

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

# ПОЧКИ<sup>®</sup>

## НИРКИ KIDNEYS

**ЗАСЛАВСКИЙ**<sup>®</sup>  
Издательский дом

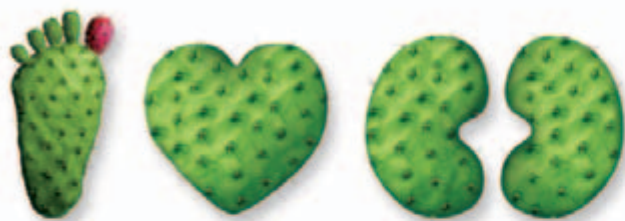
[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

Том 7, № 4, 2018



*Думай і працюй*

# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



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

\* 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 застоїну серцеву недостатність.<sup>1</sup>

**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. **Противпоказання.** 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 безпека 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 застоїну 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, 7кв.1 | (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, № 4, 2018

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

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 7, № 4, 2018

DOI: 10.22141/2307-1257.7.4.2018

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Передплатний індекс 68277



Заславський  
Издательский дом

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 ма-  
сової інформації КВ № 20596-10396ПР. Видано Державною  
реєстраційною службою України 24.02.2014 р.

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу  
Інтернет рішенням ученої ради НМАПО імені П.Л. Шупика від  
14.10.2018 р., протокол № 11

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 12,78.  
Зам. 2018-kidneys-26. 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)

Пасєчніков С.П. (Київ)

Антипкін Ю.Г. (Київ)

Возіанов С.О. (Київ)

Вороненко Ю.В. (Київ)

Коваленко В.М. (Київ)

Никоненко О.С. (Запоріжжя)

Тронько М.Д. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

© НМАПО імені П.Л. Шупика, 2018

© Іванов Д.Д., 2018

© Заславський О.Ю., 2018

Počki

Kidneys

Specialized Reviewed  
Practical Scientific Journal

Volume 7, № 4, 2018

DOI: 10.22141/2307-1257.7.4.2018

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



Co-founders:  
Shupyk National Medical Academy  
of Postgraduate Education  
Ivanov D.D.  
Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director  
Managing Editor

Zaslavsky O. Yu.  
Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses

Subscription department:

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

Advertising and Drug Promotion Department:

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

In Ukrainian, Russian and English

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

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

Recommended for publication and circulation via the Internet  
on the resolution of Scientific Council of Shupyk National Medi-  
cal Academy of Postgraduate Education dated 14/10/2018,  
Protocol № 11

Folio 60x84/8. Printer's sheet 12,78.

Order 2018-kidneys-26. 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)

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

### Пам'ять

Олександр Іванович Дядик (1941–2018) ..... 9

### Тема номеру

*Іванов Д.Д., Гоженко А.І., Савицька Л.М.*  
Ренопротекція і її взаємозв'язок із рШКФ  
і функціональним нирковим резервом ..... 11

### Оригінальні статті

*Шостак М.В., Костєв Ф.І., Лукинчук Е.І.*  
Сравнительная эффективность различных  
подходов к метафилактике часто  
рецидивирующих инфекций  
мочевого системы ..... 19

### Настанови

*Michel Jadoul, Marina C. Berenguer, Wahid Doss,  
Fabrizio Fabrizi, Jacques Izopet, Vivekanand Jha,  
Nassim Kamar, Bertram L. Kasiske, Ching-Lung Lai,  
Josef M. Morales, Priti R. Patel, Stanislas Pol, Marcelo  
O. Silva, Ethan M. Balk, Craig E. Gordon, Amy Earley,  
Mengyang Di and Paul Martin*  
Підсумкове резюме KDIGO 2018  
із гепатиту С  
для настанов із ХХН:  
досягнення в оцінці й менеджменті ..... 35

### На допомогу практикуючому лікарю

Алгоритм вибору цукрознижувальних препаратів  
у пацієнтів із встановленим діагнозом  
атеросклеротичного серцево-судинного  
захворювання, серцевої недостатності  
або хронічного захворювання нирок ..... 45

*Король П.О.*  
Діагностична роль радіонуклідних методів  
дослідження у хворих на пієлонефрит ..... 47

## Contents

### Editor's Page

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

### In Memoriam

Oleksandr Ivanovych Diadyk (1941–2018) ..... 9

### Cover Story

*D.D. Ivanov, A.I. Gozhenko, L.N. Savitskaya*  
Renoprotection and its association  
with eGFR and renal functional reserve ..... 11

### Original Articles

*M.V. Shostak, F.I. Kostyev, E.I. Lukinyuk*  
Comparative efficacy  
of different approaches  
to metaphylaxis of recurrent  
urinary tract infections ..... 19

### Guidelines

*Michel Jadoul, Marina C. Berenguer, Wahid Doss,  
Fabrizio Fabrizi, Jacques Izopet, Vivekanand Jha,  
Nassim Kamar, Bertram L. Kasiske, Ching-Lung Lai,  
Josef M. Morales, Priti R. Patel, Stanislas Pol, Marcelo O.  
Silva, Ethan M. Balk, Craig E. Gordon, Amy Earley,  
Mengyang Di and Paul Martin*  
Executive summary of the 2018 KDIGO  
Hepatitis C in CKD Guideline:  
welcoming advances in evaluation and  
management ..... 35

### To Help the Practitioner

Algorithm for choosing hypoglycemic  
agents in patients with a diagnosis  
of atherosclerotic cardiovascular  
disease, heart failure or chronic  
kidney disease ..... 45

*P.O. Korol*  
Diagnostic role of radionuclide methods  
in patients with pyelonephritis ..... 47

**Сучасна фармакотерапія**

Роль Блемарена® в патогенетическом лечении  
и метафилактике мочекаменной болезни ..... 53

**Погляд на проблему**

*Головач И.Ю., Егудина Е.Д.*

Особенности поражения почек при системных  
заболеваниях соединительной ткани ..... 57

**Матеріали конференції**

Научно-практичная конференция «Клинический случай  
у нефрологии. 11<sup>th</sup> REENA™ CME Course»:  
огляд ключових питань ..... 73

**Огляд**

*Зохраб'ян Р.О., Закордонєць В.П., Малик А.І.,  
Харченко С.Є.*

АВО-несумісна трансплантація нирки:  
історичні аспекти та актуальні шляхи  
вирішення проблеми (огляд літератури)..... 77

*Головач І.Ю., Єгудіна Є.Д.*

Склеродермічна ниркова криза:  
питання патогенезу, клініка та сучасні підходи  
до лікування..... 80

*Мельник А.А.*

Гипоксией индуцированный фактор  
для лечения анемии при хронической  
болезни почек ..... 93

**Для наших пацієнтів**

Пам'ятка пацієнту,  
який переніс трансплантацію нирки..... 104

**Вимоги до оформлення статей** ..... 105

**Медична книга** ..... 107

**Modern Pharmacotherapy**

The role of Blemaren® in pathogenetic treatment  
and metaphylaxis of urolithiasis ..... 53

**Looking at the Problem**

*I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina*

Features of renal involvement in systemic  
connective tissue diseases ..... 57

**Proceedings of the Conference**

Research-to-practice "Clinical case  
in nephrology. 11<sup>th</sup> REENA™ CME Course":  
a review of key issues ..... 73

**Review**

*R.O. Zohrabian, V.P. Zakordonets, A.I. Malyk,  
S.Ye. Kharchenko*

ABO-incompatible kidney transplantation:  
historical aspects and actual ways  
of solving the problem (literature review) ..... 77

*I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina*

Scleroderma renal crisis: pathogenesis issues,  
disease pattern and modern approaches  
to the treatment ..... 80

*O.O. Melnyk*

Hypoxia-inducible factor  
for the treatment of anemia  
in chronic kidney disease..... 93

**For Our Patients**

Instructions for a patient who has  
undergone kidney transplantation..... 104

**Guidelines for Submitting Articles** ..... 105

**Medical Book**..... 107

**Редакційна колегія спеціалізованого рецензованого науково-практичного журналу «Почки. Нирки. Kidneys» висловлює щирю вдячність нашим колегам за їх безоплатну працю з рецензування робіт, що подавались на розгляд до журналу протягом 2018 року.**

**«Нирки», т. 7, № 1, 2018**

д.м.н., проф. Соколова Л.К.  
к.м.н., с.н.с. Попович І.Л.  
д.м.н., проф. Дядик О.І.  
д.м.н., проф. Пітербургський В.Ф.  
к.б.н. Мельник О.О.  
д.м.н., проф. Дядик О.О.  
д.м.н., проф. Туманський В.А.  
д.м.н., проф. Іванов Д.Д.

**«Нирки», т. 7, № 2, 2018**

д.м.н. Кундин В.Ю.  
д.м.н., проф. Іванов Д.Д.  
д.м.н., проф. Кривоустов С.П.  
д.м.н., проф. Макєєва Н.І.  
д.м.н., проф. Беш Л.В.  
д.м.н., проф. Гнатейко О.З.  
д.м.н., проф. Корж О.М.  
д.м.н., проф. Зелінський О.О.  
д.м.н., акад. НАМН України,  
проф. Тронько М.Д.  
д.м.н., акад. НАМН України,  
проф. Вороненко Ю.В.

