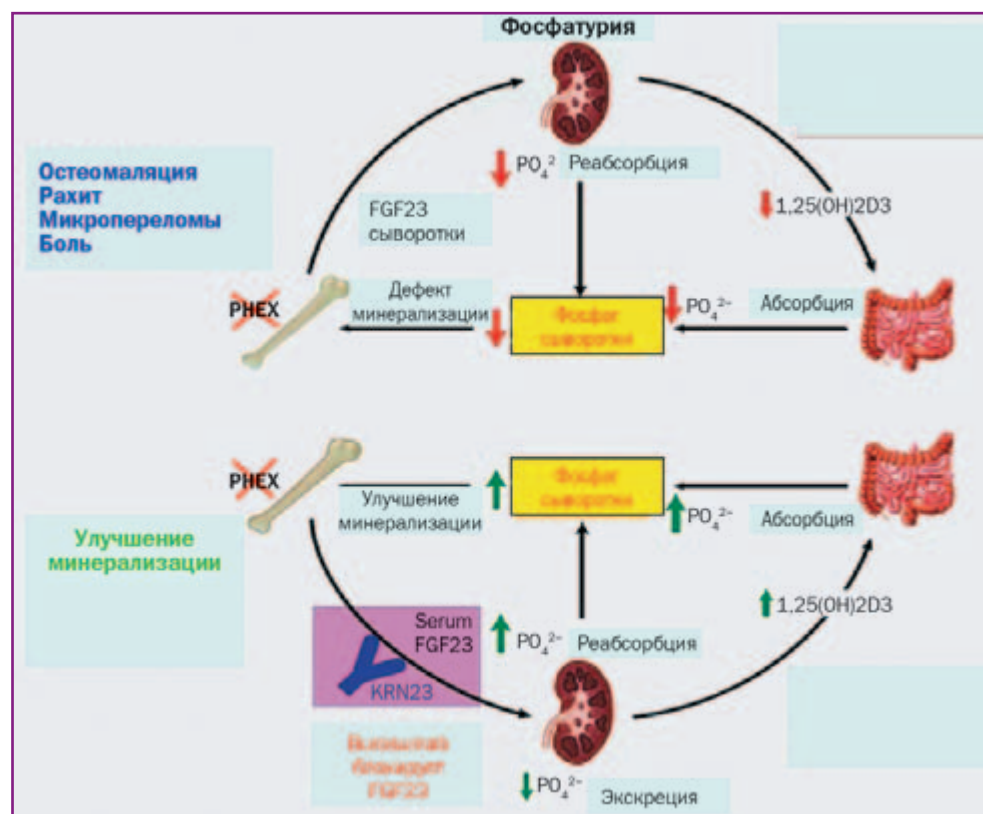


Рисунок 6. Механизм действия бурсумаба

к HLA (human leucocyte antigen — лейкоцитарный антиген человека) для лечения острого опосредованного антителами отторжения и посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания [51, 52]. Основной причиной острого опосредованного антителами отторжения у пациентов, перенесших трансплантацию почки, является присутствие естественных антигрупповых антител. Однако за последнее десятилетие появилась новая антителоредуцирующая и иммуномодуляторная терапия, которая сыграла важную роль в развитии техники десенсибилизации, используемой в модуляции анти-HLA и анти-групповых антител крови. При этом используют внутривенный иммуноглобулин (IVIg) и ритуксимаб для истощения В-клеток, что помогает преодолеть иммунологические барьеры и сделать трансплантацию успешной [53–56].

2. Eculizumab (экулизумаб)

Eculizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals Inc., Cheshire, Connecticut, USA) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, одобрен FDA в сентябре 2011 г. для лечения атипичного гемолитического уремического синдрома [57]. Моноклональными антителами является иммуноглобулин Ig2/4 каппа, состоящий из константных областей человека и мышиных областей, определяющих комплементарность. Экулизумаб имеет молекулярный вес ~ 140 кДа и состоит из 2 тяжелых цепей (448 аминокислот) и 2 легких цепей (214 аминокислот). Механизм действия экулизумаба состоит в ингибировании расщепления C5 до C5a и C5b, предотвращая, таким образом, образование комплекса терминального компонента C5b-9, что приводит к блокированию комплементзависимого клеточного лизиса [58] (рис. 5).

Экулизумаб в лечении атипичного уремического синдрома и трансплантации почки

Гемолитический уремический синдром (ГУС) является одной из тромботических микроангиопатий. Формирование тромбов в артериолах и капиллярах дает классическую триаду симптомов ГУС: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность. У детей ГУС часто связан с продромальной инфекцией. Наиболее распространенной формой является STEC-ГУС (STEC-шигатовксинпродуцирующая *E.coli*), которая и вызывает заболевание в 90 % случаев. Приблизительно 5–10 % случаев являются нетипичными. Атипичные формы ГУС (аГУС) встречаются в раннем возрасте. Исследования показали, что пациенты с ГУС имеют генетические дефекты, которые приводят к неправильной регуляции пути компонента [59, 60].