**«Нирки», т. 7, № 3, 2018**

д.м.н., проф. Фуштей І.М.  
д.м.н., с.н.с. Дроздова І.В.  
д.м.н., проф. Беш Л.В.  
д.м.н., проф. Гнатейко О.З.  
д.м.н., проф. Дядик О.О.  
д.м.н., проф. Шерстюк С.О.  
д.м.н., проф. Яременко О.Б.  
д.м.н., акад. НАМН України,  
проф. Пиріг Л.А.  
д.м.н. Кундин В.Ю.  
д.м.н., проф. Іванов Д.Д.  
д.м.н., проф. Дубей Л.Я.  
д.м.н., проф. Корж О.М.

**«Нирки», т. 7, № 4, 2018**

д.м.н. Кундин В.Ю.  
д.м.н., проф. Іванов Д.Д.  
д.м.н., проф. Корж О.М.  
д.м.н., проф. Курята О.В.  
д.м.н., проф. Ханюков О.А.  
д.м.н., проф. Синяченко О.В.  
д.м.н. Котенко О.Г.  
д.м.н., проф. Дудар І.О.



## Шановні колеги!

Слоган цього номеру: «Думай і працюй».

Човняр перевозив мандрівника на інший берег. Подорожній зауважив, що на веслах човна були написи. На одному веслі було написано: «Думай», а на другому: «Працюй».

— Цікаві у тебе весла, — сказав мандрівник. — А навіщо?

— Дивись, — посміхаючись, сказав човняр. І почав гребти тільки одним веслом, із написом «Думай».

Човен почав кружляти на одному місці.

— Бувало, я думав про щось, розмірковував, укладав плани... Але нічого корисного це не приносило. Я просто кружляв на місці, як цей човен.

Човняр перестав гребти одним веслом і почав гребти іншим, із написом «Працюй». Човен почав кружляти, але вже в інший бік.

— Бувало, я кидався в іншу крайність. Робив щось бездумно, без планів, без міркувань. Багато сил і часу витрачав. Але, в підсумку, теж кружляв на місці.

— Ось і зробив напис на веслах, — продовжував човняр, — щоб пам'ятати, що на кожен помах лівого весла повинен бути помах правого весла, і тільки тоді можна буде потрапити туди, куди хочеш.

**З повагою, Д. Іванов** ■



# ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



## X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



### VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



### IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

#### За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів  
України



#### Офіційна підтримка:

Міністерства охорони  
здоров'я України



Київської міської  
державної адміністрації

#### Генеральний партнер:

Canon

#### Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України  
з питань охорони здоров'я



Національна академія  
медичних наук України



#### Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

## 17-19 квітня 2019 року

КРАЇН << 35 65 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 800 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ  
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ  
ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ



Міжнародний виставковий центр  
м. Київ, Броварський пр-т, 15,  
станція метро «Лівобережна»

**MEDICAEXPO** Міжнародна виставка охорони здоров'я

**PHARMAEXPO** Міжнародна фармацевтична виставка

✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію  
для медицини, новинки фармацевтичних препаратів  
від світових та вітчизняних виробників**

✓ **Науково-практичні заходи**

✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

[WWW.MEDFORUM.IN.UA](http://WWW.MEDFORUM.IN.UA)

[WWW.HCM.IN.UA](http://WWW.HCM.IN.UA)

## Олександр Іванович Дядик (1941–2018)

25 серпня 2018 року, напередодні свого 77-річчя, пішов з життя видатний лікар, терапевт, нефролог, кардіолог, талановитий педагог, науковець світового рівня, доктор медичних наук, професор Олександр Іванович Дядик, який протягом багатьох років обіймав посаду завідувача кафедри терапії факультету інтернатури й післядипломної освіти Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, був заслуженим діячем науки і техніки України, лауреатом Державної премії України, почесним президентом Української асоціації нефрологів, головою Асоціації лікарів-інтерністів Донецької області, дійсним членом Української асоціації кардіологів, Міжнародної асоціації гіпертензії, Європейської кардіологічної асоціації, європейської та української робочих груп із серцевої недостатності, Європейської асоціації діалізу й трансплантації.

Олександр Іванович Дядик народився в 1941 році в м. Сталіно, з 1948 по 1958 рік навчався в середній школі № 1 м. Донецька, навчання закінчив зі срібною медаллю. У 1958 році вступив на 1-й курс Донецького медичного інституту, з 1963 року продовжив навчання у Львівському медичному інституті, який закінчив у 1965 р.

З 1969 року професійна діяльність Олександра Івановича Дядика пов'язана з Донецьким медичним інститутом ім. М. Горького: до 1980 року він працює асистентом кафедри пропедевтичної терапії № 1, у подальшому — доцентом цієї ж кафедри.

У 1973 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Нефротичний синдром при дифузному гломерулонефриті», у 1986 році — докторську дисертацію на тему «Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування гломерулонефриту». У 1988 році затверджений у вчену званні професора.

З 1987 року О.І. Дядик був беззмінним завідувачем кафедри терапії факультету інтернатури й після-



дипломної освіти Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

Професор О.І. Дядик широко відомий як талановитий і багатогранний вчений, автор понад 1500 наукових праць, серед яких понад 20 монографій, навчальних посібників і методичних рекомендацій, статей в авторитетних виданнях України, Росії, Західної Європи та США.

Професор О.І. Дядик створив велику наукову школу, що розробляє провідні напрямки нефрології, кардіології, ревматології, пульмонології, був науковим керівником понад 20 кандидатських і науковим консультантом 2 докторських дисертацій.

Заслужений діяч науки і техніки України (1999), лауреат Державної премії України

(2010), він неодноразово був відзначений почесними грамотами МОЗ України, у 2012 році нагороджений медаллю ім. М.Д. Стражеска за успіхи в кардіології.

О.І. Дядик — авторитетний фахівець екстраординарного класу в різних галузях внутрішньої медицини — завжди вів велику консультативну роботу, користувався заслуженим авторитетом як серед колег, так і серед населення Донецької області й України.

Талановитий педагог проф. А.І. Дядик багато сил віддав навчанню молодих лікарів, безперервній післядипломній підготовці лікарів — фахівців різних напрямів внутрішньої медицини. Його численні монографії й лекції завжди будуть предметом гордості вітчизняної терапевтичної наукової й педагогічної школи.

Безмежно відданий науці, вимогливий і принциповий керівник, незмінно уважний до хворих, Олександр Іванович Дядик назавжди залишиться в пам'яті люблячих друзів, учнів, колег, вдячних пацієнтів.

**Світла Вам пам'ять, дорогий Олександр Івановичу...** ■

# Моксогама®

Moxonidine



## ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, особливо при виборі додаткового засобу для комбінованої терапії<sup>1</sup>

- Зменшує вираженість мікроальбумінурії<sup>2</sup>
- Позитивний вплив на вуглеводний обмін<sup>3, 4</sup>
- Варіабельність дозування<sup>5</sup>



**МОКСОГАМА®. Фармакотерапевтична група.** Антадренергічні 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/астенія. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. **З боку нервової системи:** головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, непритомність. **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 ший. **Психічні 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

УДК 616.61:616-092

DOI: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148512

Іванов Д.Д.<sup>1</sup>, Гоженко А.І.<sup>2</sup>, Савицька Л.М.<sup>3</sup><sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, Україна<sup>3</sup>Комунальний заклад Київської обласної ради «Київська обласна лікарня № 2», м. Київ, УкраїнаD.D. Ivanov<sup>1</sup>, A.I. Gozhenko<sup>2</sup>, L.N. Savitskaya<sup>3</sup><sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>State Enterprise "Ukrainian Research and Development Institute of Transport Medicine", Odesa, Ukraine<sup>3</sup>Municipal Institution of Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Hospital 2", Kyiv, Ukraine

## Ренопротекція і її взаємозв'язок із рШКФ і функціональним нирковим резервом

### Renoprotection and its association with eGFR and renal functional reserve

**Резюме.** Ренопротекція — система заходів переважно фармакологічного контролю, що сприяє тривалому збереженню функції нирок. При виборі тактики ренопротекції слід враховувати не тільки розрахункову ШКФ (за формулою EPI), але й функціональний нирковий резерв. Фізіологічно обґрунтованою є методика визначення ниркового резерву з пероральним застосуванням 0,45–0,50% розчину натрію хлориду з розрахунку 0,5 % від маси тіла. Визначення ниркового резерву на основі цієї методики як рутинний метод обстеження пацієнтів із нефрологічною патологією дозволяє отримати додаткову інформацію не тільки про кількість функціонуючих нефронів, а й про їхній стан. Запропоновано диференційований підхід до призначення ренопротекторів з урахуванням стадії захворювання та функціонального ниркового резерву для максимального збереження функціонуючих нефронів.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; рШКФ; функціональний нирковий резерв; ренопротекція; інгібітори РААС

**Abstract.** Renoprotection is a system of measures for primarily pharmacological control, contributing to the continued preservation of renal function. When choosing renoprotection tactics, it is necessary to consider not only the estimated GFR (using the EPI formula), but also a functional renal reserve. The method of determining the renal reserve with oral administration of 0.45–0.50% sodium chloride solution at the rate of 0.5 % of body weight is considered to be physiologically substantiated. The renal reserve determining based on this technique as a routine method for examining nephrological patients provides additional information not only on the number of functioning nephrons, but also on their condition. A differentiated approach to prescribing renoprotective agents has been proposed, taking into account the stage of the disease and the functional renal reserve for maximum preservation of functioning nephrons.