В 2009 г. R. Gruppo и R. Rother [61] сообщили о первом использовании экулизумаба у пациента с врожденным аГУС. У 18-месячного мальчика (пер-

вые симптомы ГУС появились спустя 8 часов после рождения) было 3 рецидива. Лечение заключалось в использовании обменной трансфузии, инфузии плазмы и плазмафереза. На 35-й день четвертого рецидива был назначен экулизумаб в/в в дозе 300 мг еженедельно в течение 3 недель, а затем 600 мг каждые 2 недели. Гематологические параметры и функция почек начали улучшаться через 2 дня, а полная ремиссия была отмечена через 10 дней.

После этой публикации несколько авторов представили отчеты о клинических случаях, которые демонстрируют полезность использования экулизумаба для лечения аГУС. Так, в 2011 г. A. Lapeyraque и др. [62] описали использование экулизумаба у 7-летней девочки с ГУС, имеющей 2 фактора H-мутации (S119L и V1197A). Лечение экулизумабом было начато в ответ на серьезное обострение, связанное с гипертонией и острой почечной недостаточностью. Схема лечения предусматривала 600 мг экулизумаба в неделю в течение 3 недель, а затем 600 мг каждые 2 недели. В течение первой недели нормализовалось давление крови, показатель тромбоцитов и функция почек.

Экулизумаб также использовался для лечения детей с аГУС, которые подверглись трансплантации почки. Известно, что аГУС прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности у 50 % пациентов, а у пациентов с мутацией фактора H риск отторжения аллотрансплантата почек в течение 2 лет достигает 80 %. В 2010 г. J. Davin [63] описал использование экулизумаба у 17-летней пациентки после трансплантации почки. Через 10 месяцев после трансплантации у нее развились симптомы снижения функции почек и аллергические реакции на обычную инфузию плазмы. Экулизумаб был назначен в стартовой дозе 900 мг еженедельно в течение 4 недель с последующей дозой 1200 мг каждые 2 недели. Спустя 6 месяцев креатинин сыроворотки пациентки стабилизировался до 1,36 мг/дл и нормализовалось количество тромбоцитов.

3. Burosumab (буросумаб)

Burosumab (Crysvita®), известный как KRN23 (производитель — компания Ultragenyx Pharmaceutical Inc. и Kyowa Hakki Kirin Co.Ltd., Япония), представляет собой человеческие моноклональные антитела (IgG1), предназначенные для лечения редкого генетического заболевания — X-связанной гипофосфатемии (X-Linked Hypophosphataemia, XLH). Пациенты с XLH имеют мутации гена PHEX (фосфатрегулирующий ген с гомологией к эндопептидазам на X-хромосоме), который изменяет систему контроля за фосфатом, приводит к хроническому истощению фосфата почки, гипофосфатемии и дефектам костной минерализации, проявляющейся как рахит и остеомаляция, а также может воздействовать на другие ткани. Препарат одобрен FDA в апреле 2018 г. для лечения взрослых и детей от 1 года с X-сцепленной гипофосфатемией (редкой наслед-

ственной формой рахита) [64]. При этом заболевании происходит повышенная экскреция фосфора с мочой, что приводит к нарушению роста костей. Терапия витамином D в этом случае является неэффективной. Моноклональные антитела препарата бурсумаб действуют на фактор роста фибробластов 23 (FGF23), который снижает уровень фосфатов в сыворотке путем почечной экскреции. Ингибирование чрезмерной активности FGF23 способствует увеличению тубулярной реабсорбции фосфатов и увеличению концентрации в сыворотке 1,25-гидроксивитамина D (рис. 6).

Рекомендуемое дозирование бурсумаба в виде подкожной инъекции основано на весе педиатрических и взрослых пациентов.

1. Педиатрические пациенты (от 1 года до 18 лет):

— рекомендуемая начальная доза — 0,8 мг/кг массы тела, вводить каждые 2 недели;

— доза может быть увеличена до 2 мг/кг, вводить каждые 2 недели до достижения нормального содержания фосфора в сыворотке;

— измерение фосфора в сыворотке натошак каждые 4 недели в течение первых 3 месяцев лечения, а затем по мере необходимости. Уменьшить дозу препарата, если фосфор в сыворотке выше нормальных референтных значений.

2. Взрослые пациенты (18 лет и старше):

— рекомендуемая начальная доза — 1,0 мг/кг массы тела, вводить каждые 4 недели;

— измерение фосфора в сыворотке натошак каждые 4 недели в течение первых 3 месяцев лечения, а затем по мере необходимости. Уменьшить дозу препарата, если фосфор в сыворотке выше нормальных референтных значений.

Пример использования бурсумаба у пациентов (дети 5–12 лет), получающих препарат каждые 2 недели, представлен на рис. 7.

4. Adalimumab (адалимумаб) и Infliximab (инфликсимаб)

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) является основным провоспалительным цитокином при многих хронических воспалительных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилоартрит, псориазический артрит и болезнь Крона [65]. Анти-TNF α -агенты, используемые в лечении РА и других ревматологических заболеваний, включают химерные моноклональные антитела Infliximab (Remicade[®], Centocor Inc.) и полностью человеческие моноклональные антитела Adalimumab (Humira[®], Abbott) (рис. 8).