**Keywords:** chronic kidney disease; eGFR; functional renal reserve; renoprotection; RAAS blockers

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

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

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: drivanovdd@gmail; контактний тел.: + 380504448788.

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: drivanovdd@gmail; phone: + 380504448788.

Ренопротекція — система заходів переважно фармакологічного контролю, що сприяє тривалому збереженню функції нирок [1]. У вузькому значенні цей термін синонімічний захисту нирок від ушкоджуючих факторів, таких як рентгенконтрастні речовини, нестероїдні протизапальні препарати [2], деякі антибіотики [3] і цитостатики. У медико-соціальному сенсі ренопротекція — це вся супровідна терапія для збереження здоров'я нирок (рис. 1).

Ефективність ренопротекції оцінюється за динамікою рШКФ [4]. Іншими словами, якщо втручання призводить до уповільнення зниження рШКФ, призупинення цього процесу або відновлення рШКФ, його можна вважати ренопротекторним.

У здорових осіб у стані функціонального спокою ШКФ не є максимальною від її істинно існуючого рівня [5]. В основному ця величина становить у середньому близько 50 % від справжньої. Саме тому при термінальній хронічній нирковій недостатності достатньою для нормальної життєдіяльності є трансплантація однієї нирки реципієнту.

При прогресуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) кількість функціонуючих нефронів знижується [6], і при рШКФ близько 60 мл/хв/м<sup>2</sup> наближається критична втрата функції, яка не має зворотного шляху до відновлення. Решта нефронів працюють у підвищеному компенсаторному режимі з гіперфільтрацією, і ступінь можливої компенсації визначається функціональним нирковим резервом (ФНР).

Минуло більше ніж 20 років із моменту введення поняття ФНР, але його почали застосовувати в прак-

Renoprotection is a system of measures, primarily of pharmacological control, contributing to the continued preservation of renal function [1]. In other words, this term is synonymous to kidney protection from damaging factors, such as radiocontrast agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs [2], certain antibiotics [3], and cytotoxic drugs (cytostatics). In the medical and social sense, renoprotection is an overall accompanying therapy aimed at preservation of the renal health (Fig. 1).

The efficacy of renoprotection is assessed by the eGFR dynamics [4]. In other words, when interventions lead to a slowdown, suspension or recovery of the eGFR, it can be considered renoprotective.

In healthy individuals at functional rest, GFR does not reach the maximum of its true level [5]. Generally, its value averages at approximately 50 % of the present one. That is why, in cases of end-stage chronic renal failure, the transplantation of one kidney is sufficient for normal functioning in recipient.

As the CKD progresses, the number of functioning nephrons decreases [6], and with the eGFR of approx. 60 mL/min/m<sup>2</sup> a critical loss of function occurs with no return to recovery. The remaining nephrons are functioning in an increased compensatory mode with hyperfiltration and the degree of possible compensation is determined by the renal functional reserve (RFR).

Although it is more than 20 years since the concept of RFR has been introduced, this definition

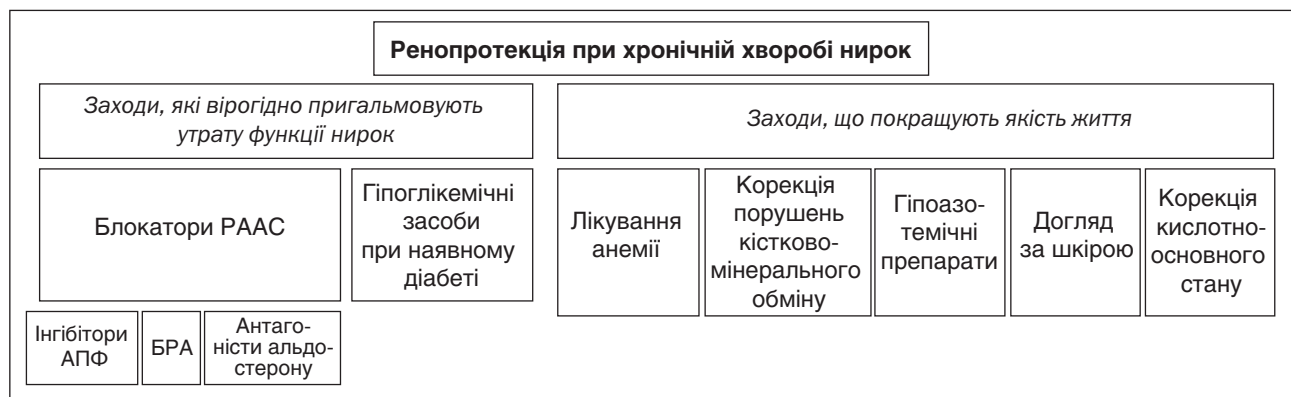


Рисунок 1. Напрямки ренопротекції при хронічній хворобі нирок

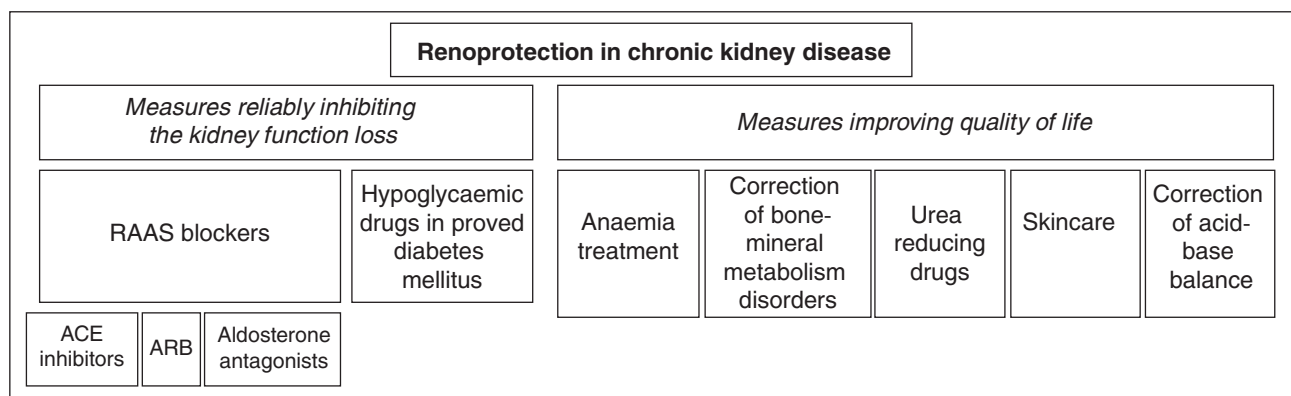


Figure 1. Renoprotection methods in chronic kidney disease

тиці тільки останніми роками. Відомі методики визначення ФНР (м'ясне і білкове навантаження, введення амінокислот, глюкагону, допаміну і т.п. [7]) були мало пристосовані до реальних клінічних умов. І лише після встановлення феномену регуляції транспорту натрію як ключового елементу забезпечення іоно-, волюмо- і осморегуляції була розроблена сучасна методика оцінки ФНР [8], яка виконується наступним чином.

Пацієнту виконують забір венозної крові для визначення креатиніну сироватки крові й розрахунку ШКФ за формулою СКД-ЕПІ. Потім пацієнт випиває 0,45–0,50% розчин натрію хлориду з розрахунку 0,5 % від маси тіла протягом 5–7 хвилин (у середньому 400 мл) [9]. Далі необхідно перебувати в стані спокою в сидячому положенні протягом однієї години. Через одну годину пацієнт спорожнює сечовий міхур, визначають об'єм виділеної сечі й концентрацію креатиніну в ній. За формулою розраховується екскреція креатиніну за одну годину.

$$EK = Uk \cdot D60,$$

де EK — екскреція креатиніну, Uk — концентрація креатиніну (ммоль/л) в порції сечі індукованого діурезу, зібраної за 1 годину, D60 — кількість сечі, зібрана за 1 год.

На основі показників екскреції креатиніну та рівня сироваткового креатиніну, визначеного через годину після навантаження 0,45–0,50% розчином натрію хлориду, розраховується ШКФ за кліренсом креатиніну.

$$KK = EK / 60 / Pk,$$

де Pk — плазмова концентрація креатиніну.

Функціональний нирковий резерв визначається відсотковим співвідношенням стимульованої ШКФ до базової.

$$ФНР = (ШКФст - ШКФб) / ШКФб \cdot 100 \% [10].$$

Оцінка ФНР проводиться наступним чином: ФНР вважається хорошим при прирості ШКФ понад 50 %, збереженням при прирості 10–50 % і відсутнім при значеннях менше ніж 10 %.

У частини пацієнтів зі зниженою рШКФ водно-сольове навантаження дозволяє виявити наявність ФНР. Швидкість клубочкової фільтрації іноді може збільшуватися до нормальних величин, характерних для здорових людей.

Визначення ФНР дає можливість діагностувати наявність і характер ураження нирок — пошкодження або ж зменшення кількості нефронів. При цьому важливо відзначити: якщо при визначенні ФНР його величина знаходиться в нормальних межах, то можна стверджувати, що кількість нефронів не зменшена.

ФНР слід розглядати як рутинний додатковий тест до розрахункової ШКФ (за формулою ЕПІ) для індивідуалізації ренопротекції в пацієнтів із ХХН. Його доцільно проводити повторно, особливо при появі ознак переходу до наступної стадії ХХН. З огляду на структуру нозологічних причин ХХН визначення ФНР доцільне перш за

has been used only in recent years. The known methods for RFR determining (meat and protein load, administration of amino acids, glucagon, dopamine, etc. [7]) were poorly adapted to clinical settings. After the establishment of the phenomenon of sodium transport regulation as the key element in the provision of ion-, volume- and osmoregulatory systems, the modern method for RFR estimation was developed [8] and is performed as follows.

A venous blood sample is taken from a patient to determine creatinine and calculate GFR using the EPI formula. Then the patient drinks 0.45–0.50% sodium chloride solution at the rate of 0.5 % of body weight for 5–7 minutes (on average, 400 mL) [9]. After that, the patient has to rest seated for an hour. In an hour the patient has to void the bladder and the amount of urine and creatinine concentration in it are determined. The formula calculates creatinine excretion in one hour.

$$CE = Uc \cdot D60,$$

where CE — creatinine excretion, Uc — concentration of creatinine (mmol/L) in the diuresis-induced urine specimen collected in 1 hour, D60 — amount of urine collected in 1 hour.

Based on the creatinine excretion rates and the serum creatinine level determined one hour after the load of 0.45–0.50% sodium chloride solution, the GFR is calculated from the creatinine clearance.

$$CC = CE / 60 / Pc,$$

where Pc — plasma creatinine concentration.

The renal functional reserve is determined by the percentage of stimulated glomerular filtration rate to baseline.

$$RFR = (GFRst - GFRb) / GFRb \cdot 100 \% [10].$$

The RFR is assessed as good with GRF increased more than 50 %, persistent with GRF increased 10–50 %, and absent with the values below 10 %.

In some patients with reduced eGFR, the water-salt load makes it possible to detect the presence of RFR, and filtering can sometimes increase to normal values typical for the indicators observed in healthy subjects.

Determination of RFR makes it possible to diagnose the kidney damage, its nature or reduction in nephrons number. It is important to note that if in case of RFR determination its value is within normal limits, the number of nephrons is considered to be not reduced.

RFR should be considered as a routine additional test to the estimated GFR (based on the EPI formula) for individualization of renoprotection in patients with CKD. It would be reasonable to conduct it re-

все в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетом і при значеннях рШКФ від 90 до 15 мл/хв (для діапазону рШКФ 60–30 мл/хв/м<sup>2</sup> це критично важливо) [11].

Як відомо, до препаратів ренопротекторної дії, що впливають на провідний механізм прогресування, можна віднести інгібітори РААС (іРААС) [12], оскільки тільки вони мають доказову базу щодо збереження ШКФ. До сьогодні ми використовували такий алгоритм призначення ІАПФ/БРА залежно від рШКФ (рис. 2) [13]:

- за наявності гіперфільтрації та нормотензії доцільно розглядати терапію блокаторами РААС (одноразово на ніч у невеликій дозі) як засобами, що призводять до нормалізації рШКФ;

- із метою гальмування прогресування ХХН при ШКФ в межах 110–90–60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (ХХН 0–2-ї стадії) можливий розгляд питання про комбінації ІАПФ + БРА або прямих інгібіторів реніну (аліскірен). Дане поєднання може мати переваги при вираженій протеїнурії (ці пацієнти повинні знаходитися під наглядом нефролога, і вони потребують ретельного регулярного моніторингу рівня креатиніну та калію сироватки крові);

- при рШКФ 60–30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (ХХН 3а–3б) показана монотерапія іРААС, пріоритетним є призначення БРА;

- при зниженні ШКФ менше ніж 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (ХХН 4–5-ї стадії), ймовірно, слід відмовитися від призначення блокаторів РААС, зважаючи на їхній негативний вплив на рШКФ. У цьому випадку в нефрологічній практиці формула БРІМОНЕЛ [13] (альдактон/еплеренон і торасемід/ксипамід) — БР(а)І(апф)МО(ксонідин)НЕ(біволлол)Л(ерканідипін) замінюється на МОНЕЛ + урапідил/міноксидил. *Примітка:* при гіперкаліємії понад 6,0 ммоль/л антагоністи альдостерону відмінюються або призначаються калієві біндери;

- при будь-якій рШКФ у пацієнтів, які отримують нирково-замісну терапію гемодіалізом (ХХН 5Д), використання ІАПФ/БРА визначається кардіологічними показаннями (артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, гострий коронарний синдром). Стадія 5П вимагає, якщо можливо, відмови від ІАПФ/БРА як антигіпертензивних препаратів (аналогічно як при зниженні рШКФ менше ніж 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), але їх використання можливе при інших показаннях із приводу захворювань серцево-судинної системи;

- при ХХН 5Т, ймовірно, тактика визначається рівнем рШКФ, як наведено вище.

Треба окремо зупинитись на застосуванні моксонідину (в Україні бренд Моксогамма). Цей препарат є блокатором імідазолінових рецепторів та проявляє потужний антигіпертензивний і ренопротекторний ефекти. Він використовується в дозі 0,2–0,4 мг двічі на день і, фактично, становить основу терапії при ХХН 5-ї стадії. При відміні блокаторів РААС (формула МОНЕЛ: МОксонідинНЕбіволлолЛерканідипін) його доза нерідко збільшується вдвічі, що дозволяє контролювати артеріальний тиск.

При призначенні блокаторів РААС перевага віддається БРА над іАПФ, за винятком пацієнтів, які перенесли коронарні події, у яких доказова база іАПФ залишається кращою

peatedly, especially in the presence of the signs of transition to the next stage of the CKD. Considering the structure of the nosological causes of CKD, the expediency of performing RFR test is indicated primarily in patients with hypertension and diabetes mellitus, and with the eGFR values of 90 to 15 mL/min (this is of critical value for the range of eGFR of 60–30 mL/min/m<sup>2</sup>) [11].

As it is known, only the RAAS inhibitors (RAASi) [12] can be classified as the drugs with renoprotective pathogenetic action, since they are the only ones that have the evidential basis attesting to preservation of GFR. So far, we have been using the following algorithm for ACEi/ARB prescription depending on eGFR (Fig. 2) [13]:

- in case of hyperfiltration and normotension, the therapy with the RAAS blocker (given as a small single bedtime dose) should be considered as a means leading to eGFR normalization;

- in order to inhibit the progression of the CKD with GFR within 110–90–60 mL/min/m<sup>2</sup> (CKD stages 0–2), it is possible to consider the combination of ACE inhibitor + ARB or administration of direct renin inhibitor (aliskiren), such combination may have advantages in severe proteinuria (these patients should be followed up by a nephrologist; careful regular monitoring of creatinine and potassium levels is required);

- RAASi monotherapy is prescribed in cases of eGFR of 60–30 mL/min/m<sup>2</sup> (CKD stage 3a–3b); ARB indication may have the priority;

- in GFR below 30 mL/min/m<sup>2</sup> (CKD stage 4–5), it is recommended to prescribe no RAAS blockers due to the negative effect on eGFR. In this case, the BRIMONEL formula [13] (aldactone/eplerenone and torasemide/xipamide) used in nephrological practice — (a)BRI(ace)MO(xonidine)NE(bivolol)L(ercanidipine) is replaced with MONEЛ + urapidil/minoxidil;

- for any eGFR in patients receiving renal replacement therapy with haemodialysis (CKD stage 5D), the use of an ACE inhibitor/ARB is determined by cardiac indications (hypertension, heart failure, acute coronary syndrome). Stage 5P requires, if possible, refusing the use of ACE inhibitors/ARBs as antihypertensive drugs (similarly to eGFR decrease to less than 30 mL/min/m<sup>2</sup>), but their use is possible in other cardiovascular indications;

- in CKD stage 5T, the management tactic is determined by eGFR level as shown above.

When prescribing RAAS blockers, preference should be given to ARBs over the ACE inhibitors with the exception of patients who have experienced coronary events, where the evidential basis in favour of the ACE inhibitors remains preferable [14]. SGLT-2 inhibitors are already used in combination with RAAS inhibitors for the purpose of renoprotection. Their ability to modulate the tone of the afferent arteriole is also implemented in the preservation of

[12]. Гліфлозини (інгібітори SGLT-2) уже використовуються в комбінації з інгібіторами РААС з метою ренопротекції. Їх здатність модулювати тонус аферентної артеріоли також реалізується в збереженні функції нирок. Доказові дані дозволили рекомендувати інгібітори SGLT-2 як другу лінію цукрознижувальних препаратів після метформіну в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу й супутньою ХХН або серцевою недостатністю [14]. А це на сьогодні кожна друга людина з цукровим діабетом 2-го типу.