У пациентов с РА возникают заболевания почек, которые чаще всего связаны с вторичным амилоидозом, гломерулонефритом, васкулитом почечных сосудов или осложнениями при применении лекарственной терапии [66]. Гломерулонефрит является наиболее распространенной патологией при РА с частотой 17–67 %. В некоторых исследо-

ваниях показана эффективность и безопасность анти-TNF α -агентов у пациентов с РА и почечной недостаточностью [67, 68]. Однако это были отдельные небольшие отчеты, которые не могут подтвердить безопасность конкретного анти-TNF α -агента. Имеется несколько сообщений об использовании адалимумаба при лечении пациентов с РА и почечной недостаточностью. S. Kobak [69] продемонстрировал эффективность и безопасность адалимумаба (лечение 12 недель) у 65-летнего мужчины с активным анкилозирующим спондилитом, который проходил перитонеальный диализ. Было отмечено, что адалимумаб не влияет на функцию почек и может безопасно вводиться даже пациентам на диализе, так как данный препарат гидролизует в лизосомах, подобно другому анти-TNF α -агенту, такому как инфликсимаб [70]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что адалимумаб может быть потенциальным терапевтическим препаратом для пациентов с РА и почечной недостаточностью, включая гемодиализ. Антагонисты TNF- α уменьшают протеинурию в модели повреждения почек, индуцированного ангиотензином II, и других моделях, таких, например, как ФСГС. В исследовании фазы I показано, что лечение адалимумабом в течение 16 недель способствовало стабилизации функции почек и уменьшению протеинурии у 10 пациентов со стероидустойчивой ФСГС [71].

5. Abatacept (абатацепт)

Abatacept (Orencia[®], Bristol-Myers Squibb) является растворимым белком человека, состоящим из внеклеточного домена CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Ag4), связанного с модифицированным (исключение активации комплемента) Fc-фрагментом человеческого IgG [72, 73]. Абатацепт (АБЦ) блокирует костимуляцию Т-клеток путем связывания с CD80/CD86, ингибирует взаимодействие с CD28 и подавляет последующие иммунные эффекторные механизмы (провоспалительные цитокины, аутоантитела). Модифицированный фрагмент в АБЦ неактивен и не связан с неблагоприятными событиями, вызванными зависимой от комплемента или антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью. Селективное ингибирование активации Т-лимфоцитов приводит к блокированию синтеза провоспалительных цитокинов и клеток, которые вовлечены в иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний (рис. 9).

Хотя абатацепт был разработан Bristol-Myers Squibb как лекарственный препарат для лечения ревматоидного артрита в случае неадекватного ответа на анти-TNF α -терапию, тем не менее он нашел применение в нефрологической практике [74].

В 2013 г. Yu C. et al. [75] опубликовали исследование лечения абатацептом пяти пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Терапия абатацептом индуцировала успешную частичную или полную ремиссию протеинурии, вызванную

первичной или рекуррентной ФСГС, у всех 5 пациентов.

В 2 рандомизированных клинических исследованиях для лечения пролиферативного волчаночно-нефрита оценивали эффективность применения абатацепта с микофенолата мофетиллом и плацебо (NCT00430677), а также абатацепта с циклофосфамидом (NCT00774852).

6. Fresolimumab (фрезолимумаб)

Fresolimumab (Genzyme Corporation, Cambridge, MA) представляет собой человеческие моноклональные антитела и предназначен для лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза, рака (рак почки, меланома), идиопатического легочного фиброза.

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) является мультифункциональным регулятором, который модулирует пролиферацию, дифференциацию, апоптоз, адгезию и миграцию различных типов клеток [76]. TGF- β млекопитающих включает три основные изоформы — TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 [77].

В течение длительного времени TGF- β 1 считался ключевым медиатором фиброза почек при активации сигнального Smad-пути. Недавно TGF- β также был признан регулятором функции подоцитов. При ФСГС у пациентов и в экспериментальных моделях было продемонстрировано увеличение экспрессии TGF- β в почках и моче. Сверхэкспрессия TGF- β в подоцитах приводит к подоцитопении и гломерулосклерозу. В культивируемых подоцитах TGF- β влияет на выживаемость клеток и вызывает изменение цитоскелета и адгезию клеток, аналогично в процессах *in vivo*. Эти результаты подтверждают, что целевая терапия TGF- β в почках может быть ренозащитной и оказывать благотворное влияние на тяжесть и прогрессирование ФСГС. Фрезолимумаб способен нейтрализовать все три формы TGF- β . Клинические исследования фазы I, которые проводились в 2011 г. H. Trachtman et al. [78] у 16 пациентов с первичным ФСГС и нефротической протеинурией, показали, что фрезолимумаб хорошо переносится и связан с уменьшением протеинурии.

В фазе II двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования, выполненного F. Vincenti и др. [79] в 2017 г., оценивали действие фрезолимумаба у пациентов со стероидрезистентным первичным фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Из 36 пациентов, включенных в исследование, 10 пациентов принимали плацебо, 14 пациентов — 1 мг/кг фрезолимумаба и 12 пациентов — 4 мг/кг фрезолимумаба. Исходная оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 63 мл/мин/1,73 м² и соотношение белок/креатинин в моче — 6190 мг/г. На 112-й день среднее процентное изменение соотношения белок/креатинин в моче было 18,5 % (1 мг/кг), 10,5 % (4 мг/кг) и 9 % (плацебо). Отмечено увеличение СКФ у пациен-

тов, принимавших фрезолимумаб в дозе 1 и 4 мг/кг, по сравнению с группой плацебо (рис. 10).