Визначення ФНР вносить корективи в описану тактику ренопротекції іРААС (рис. 3).

Доцільність відміни іРААС зумовлена здатністю нирки зберігати наявну залишкову функцію фільтрації, яку зменшує терапія ІАПФ/БРА. Інгібітори SGLT-2 відмінюють при рШКФ менше ніж 30 мл/хв/м<sup>2</sup>.

## Висновки

1. Ренопротекція є обов'язковим компонентом у клінічному веденні пацієнтів із ХХН.

2. Можливості ренопротекції обмежені рШКФ і ФНР. Ренопротекція тим ефективніша, чим вищою є

renal function. The evidence allows recommending SGLT-2 inhibitors as the second-line glucose-lowering drugs after metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant CKD or heart failure [15], and as of today, it is every second person with type 2 diabetes mellitus.

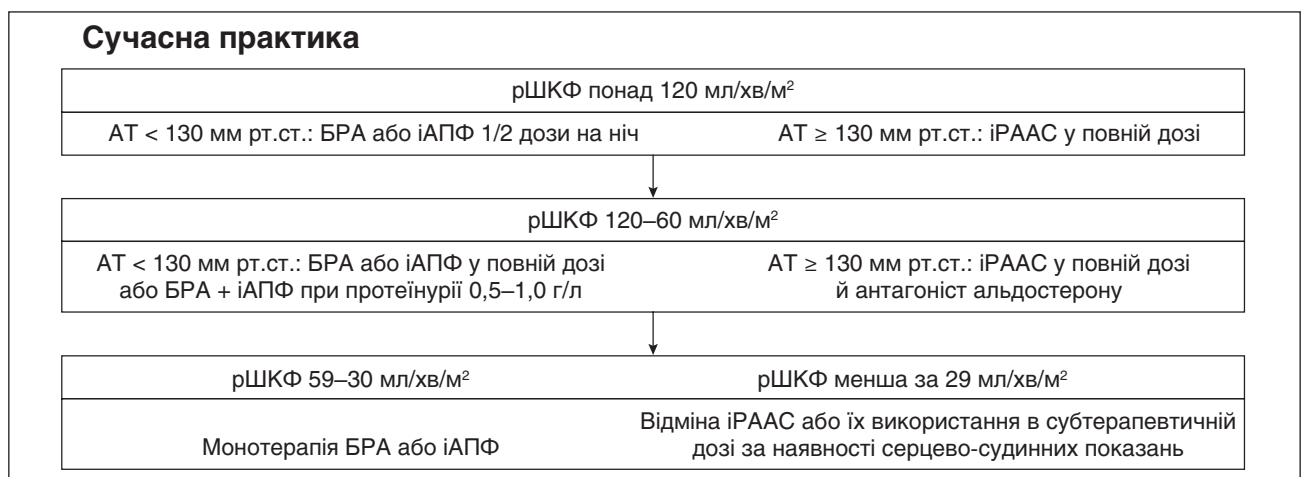
Performance of the test for the presence of RFR makes adjustments to the described tactics of renoprotection with RAASi (Fig. 3).

The expediency of discontinuation of RAASi is due to the ability of the kidney to preserve the existing residual glomerular filtration function, which is reduced by the ACE inhibitor/ARB therapy. SGLT-2 inhibitors should be discontinued when eGFR is below 30 mL/min/m<sup>2</sup>.

## Conclusions

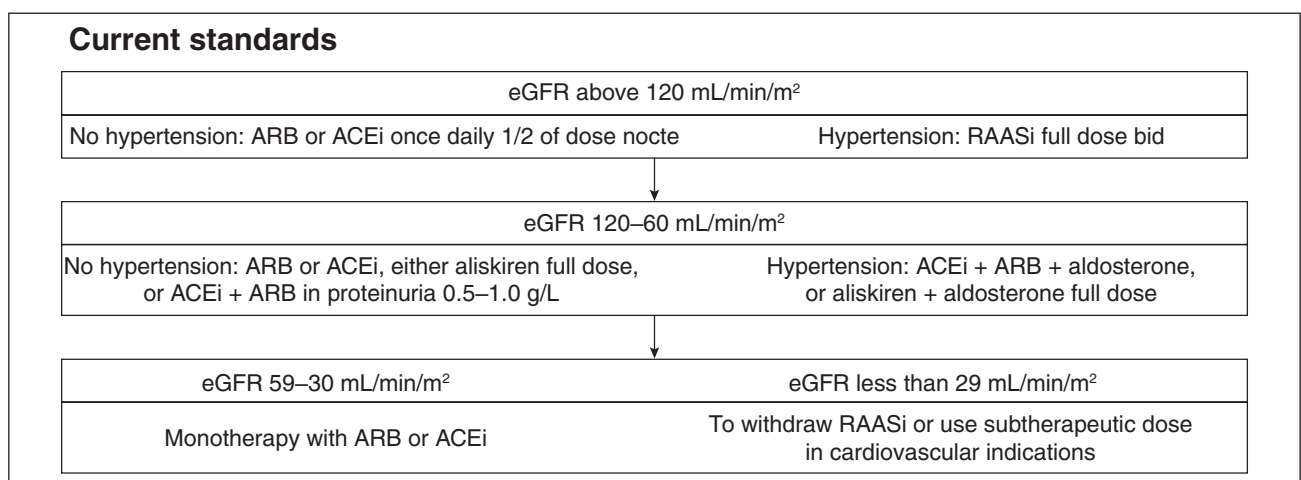
1. Renoprotection is an essential component in the clinical management of the CKD patients.

2. The possibilities of renoprotection are limited by eGFR and RFR. Renoprotection is more effec-



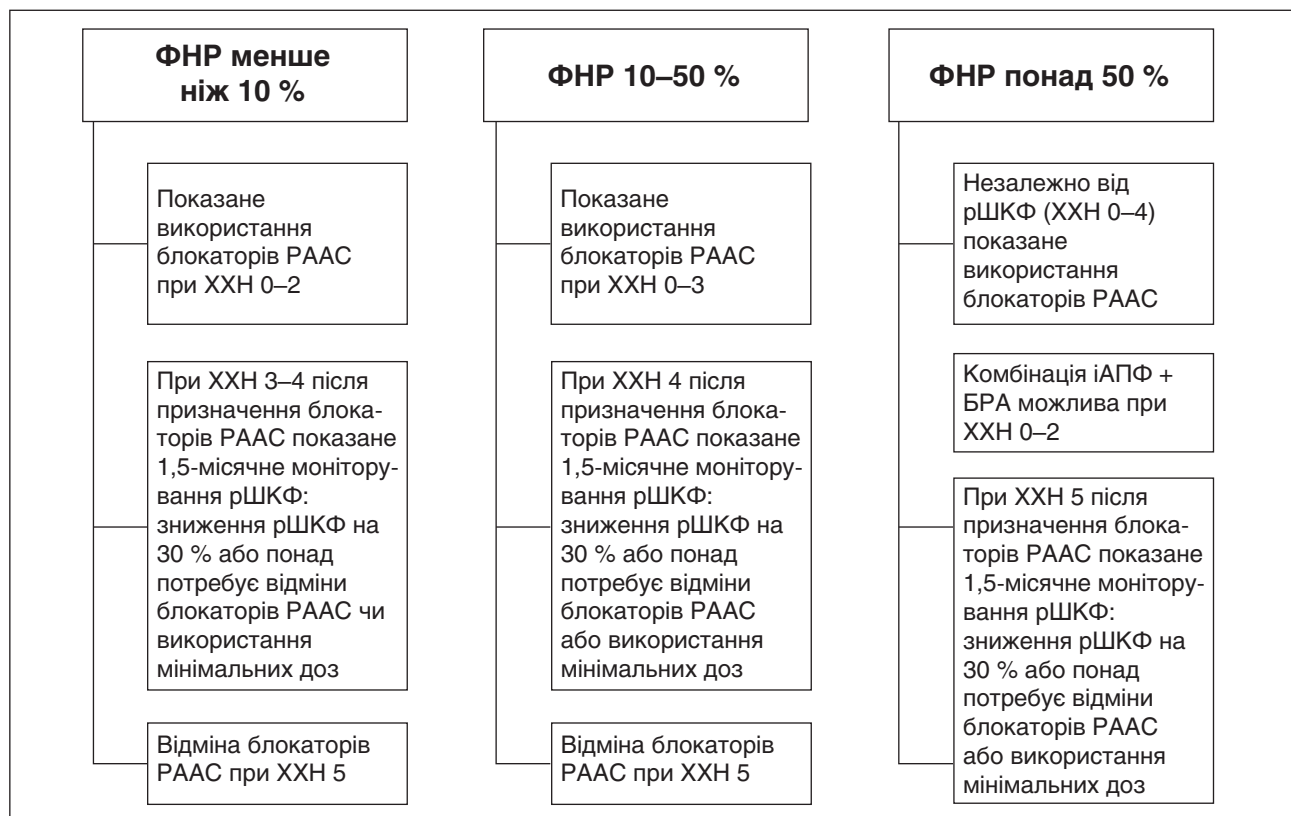
**Рисунок 2. Сучасна практика ренопротекції**

**Примітка:** цільовий АТ згідно з рекомендаціями 2017 ACC/AHA.



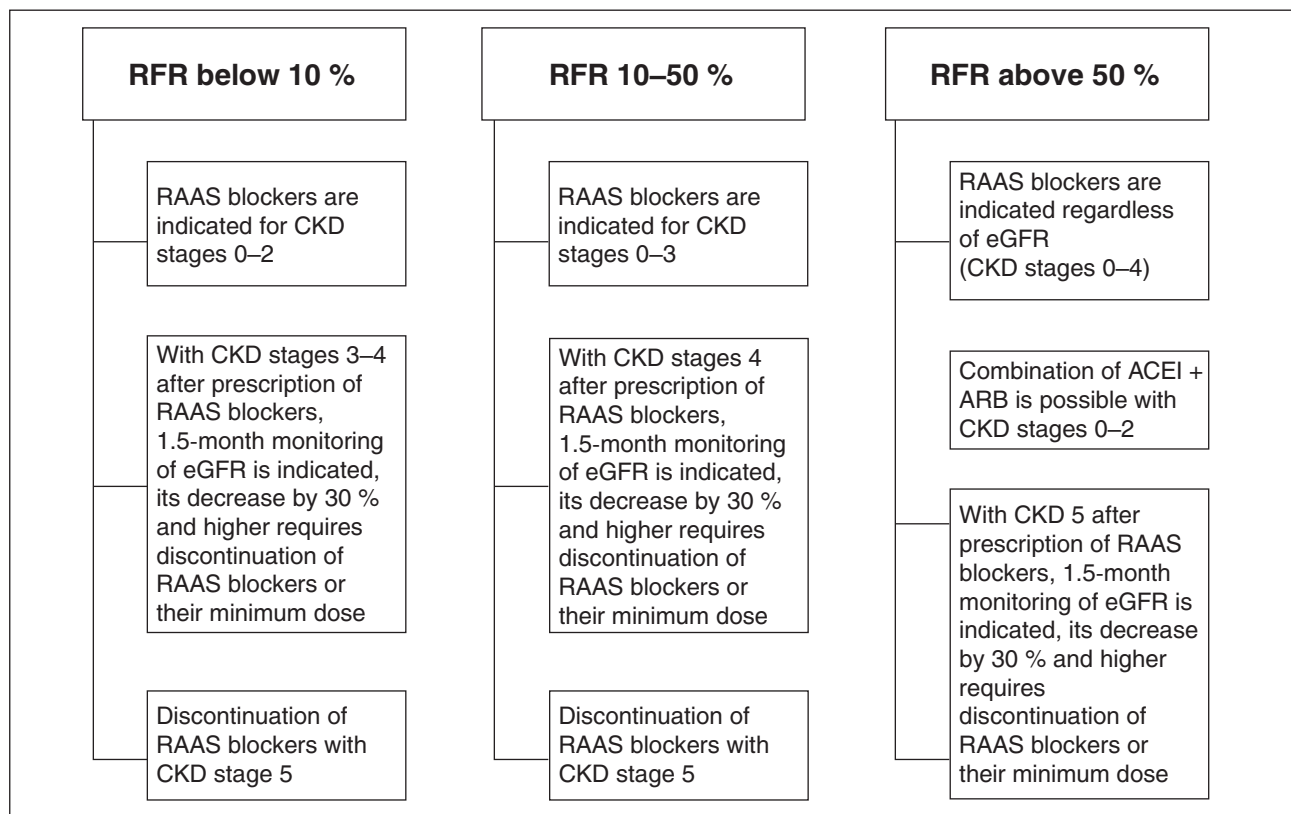
**Figure 2. Current standard of renoprotection**

**Notes:** target BP according to ACC/AHA recommendations 2017.



**Рисунок 3. Тактика індивідуалізації ренопротекції залежно від ФНР і рШКФ**

**Примітка:** 1,5-місячне монітування включає визначення креатиніну й сечовини з розрахунком ШКФ кожні 2 тижні.



**Figure 3. Tactics for individualization of a renoprotection depending on RFR and eGFR**

**Note:** 1.5-month monitoring includes creatinine and urea studies with calculation of GFR every 2 weeks.

початкова функція нирок і чим більший ФНР має конкретний пацієнт.

3. Доцільно проводити додаткову до рШКФ оцінку ФНР для визначення засобів ренопротекції та прогнозу ХХН.

4. Для ренопротекції використовуються іАПФ, БРА й інгібітори SGLT-2. Доцільність їх комбінацій визначається рШКФ і ФНР.

**Конфлікт інтересів:** не заявлений.

**Рецензенти:** проф. Корж О.М., проф. Курята О.В. ■

when the initial kidney function and RFR are higher in a specific patient.

3. The study of RFR is advisable in addition to eGFR assessment to determine the means of renoprotection and the prognosis of CKD.

4. ACE, ARB, and SGLT-2 inhibitors are used for renoprotection. The feasibility of their combinations is determined by eGFR and RFR.

**Conflict of interests.** Not declared.

**Reviewers:** prof. Korzh O.M., prof. Kuriata O.V. ■

## Список літератури/References

1. Perico N. *The future of renoprotection* / Perico N., Co-dreanu I., Schieppati A., Remuzzi, G. // *Kidney International*. — 2005. — Vol. 68. — P. 95-101. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09716.x

2. Duke G.J. *Renal protective agents: a review* // *Critical Care and Resuscitation*. — 1999. — Vol. 1, N 3. — P. 265-275.

3. Bamgola O. *Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update* // *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. — 2016. — Vol. 7, N 3. — P. 136-147. doi: 10.1177/2042018816638223

4. van Baar M.J.B. *GLP-1 receptor agonists, CKD, and eGFR trajectory* / van Baar M.J. B., van Raalte D.H., Muskiet M.H. // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. — 2018. — Vol. 6, N 10. — P. 764-765. doi: 10.1016/j.18(10)30241-9.

5. Ratanasrimetha P. *Renal functional reserve* / Ratanasrimetha P., Quirich M., Phisitkul S.J.T.S.R., Chronicles C. // *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*. — 2018. — Vol. 6, N 25. — P. 26-30. doi: 10.12746/swrcc.v6i25.480.

6. Schnaper H.W. *Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease* // *Pediatric nephrology*. — 2014. — Vol. 29, N 2. — P. 193-202. doi: 10.1007/s00467-013-2494-8.

7. Molitoris B.A. *Rethinking CKD Evaluation: Should We Be Quantifying Basal or Stimulated GFR to Maximize Precision and Sensitivity?* // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2017. — Vol. 69, N 5. — P. 675-683. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.028.

8. Гоженко А.І. *Функціональний нирковий резерв: Монографія / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москоленко, В.М. Сірман. — Одеса: Фенікс, 2015. — 180 с.*

9. Иванов Д.Д. *Нефрология под микроскопом. Функциональный почечный резерв* / Иванов Д.Д., Гоженко А.И. // *Український медичний часопис*. — 2018. — № 3(1). — С. 74-75.

10. Гоженко А.І. *Функціональний нирковий резерв: фізіологічне значення функціонального ниркового резерву та обґрунтування методики його визначення* / Гоженко А.І., Кравчук А.В., Сірман В.М., Никитенко О.П., Романів Л.В. // *Нирки*. — 2015. — № 4. — С. 7-11.

11. Иванов Д.Д. *Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и функциональный резерв почек. Есть ли предел ренопротекции?* // *Почки*. — 2015. — № 4 (14). — С. 12-15.

12. Messerli F.H. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use?* / Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S.F. // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2018. — Vol. 71, N 13. — P. 1474-1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.

13. Иванов Д.Д. *Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск* / Иванов Д.Д., Курята А.В., Гармиш И.П. // *Почки*. — 2018. — Т. 7, № 2. — С. 81-86.

14. Davies M.J. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)* / Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. [et al.] // *Diabetologia*. — 2018. — P. 1-38. doi: 10.2337/dci18-0033.