Таким образом, фрезолимумаб может представлять собой терапию с новым механизмом действия при фиброзе почек и первичной ФСГС [80].

7. Epratuzumab (эпратузумаб)

Epratuzumab (Immunomedics, Inc., Morris Plains, NJ, USA) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, направленные против CD22, которые присутствуют на материнских В-клетках и на многих типах злокачественных В-клеток [81]. Введение эпратузумаба приводит к значительному снижению количества В-клеток. Эти моноклональные антитела используются для лечения лимфобластной лейкемии, неходжкинской лимфомы, системной красной волчанки.

При системной красной волчанке часто поражаются почки. Чаще всего это связано с аккумуляцией гломерулярных иммунных комплексов, которые поражают гломерулы и почечный тубулоинтерстициум. Если этот процесс не остановить, то может произойти хроническое рубцевание всей паренхимы почки. Волчаночный нефрит является проявлением тяжелой формы СКВ, а хроническое заболевание почек — результатом волчаночного нефрита. В современных схемах лечения используют неспецифические иммуносупрессанты, одним из которых может быть эпратузумаб.

Выводы

В последние годы в мире для лечения заболевания почек активно и успешно используют моноклональные антитела с различным механизмом действия (ингибиторы В-клеток, TNF- α , TGF- β , C5 комплемента, фактор роста фибробластов FGF23, CD80). Данные лекарственные препараты применяются при системных заболеваниях почек, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, волчаночном нефрите, мембранозной нефропатии, трансплантации почки. На сегодня в Украине практическое использование этих ЛП ограничено их высокой стоимостью и официальной регистрацией (лишь некоторые из представленных лекарственных препаратов имеют разрешение для практического применения).

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

Список литературы

1. Behring E. *Die praktischen Ziele der Blutserumtherapie*, 1892.
2. Erlich P. // *Physiology or medicine 1901–1921*. Elsevier Publishing I. Co., Amsterdam; 1967. P. 304–320.
3. Kohler G., Milstein C. *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity* // *Nature*. 1975; 256: 495–497.