Отримано / Received 05.10.2018

Отримано у виправленому вигляді / Received in a corrected form 09.10.2018

Прийнято до друку / Accepted for printing 01.11.2018 ■

Иванов Д.Д.<sup>1</sup>, Гоженко А.И.<sup>2</sup>, Савицкая Л.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса, Украина

<sup>3</sup>Коммунальное учреждение Киевского областного совета «Киевская областная больница № 2», г. Киев, Украина

### Ренопротекция и ее взаимосвязь с рСКФ и функциональным почечным резервом

**Резюме.** Ренопротекция — система мер преимущественно фармакологического контроля, способствующих продолжительному сохранению функции почек. При выборе тактики ренопротекции следует учитывать не только расчетную СКФ (по формуле EPI), но и функциональный почечный резерв. Физиологически обоснованной является методика определения почечного резерва с пероральным применением 0,45–0,50% раствора натрия хлорида из расчета 0,5 % от массы тела. Определение почечного резерва на основе этой методики как рутинный метод обследова-

ния пациентов с нефрологической патологией позволяет получить дополнительную информацию не только о количестве функционирующих нефронов, но и об их состоянии. Предложен дифференцированный подход к назначению ренопротекторных средств с учетом стадии заболевания и функционального почечного резерва для максимального сохранения функционирующих нефронов.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; рСКФ; функциональный почечный резерв; ренопротекция; ингибиторы РААС



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

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

## Сравнительная эффективность различных подходов к метафилактике часто рецидивирующих инфекций мочевой системы

**Резюме.** Проведено сравнительное открытое проспективное исследование клиничко-лабораторной эффективности и безопасности приема препарата фосфомицина трометамола Эспа-фоцин и препарата золотарника обыкновенного Цисто-аурин производства Esparma GmbH у 126 больных часто рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей (РИМП), рандомизированных в четыре статистически однородные группы. В ходе лечения пациентки всех групп использовали стратегию поведенческой терапии и посткоитальной профилактики. Пациентки группы А (n = 32) также принимали Цисто-аурин по 1 табл. 4 р. в день курсами по 15 дней каждого месяца в течение 6 мес., группы В (n = 34) — тот же препарат по 2 табл. 2 р. в день курсами по 15 дней каждого месяца в течение 6 мес., группы D (n = 30) — Эспа-фоцин 3 г 1 раз в 10 дней в течение 6 мес., пациентки группы сравнения С (n = 30) специальной терапии не получали. Эффективность лечения оценивалась на протяжении 12 мес. от начала исследования, с контрольными визитами через 15 дней, 3, 6, 9 и 12 месяцев от рандомизации. В ходе исследования получен пул объективных данных, свидетельствующих о достоверном снижении числа рецидивов РИМП в течение 6 мес. лечения у больных клинических групп, а также на протяжении проспективного 6-месячного периода. По данным шкалы продуктивности, позитивный клинический эффект отмечен у 83,3 % больных из группы Цисто-аурина, у 93,3 % больных из группы Эспа-фоцина, а также у 20 % пациенток группы сравнения. В активной фазе лечения противорецидивная эффективность была достоверно выше среди больных группы D, где снижение количества рецидивов в течение первых трех месяцев лечения составило 86,8 % и достигнутый показатель (0,07 ± 0,09 рецидива за 3 мес.) сохранялся неизменным до окончания приема препарата. Соответствующая динамика в группах А и В была ниже — 69,2 и 60 % в течение 3 мес. и 92,3 и 73,3 % в течение 6 мес.; у пациенток из группы сравнения аналогичные показатели составили 21,4 и 7,1 % соответственно. Достоверное снижение лейкоцитурии у пациенток клинических групп было достигнуто уже через 15 дней приема препарата, на 57,9 % в группе D и на 33,9 и 27,5 % в группах А и В, и в течение всего периода лечения на 78,1, 73,4 и 44,6 %, т.е. в 4,6, 3,7 и 1,8 раза ниже исходных значений соответственно. В проспективный период наблюдения у больных групп А и В уровень лейкоцитурии сохранялся достоверно ниже базовых показателей — на 49,2 и 34,2 % (p < 0,01), в то время как среди пациенток группы фосфомицина практически возвратился к исходным показателям. Динамика бактериурии и пиурии в группе D характеризовалась существенно большей скоростью и амплитудой проявления пиковой эффективности антибактериальной активности, но более быстрой реверсией клиничко-лабораторных результатов по сравнению с аналогичными показателями после приема Цисто-аурина. Амплитуда и скорость устранения клинических симптомов по UTISA среди пациентов, принимавших Эспа-фоцин, была значительно выше, чем у больных, использовавших препарат золотарника (ΔM = 58,15 против 41,2 %), однако со столь же прогрессивной реверсией клинических проявлений РИМП после отмены лечения. Более медленная динамика клинической эффективности в группах А и В сочеталась со столь же плавной инверсией совокупности симптомов патологии. По амплитуде клинической эффективности при РИМП эффективность интермиттирующего приема Цисто-аурина сопоставима с фосфомицином. Скорость нарастания клинического результата при терапии препаратом золо-

тарника в 1,5 раза медленнее, сила проявлений на 24,7 % ниже, тогда как стойкость действия после отмены приема — в 1,45 раза больше по сравнению с антибиотикотерапией. Увеличение кратности приема Цисто-аурин обеспечивает более высокий клинический результат при неизменной длительности эффекта. Сравнительная интегральная эффективность различных режимов интермиттирующей терапии по ключевым показателям динамики клинических, лабораторных данных и качества жизни позволяет рекомендовать прием препарата фосфомицина Эспа-фоцин для лечения РИМП, сопровождающихся агрессивным течением, высокой бактериурией и лейкоцитурией, сочетанием различных уропатогенов в культуральном исследовании. Интермиттирующий прием Цисто-аурин имеет приоритет при умеренной бактериурии, необходимости значительной продолжительности противорецидивного лечения, у больных с выраженной индукцией фунгинальной активности и РИМП, связанными с персистенцией *C. albicans*, локальными и системными проявлениями дисбиозов.

**Ключевые слова:** инфекции мочевой системы; рекуррентный цистит; часто рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей; цистит; фосфомицин; золотарник; *Solidago Virgaurea*; профилактика цистита; метафилактика инфекций мочевыводящих путей; Цисто-аурин; Эспа-фоцин

## Введение

Часто рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (РИМП) относятся к распространенной, финансово затратной и социально дезадаптирующей хронической патологии, преимущественно поражающей женщин как репродуктивного, так и постменопаузального возраста. Согласно действующему определению Европейской урологической ассоциации (EAU), к РИМП относятся неосложненные инфекции мочевыводящих путей (ИМП), имеющие 3 и более эпизода обострений за год или 2 и более эпизода за полгода [1–5]. Данная проблема стоит особняком среди патологий мочевой системы, характеризуясь особыми проявлениями клиники и динамики, уникальным патогенезом, связанным с бактериальной колонизацией подлежащих слоев уротелия, кумуляцией внутриклеточных сообществ уропатогенов в клетках организма-хозяина [6, 7], формированием «тихих» микробных резервуаров инвазивных штаммов *E. coli* в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря, ограничением активности полиморфноядерных нейтрофилов и редукцией звеньев гуморального и локального клеточного иммунитета. При этом происходит интраэпителиальное накопление латентных форм резистентных возбудителей, а также формирование биопленок и клеток-персистеров [8].

РИМП — причина значительного снижения качества жизни, связанного со здоровьем, и изменений личности пациента, обусловленных формированием адаптивного копинг-поведения, снижением самооценки, дезадаптацией и социальной изоляцией. Значительная распространенность патологии, отсутствие действенных стратегий профилактики и метафилактики РИМП, значительные экономические затраты и социальные аспекты, связанные с патологией, определяют приоритетность и высокую актуальность проблемы поиска адекватных средств терапии, профилактики и метафилактики заболевания [9].

Основные векторы действующей стратегии ведения больных РИМП — антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика, а ключевые звенья ее

проведения — широта арсенала, доступность и эффективность антимикробных средств [2, 5, 6, 10]. Наиболее используемые средства продолжительной антибиотикопрофилактики в межрецидивном периоде у больных РИМП — фосфомицин и нитрофураны, а также низкие дозы цефалоспоринов и фторхинолонов. Известными негативными проявлениями подобной стратегии являются селекция полирезистентных штаммов уропатогенов, локальная и системная иммуносупрессия, проявления грибковой инфекции, кишечного и генитального дисбиоза и дисбактериоза [11–14]. Между тем драматический рост резистентности основных возбудителей РИМП по отношению к фторхинолонам и цефалоспорином за последние десятилетия внес существенные ограничения в режим применения препаратов этих групп [14]. Среди средств, обеспечивающих эффективную антибактериальную метафилактику РИМП, особое место занимает фосфомицин, который отличает эффективность при однократном приеме, стабильно низкий уровень приобретения бактериальной резистентности уропатогенов и угнетение формирования перекрестной резистентности к другим группам антибиотиков благодаря уникальным свойствам индукции формирования мутаций, снижающих вирулентность и устойчивость бактерий *Enterobacteriaceae*. Между тем действующие рекомендации урологических ассоциаций указывают на целесообразность поиска эффективных неантибактериальных средств метафилактики РИМП [1, 2]. Наряду с поведенческой терапией, приемом вакцин и лизатов уропатогенных штаммов *Enterobacteriaceae* перспективным представляется применение традиционных средств, в частности препаратов на основе золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea*) [16–19]. Показано, что экстракт золотарника обладает собственной бактерицидной и бактериостатической активностью в отношении ряда уропатогенов, в частности *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *St. epidermidis*, *St. faecalis*, а также тормозит рост грибов *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis* и других. В то же время, несмотря на значительное

количество публикаций о позитивных результатах приема экстракта золотарника в моноисследованиях [8, 9, 15–20, 23], его использование зачастую не может быть в полной мере сопоставимо с антибиотикопрофилактикой за счет различного дизайна исследований и отсутствия возможности интерполяции их результатов с компараторами [1, 11].