4. Smith S.L. Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): a review // *Journal of transplant coordination: official publication of the North American Transplant Coordinators Organization (NATCO)*. 1996; 6 (3): 109-119; quiz 119-1. doi: 10.7182/prtr.1.6.3.814513u185493182.
5. Ecker D., Jones S., Levine H. The therapeutic monoclonal antibody market // *Mabs*. 2015; 7: 9-14. doi: 10.4161/19420862.2015.989042.
6. Wang S. Advances in the production of human monoclonal antibodies // *Antibo Techn Journ*. 2011; 1: 1-4.
7. Sheinfeld N. Adalimumab (Humira): a review // *J. Drugs Dermatol*. 2003 Aug; 2(4): 375-7.
8. Nelson A.L., Dhimolea E., Reichert J.M. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics // *Nat. Rev. Drug Discovery*. 2010; 9(10): 767-774. doi: 10.1038/nrd3229.
9. Bernett M.J., Karki S.G., Moore G.L., Leung I.W.L., Chen H., Pong E., Nguyen D.H.T., Jacinto J., Zalevsky J., Muchhal U.S. et al. Engineering Fully Human Monoclonal Antibodies from Murine Variable Regions // *J. Mol. Biol*. 2010; 396(5): 1474-1490. doi: 10.1016/j.jmb.2009.12.046.
10. Ansar W., Ghosh S. Monoclonal Antibodies: A Tool in Clinical Research // *Indian J. Clin. Med*. 2013; 4: 9-21. doi: 10.4137/IJCM.S11968.
11. Li J., Zhu Z. Research and development of next generation of antibody-based therapeutics // *Acta Pharmacol. Sin*. 2010; 31(9): 1198-1207. doi: 10.1038/aps.2010.120.
12. Reff M.E., Hariharan K., Braslawsky G. Future of monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies // *Cancer. Control*. 2002; 9(2): 152-66. doi: 10.1177/107327480200900207.
13. Rodrigues M.E., Costa A.R., Henriques M., Azeredo J., Oliveira R. Technological progresses in monoclonal antibody production systems // *Biotechnol. Prog*. 2010; 26(2): 332-351. doi: 10.1002/btpr.348.
14. Lin W., Kurosawa K., Murayama A., Kagaya E., Ohta K. B-cell display-based one-step method to generate chimeric human IgG monoclonal antibodies // *Nucleic. Acids. Res*. 2011; 39(3): 1-10. doi: 10.1093/nar/gkq1122.
15. Mak T.M., Hanson B.J., Tan Y.J. Chimerization and characterization of a monoclonal antibody with potent neutralizing activity across multiple influenza A H5N1 clades // *Antiviral. Res*. 2014; 107(1): 76-83. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.011.
16. Wang S. Advances in the production of human monoclonal antibodies // *Antib. Technol. J*. 2011; 1: 1-4. doi.org/10.2147/ANTI.S20195.
17. Chandel P., Harikumar S.L. Pharmaceutical monoclonal antibodies: Production, guidelines to cell engineering and applications // *Int. J. Pharm. Sci*. 2013; 5(2): 13-20.
18. Harding F.A., Stickler M.M., Razo J., DuBridg R.B. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: Residual immunogenicity resides in the CDR regions // *Mabs*. 2010; 2(3): 256-265.
19. Bernett M.J., Karki S.G., Moore G.L., Leung I.W.L., Chen H., Pong E., Nguyen D.H.T., Jacinto J., Zalevsky J., Muchhal U.S. et al. Engineering Fully Human Monoclonal Antibodies from Murine Variable Regions // *J. Mol. Biol*. 2010; 396(5): 1474-1490. doi: 10.1016/j.jmb.2009.12.046.
20. Steinitz M. Human Monoclonal Antibodies // *Methods in molecular biology (Clifton N.J.)*. 2014; 1060: 111-22.
21. Medecigo M., Manoutcharian K., Vasilevko V., Govezen-sky T., Munguia M.E., Becerril B., Luz-Madrigal A., Vaca L., Cribbs D.H., Gevorkian G. Novel amyloid-beta specific scFv and VH antibody fragments from human and mouse phage display antibody libraries // *J. Neuroimmunol*. 2010; 223(1): 104-114. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.03.023
22. Solfrosi L., Mancini N., Canducci F., Clementi N., Sautto G.A., Diotti R.A., Clementi M., Burioni R. A phage display vector optimized for the generation of human antibody combinatorial libraries and the molecular cloning of monoclonal antibody fragments // *New Microbiol*. 2012; 35(3): 289-294.
23. Nelson A., Dhimolea E., Reichert J. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics // *Nature reviews drug discovery*. 2010; 9: 767-774. doi: 10.1038/nrd3229.
24. Ahmad Z.A., Yeap S.K., Ali A.M., Ho W.Y., Alitheen N.B.M., Hamid M. ScFv antibody: Principles and clinical application // *Clin. Dev. Immunol*. 2012; 1-15. doi: 10.1155/2012/980250.
25. Leget G.A., Czuczman M.S. Use of rituximab, the new FDA approved antibody // *Curr. Opin. Oncol*. 1998; 10: 548-551.
26. Edwards J.C., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // *Rheumatology*. 2001; 40: 205-211.
27. 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* 2011; 50: 1401-1408. doi: 10.1093/rheumatology/ker018.
28. Kado R., Sanders G., McCune W.J. Suppression of normal immune responses after treatment with rituximab // *Curr. Opin Rheumatol*. 2016; 28: 251-258. doi: 10.1097/BOR.0000000000000272.
29. Seyfizadeh N., Seyfizadeh N., Hasenkamp J. et al. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2016; 97: 275-290. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.001.
30. Ramanath V., Nistala R. & Chaudhary K. Update on the role of rituximab in kidney diseases and transplant // *Expert opinion on biological therapy*. 2011: 1-11. doi: 10.1517/14712598.2012.646984.
31. Ramos-Casals M., Diaz-Lagares C., Soto-Cardenas M.J. et al. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence // *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2011; 40: 159-69. doi: 10.1007/s12016-010-8205-3.
32. Walters G.D., Willis N.S., Craig J.C. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review // *BMC Nephrol*. 2010; 11: published online 24 June 2010. doi: 10.1186/1471-2369-11-12.
33. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis // *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169.
34. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis // *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
35. Guerry M.-J.C.J., Brogan P., Bruce I.N. et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis // *Rheumatology*. 2012; 51(4): 634-643. doi: 10.1093/rheumatology/ker150.

36. Monti G., Galli M., Invernizzi F. et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias // QJM.* 1995; 88: 115-26.
37. Garini G., Allegri L., Lannuzzella F. et al. HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies // *Acta Biomed.* 2007; 78: 51-9.
38. Zaja F., De Vita S., Russo D. et al. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia // *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2252-4; author reply 2254-2255. doi: 10.1182/blood-2002-09-2856.
39. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. et al. Rituximab as a therapeutic tool in severe mixed cryoglobulinemia // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2008; 34: 111-17.
40. Zaja F., Russo D., Fuga G. et al. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia // *Haematologica.* 1999; 84: 1157-8.
41. Ronco P., Debiec H. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 564-9. doi: 10.1681/ASN.2009121220.
42. Ruggenenti P., Cravedi P., Remuzzi G. Latest treatment strategies for membranous nephropathy // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2007; 8: 3159-71. doi: 10.1517/14656566.8.18.3159.
43. Cravedi P., Sghirlanzoni M.C., Marasa M., Salerno A., Remuzzi G., Ruggenenti P. Efficacy and safety of Rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study // *Am. J. Nephrol.* 2011; 33: 461-8. doi: 10.1159/000327611.
44. Ruggenenti P., Cravedi P., Sghirlanzoni M.C., Gagliardini E., Conti S., Gaspari F. et al. Effects of Rituximab on morphofunctional abnormalities of membranous glomerulopathy // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1652-9. doi: 10.2215/CJN.01730408.
45. Ruggenenti P., Cravedi P., Chianca A., Perna A., Ruggiero B., Gaspari F. et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1416-25. doi: 10.1681/ASN.2012020181.
46. Van Husen M., Kemper M.J. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 881-92. doi: 10.1007/s00467-010-1717-5.
47. Guignon V., Dallochio A., Baudouin V. et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases // *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1269-79. doi: 10.1007/s00467-008-0814-1.
48. Kamei K., Ito S., Nozu K. et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children // *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1321-8.
49. Prytula A., Iijima K., Kamei K. et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 461-8. doi: 10.1007/s00467-009-1376-6.
50. Gulati A., Sinha A., Jordan S.C. et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 2207-12.
51. Fuchinoue S., Ishii Y., Sawada T. et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction // *Transplantation.* 2011; 91: 853-7.
52. Becker Y.T., Becker B.N., Pirsch J.D., Sollinger H.W. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection // *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 996-1001. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00454.x.
53. Imamura R., Ishiguro S., Shi Y. et al. ABO-incompatible kidney transplantation with anti-CD20 monoclonal antibodies, intravenous immunoglobulin and plasmapheresis without splenectomy: a case report // *Xenotransplantation.* 2006; 13: 133-5.
54. Sonnenday C.J., Warren D.S., Cooper M. et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy // *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 1315-22. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00507.x.
55. Tyden G., Kumlien G., Genberg H. et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab // *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 145-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00653.x.
56. Toki D., Ishida H., Horita S. et al. Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients // *Transpl. Int.* 2009; 22: 447-54. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00821.x.
57. Davis J. Eculizumab // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008; 65: 1609e15.
58. Rother R.P., Rollins S.A., Mojcik C.F. et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Nat. Biotechnol.* 2007; 25: 1256-1264. doi: 10.1038/nbt1344.
59. Scheiring J., Rosales A., Zimmerhackl L.B. Clinical practice: today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome // *Eur. J. Pediatr.* 2010; 169: 7-13.
60. Waters A.M., Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon // *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 41-57. doi: 10.1007/s00467-010-1556-4.
61. Gruppo R.A., Rother R.P. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome [letter] // *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 544-6. doi: 10.1056/NEJMc0809959.
62. Lapeyraque A., Frémeaux-Bacchi V., Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 621-4. doi: 10.1007/s00467-010-1719-3.
63. Davin J., Gracchi V., Bouts A. et al. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation // *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 708-11. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.08.011.
64. FDA approves first therapy for rare inherited form of rickets, x-linked hypophosphatemia (Press release). FDA 17 April 2018.
65. Klinkhoff A. Biological agents for rheumatoid arthritis: targeting both physical function and structural damage // *Drugs.* 2004; 64: 1267-1283.
66. D'Agati V.D. Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjogren's syndrome, and rheumatoid arthritis / Jennette J.C., Olsen J.L., Schwartz M.M. et al., eds. // *Heptinstall's Pathology of the Kidney. Vol. 1. — Lipincott-Raven: PA, 1998. — 541-624.*

67. Hueber A.J., Tunc A., Schett G., Manger B. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in patients with impaired renal function [letter] // *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 981-2. doi: 10.1136/ard.2006.069211.
68. Cho S.K., Sung Y.K., Park S., Bae S.C. Etanercept treatment in rheumatoid arthritis patients with chronic kidney failure on predialysis // *Rheumatol. Int.* 2010; 30: 1519-22. doi: 10.1007/s00296-009-1108-z.
69. Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis // *Rheumatol. Int.* 2012; 32: 1785-7. doi: 10.1007/s00296-010-1457-7.
70. Hammoudeh M. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis // *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 357-9. doi: 10.1093/rheumatology/kei264.
71. Joy M.S., Gipson D.S., Powell L., MacHardy J., Jennette J.C., Vento S. et al. Phase 1 trial of adalimumab in focal segmental glomerulosclerosis (FSGS): II. Report of the FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) study group // *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 50-60. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.08.019.
72. Bristol-Myers Squibb Orenicia® (abatacept). US Prescribing Information. — NJ: Princeton, 2008.
73. Yamada A., Salama A.D., Sayegh M.H. The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 559-575.
74. Ostor A.J. Abatacept: a T-cell co-stimulation modulator for the treatment of rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* 2008; 27: 1343-1353. doi: 10.1007/s10067-008-0964-3.
75. Yu C.-C., Fornoni A., Weins A., Hakrrouch S., Maignel D., Sageshima J. et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2416-23. doi: 10.1056/NEJMoa1304572.
76. Dennler S., Goumans M.J., ten Dijke P. Transforming growth factor beta signal transduction // *J. Leukoc. Biol.* 2002; 71: 731-740.
77. Yu L., Border W.A., Huang Y., Noble N.A. TGF-beta isoforms in renal fibrogenesis // *Kidney Int.* 2003; 64: 844-856. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00162.x.
78. Trachtman H., Fervenza F.C., Gipson D.S., Heering P., Jayne D.R., Peters H. et al. A phase I, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF-β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Int.* 2011; 79: 1236-43. doi: 10.1038/ki.2011.33.
79. Vincenti F., Fervenza F., Campbell K. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Fresolimumab in Patients With Steroid-Resistant Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis // *Kidney Int. Rep.* 2017; 2: 800-810. doi: 10.1016/j.ekir.2017.03.011.
80. Trachtman H., Goyal S., Finn P. et al. Neutralizing TGF-β in fibrotic renal disorders: focus on fresolimumab // *Drugs Future.* 2012; 37: 787-794.
81. Dorner T., Shock A., Smith K.G. CD22 and autoimmune disease // *Int. Rev. Immunol.* 2012; 31: 363-78.

Получено 31.05.2018 ■

Мельник О.О.

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

Застосування імунобіологічних лікарських препаратів на основі моноклональних антитіл у нефрологічній практиці

Резюме. При різних захворюваннях нирок успішно застосовується імунобіологічна терапія на основі моноклональних антитіл із різним механізмом дії. До таких лікарських засобів належать: ритуксимаб (взаємодія з рецептором CD20 і елімінація В-клітин), екулізумаб (інгібування розщеплення C5 комплементу), бурсумаб (блокування фактора росту фібробластів FGF23), адалімуаб (анти-TNF-α агент), абатацепт (блокує коstimуляцію Т-клітин

шляхом зв'язування з CD80), фрезолімуаб (нейтралізація TGF-β). Ці лікарські засоби застосовуються при системних захворюваннях нирок, фокально-сегментарному гломерулосклерозі, вовчаковому нефриті, мембранозній нефропатії, при трансплантації нирки.

Ключові слова: захворювання нирок; моноклональні антитіла; ритуксимаб; екулізумаб; бурсумаб; адалімуаб; абатацепт; фрезолімуаб

O.O. Melnyk

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

The use of immunobiological monoclonal antibody-based drugs in nephrological practice

Abstract. With various diseases of the kidneys, immunobiological monoclonal antibody-based therapy with a different mechanism of action is successfully used. These drugs include: rituximab (interaction with the CD20 receptor and elimination of B cells), eculizumab (inhibition of C5 complement cleavage), burosumab (blocking fibroblast growth factor 23), adalimumab (anti-tumor necrosis factor α agent), abatacept (blocks

co-stimulation of T cells by binding to CD80), fresolimumab (neutralization of transforming growth factor β). These drugs are used for systemic kidney diseases, focal segmental glomerulosclerosis, lupus nephritis, membranous nephropathy, kidney transplantation.

Keywords: kidney diseases; monoclonal antibodies; rituximab; eculizumab; burosumab; adalimumab; abatacept; fresolimumab

Пам'ятка пацієнту

Профілактика розвитку хронічної хвороби нирок

Хронічна хвороба нирок (ХХН) зустрічається в 10–12 % населення, а у віковій групі старше 60 років може сягати 25–35 %. З урахуванням ризиків можливого розвитку ХХН існують профілактичні засоби, що зменшують імовірність виникнення та прогресування ХХН. До них належать такі:

1. Вимірюйте артеріальний тиск при кожному візиті до лікаря та не менше 1 разу на місяць, якщо у вас немає підвищеного тиску, та щонайменше 1 раз на добу, якщо страждаєте від гіпертензії.

2. Підтримуйте систолічний тиск менше за 130 мм рт.ст. та діастолічний менше за 80 мм рт.ст. будь-якими немедикаментозними та лікарськими засобами.

3. Якщо у вас наявна гіпертензія, віддавайте перевагу застосуванню блокаторів рецепторів до ангіотензину або інгібіторів ангіотензиперетворюючого ферменту, не-

бівололу, лерканідипіну, торасеміду серед інших антигіпертензивних засобів (тільки за порадою лікаря).

4. Дотримуйтеся фізичної активності принаймні 30 хвилин щодня.

5. Контролюйте масу тіла з підтриманням індексу маси тіла менше за 30.

6. Вживайте стільки рідини на добу, щоб кількість сечі була не меншою за 1 л/добу.

7. Уникайте приміщень, де палять, та намагайтесь не палити самі.

8. Намагайтесь не змішувати під час одного прийому їжі білки та вуглеводи.

9. Візьміть за правило не вечеряти після 18-ї години.

10. Раз на рік здавайте біохімічний та загальний аналізи крові та аналіз сечі.

Дотримуватись цих порад нескладно, складно відновити своє здоров'я та комфортне життя.

Підготував проф. Д. Іванов ■



Course program

Annual REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy) CME Course (Since 2006)

Pediatric Case of Rare Kidney Disease: onset, management, follow-up personalized nephrology: CKD until CKD5T: from childhood to adults

14 September 2018 (Day 1)

Location: Schupyk National Medical Academy, Irpen Grand Admiral Resort and SPA

9:00. Opening Ceremony. Liubomyr A. Puryg, MD, Prof., Academic NMAS, Kyiv, Ukraine

9:30–11:15. Block 1. Pediatric Rare Kidney Diseases

Moderator: Stella V. Kushirenko, UAPN Vice-President, MD, PhD, Ass. Prof., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

9:30–10:15. Fanconi Syndrome — the most common sign of rare kidney disease

Elena N. Levchenko, MD, Prof., Head of Dep. of Pediatric Nephrology, Leven, Belgium

10:20–11:05. Rare CKD in children: personalized approach in cystinosis, cystinuria, PTA

Elena N. Levchenko, MD, Prof., Head of Dep. of Pediatric Nephrology, Leven, Belgium

Teaching point

11:15–11:40. Coffee break

11:40–13:15. Block 2. Rare CKD in Children and adolescents

Moderator: Dmytro D. Ivanov, UAPN President, MD, Prof., Head of Nephrology and RRT Dep., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

11:40–12:25. Primary hyperoxaluria: modern diagnostic and treatment

Larisa S. Prikhodina, MD, Prof., Head of Dep. of Pediatric Nephrology, Moscow, Russian Federation ■

12:30–13:15. Nephrogenic diabetes and links syndromes

Elena N. Levchenko, MD, Prof., Head of Dep. of Pediatric Nephrology, Leven, Belgium

Teaching point

13:15–13:35. Lunch

13:35–15:25. Block 3. Genetics in Pediatric kidney disease. Loop to adults

Moderator: Olena A. Dyadyk, MD, Prof., Head of Pathology and Topographic Anatomy Dep., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

13:35–14:25. Steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new insights in genetics

Larisa S. Prikhodina, MD, Prof., Head of Dep. of Pediatric Nephrology, Moscow, Russian Federation

14:30–15:15. Renoptorection as a loop to adults: how to brake CKD

Dmytro D. Ivanov, UAPN President, MD, Prof., Head of Nephrology and RRT Dep., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Teaching point

15:25–15:45. Coffee break

15:45–18:00. Block 4. Personalized Nephrology: CKD until CKD5T: from childhood to adults

15:45–16:30. CKD 4–5 management in actual experience: Africa data

Mohamed L. Kaba, MD, Prof., Director of the National HD center, Guinea

16:35–17:20. Causes of kidney allograft loss: how to improve outcomes? Modern approaches

17:25–18:10. Expanding the kidney donor pool: live donors and incompatible transplantations?

Lionel Rostaing, MD, Prof., Head of Nephrology Dep., Grenoble, France

Teaching point

Final comments

15 September 2018 (Day 2)

Real Practice in Nephrology Clinic (full day) ■



Course simpozium program
Annual REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy)
CME Course (Since 2006)

Pediatric Case of Rare Kidney Disease: onset, management, follow-up personalized nephrology: CKD until CKD5T: from childhood to adults
14.09.2018 (Kyiv — Irpen)

10:00–12:00

Pediatric Rare Kidney Disease. Is it really rare?

Dmytro Ivanov, UAPN President, MD, Prof., Head of Nephrology and RRT Dep., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Tuberous sclerosis complex. 10 years management in Ukraine

Stella V. Kushirenko, MD, PhD, Ass. Prof., Dean, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Light chain disease, proteomics and pathomorphology links in rare kidney disease

Olena A. Dyadyk, MD, Prof., Head of Pathology and Topographic Anatomy Dep., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; Mariia Ivanova, MD, PhD, Milano Bicocca University, Italy

Features of kidneys morphology of fetuses and newborns developing in conditions of maternal pre-eclampsia

M.S. Myroshnychenko, MD, Ass. Prof., Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; I.V. Sorokina, MD, Prof., Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; M.D. Ivanova, PhD, University Milan-Bicocca, Milan, Italy

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

Vladimir V. Artyomenko, MD, Prof.; Ludmila I. Berlinskaya, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine

Immunobiological therapy in nephrology practice

Oleksandr A. Melnyk, MD, PhD, Head of the project of the specialized medical center „Optima-Pharm“, Kyiv, Ukraine

Discussion

12:30–13:30. Urinary tract infections (industrial symposium)

14:00–15:00. New approach in renoprotection and blood pressure control (industrial symposium)

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** на чертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа **обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю**) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна па-

літра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПISУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 тисяч знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновки» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (вклю-

чає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно випливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі

з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarism.org/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advegorplagiatius. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату. Текстова схожість в обсязі понад 20 % вважається непринятною.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(у темі листа обов'язкова назва періодичного видання — журнал «Почки») ■

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.



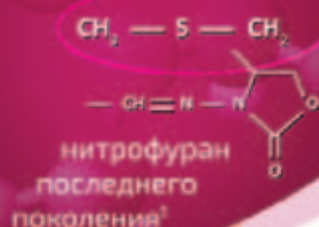
ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ
КНИГИ ОБРАЩАЙТЕСЬ:

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 *Giardia*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пиелонефрит, 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 паразитарного тракта: редко (< 1/10 000); тошнота, боль в рту, диарея, онемение редко (< 1/10 000); рвота, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. Возможные аллергические реакции: очень редко (< 1/10 000); высыпания на коже, крапивница, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: периферические нейропатии. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Действующим веществом Макмирора является производное нитрофурана – нифуратель. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также статистически антипротозойная и антигельминтная активность. Нифуратель является противобактериальным средством для применения в урогенитальных и гинекологических заболеваниях и антагонистом бактерий. Нифуратель не действует на *Giardia lamblia* spp. Нифуратель не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. **Фармакокинетика.** Нифуратель быстро метаболизируется практически во все ткани организма. Период полураспада составляет 2,75 ± 0,30 часа. Приблизительно 0,5% нифурател выводится с мочой в неизмененном виде. Остальная часть выводится в виде метаболитов. Нифуратель 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; 10: 112-116. 4. Kozlovskaya S.B., Stepanov G.A. Эффективность применения нифуратела при лечении рецидивирующей и повторной инфекции мочевыводящих путей. *Вестник Российской Федерации*. 2006. Том 1, № 4. 5. 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. Виа Вольтурно, 90 - Палермо Де Станья - 20088 Реджано (МН) - Италия.



04119, г. Келье, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
Тел.: (044) 538-01-26
Факс: (044) 538-01-27