Клиническая оценка сравнительной эффективности и терапевтической эквивалентности продолжительной профилактики РИМП приемом антибактериальных и стандартизированных неантибактериальных средств среди статистически однородных групп в рамках одного исследования несет в себе возможность качественной оптимизации действующих подходов к ведению больных данной категории за счет как повышения эффективности, так и улучшения безопасности долговременной метафилактики с использованием данных лечебных средств.

**Целью** нашего исследования стало повышение эффективности и безопасности лечения, а также улучшение качества жизни больных часто рецидивирующими инфекциями мочевой системы посредством сравнительного исследования интермиттирующего приема препарата фосфомицина трометамола и стандартизированного препарата золотарника обыкновенного.

## Материалы и методы

Для реализации цели мы на базе урологической клиники Одесского национального медицинского университета, городской клинической больницы № 10 г. Одессы, медицинского центра «Новые медицинские технологии» провели сравнительное открытое проспективное контролируемое исследование эффективности и переносимости двух препаратов производства немецкой фармацевтической компании esparma GmbH, а именно препарата фосфомицина трометамола ЭСПА-ФОЦИН и оригинального растительного монокомпонентного препарата ЦИСТО-АУРИН. Препарат Цисто-аурин представляет собой стандартизованный сухой экстракт золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea*), содержащий активное вещество в дозе 300 мг в одной таблетке. Препарат Эспа-фоцин представляет собой порошок для приема внутрь, одна доза которого содержит 3 г фосфомицина трометамола.

В исследование включены 126 пациенток с хроническим рекуррентным циститом (средний возраст 40,3 года). Критериями включения послужили характерные клинические проявления заболевания, наличие трех и более эпизодов обострения цистита на протяжении года (European Association of Urology Guidelines, 2017), отсутствие серьезной сопутствующей патологии, показатель ECOG  $\leq 1$ . Критериями исключения из исследования являлись выраженная сердечная или почечная недостаточность, сахарный диабет и любая серьезная сопутствующая патоло-

гия, беременность и лактация, а также количество остаточной мочи более 100 мл.

В период рецидива РИМП пациентки отмечали типичные жалобы на учащенные, болезненные микции малыми порциями, urgentные позывы на мочеиспускание, тупые надлобковые боли вне акта мочеиспускания, выделение мутной мочи. На этапе включения в исследование, по данным культурального анализа, больные имели лабораторные проявления бактериурии различной выраженности.

После получения информированного согласия больные были рандомизированы на четыре статистически однородные по возрасту и спектру основных клинических проявлений группы: три основные клинические — группа А (Цисто-аурин 1 табл. 4 р/д), n = 32, группа В (Цисто-аурин 2 табл. 2 р/д), n = 34, группа D (Эспа-фоцин 1 доза в 10 дней), n = 30, а также группу сравнения С, n = 30 (табл. 1). Обследование и лечение проводили в амбулаторных условиях.

Для инициальной диагностики использовали следующие методы: сбор анамнеза, оценка симптомов, заполнение дневника мочеиспусканий, 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 шкалы оценки симптомов заболевания Urinary Tract Infection Symptom Assessment (UTISA) [21]. Бактериологическое исследование чистой средней порции пузырной мочи проводилось каждые три месяца и включало посев биоматериала на искусственные питательные среды, выделение чистой культуры возбудителя, ее количественную оценку в КОЕ/мл и изучение чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам.

В ходе лечения пациентки всех групп использовали стратегию поведенческой терапии (не передерживать мочеиспускание, соблюдать тщательную гигиену, ограничение острой и экстрактивной пищи) и посткоитальной профилактики (раннее мочеиспускание и гигиенические процедуры после коитуса). Дополнительно пациентки группы А принимали 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 D получали препарат Эспа-фоцин в дозировке 3 г один раз в 10 дней в течение 6 месяцев, пациентки группы сравнения С специальной терапии не получали. В случае рецидива РИМП пациентки групп А, В и С симптомно принимали препарат Эспа-фоцин в дозировке 3 г в 0,5 стакана воды однократно. Проспективный период наблюдения составил 6 месяцев после окончания приема исследуемых препаратов.

Оценка эффективности лечения проводилась на протяжении 12 месяцев от начала исследования, с контрольными визитами через 15 дней, 3, 6, 9 и 12 месяцев от рандомизации. Критериями эффективности лечения послужили частота рецидивных эпизодов цистита в проспективный период наблюдения, оценка качества жизни, связанного со здоровьем, по SF-36 в динамике, 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 также больных группы сравнения. Пациентки, получающие исследуемые препараты на протяжении периода лечения, в целом удовлетворительно перенесли назначенную терапию. Негативных проявлений лечения, которые бы повлекли за собой его отмену либо коррекцию приема препаратов, выявлено не было. По данным шкалы продуктивности лечения, в целом позитивный клинический эффект назначенной терапии отмечен у 83,3 % пациенток из групп Цисто-аурина (86,7 % в группе А и 80 % в группе В), у 93,3 % больных группы Эспа-фоцина, а также у 20 % пациенток группы сравнения.

Важнейшим маркером среди объективных показателей результатов противорецидивного лечения пациенток с РИМП, отражающим кумулятивный эффект исследуемых режимов интермиттирующей терапии на течение заболевания, на наш взгляд, стала динамика рецидивных эпизодов. При статистической оценке динамики рецидивов ИМП, фиксируемых повизитно, за предшествующие визиту 3 месяца выявлены групповые закономерности, связанные с приемом исследуемых препаратов. В течение активной фазы лечения (6 месяцев приема препарата) противорецидивная эффективность была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше среди больных группы, принимавшей фосфомицин (Эспа-фоцин), где снижение количества рецидивов цистита в течение

первых трех месяцев лечения составило 86,8 % и достигнутый показатель ( $0,07 \pm 0,09$  рецидива/3 мес) сохранялся неизменным до окончания приема препарата (рис. 1). Соответствующая динамика при приеме Цисто-аурина была несколько ниже — 69,2 и 60 % в течение 3 месяцев и 92,3 % (группа А) и 73,3 % (группа В) в течение 6 месяцев, в то время как у больных группы сравнения аналогичные показатели составили 21,4 и 7,1 % соответственно.

По окончании лечения в проспективный 6-месячный период наблюдения выявлена регрессия достигнутых показателей в группе D, принимающей антибиотик. Реверсия рецидивных эпизодов в группе D оказалась существенно быстрее соответствующей динамики группы Цисто-аурина — в 1,7 раза. Суммарная эффективность на протяжении всего периода исследования составила в группе Эспа-фоцина 30,2 %, в подгруппах Цисто-аурина

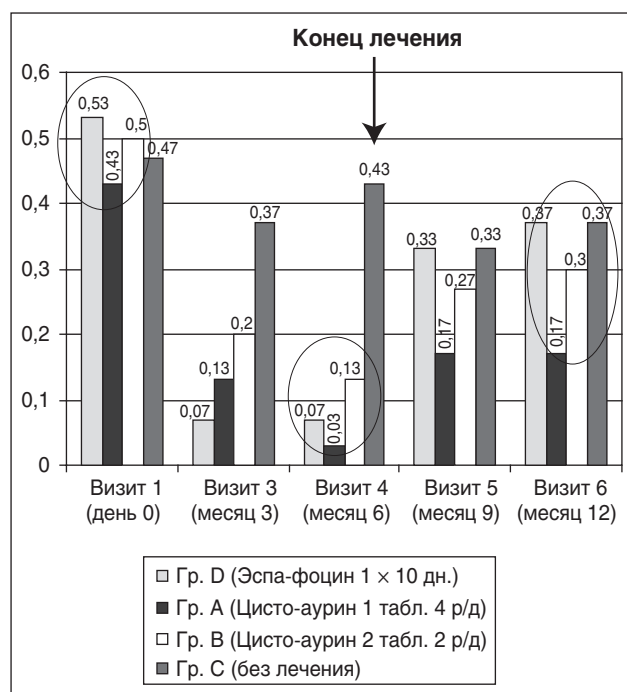


Рисунок 1. Число рецидивных эпизодов ИМП (за истекшие 3 месяца) в динамике

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп до начала лечения

Показатель	Группа	Цисто-аурин (n = 66)		Эспа-фоцин, группа D (n = 30)	Группа С, сравнения (n = 30)
		Группа А (n = 32)	Группа В (n = 34)		
Возраст, лет		41,83 ± 5,46	38,84 ± 4,89	38,84 ± 4,89	42,84 ± 5,53
Число рецидивных эпизодов цистита за предыдущие 12 мес.		6,33 ± 1,31	6,00 ± 0,75	6,00 ± 0,75	5,83 ± 0,76
Данные культурального исследования мочи, %	<i>E. coli</i>	46,7	46,7	46,7	36,7
	<i>Proteus spp.</i>	13,3	13,3	13,3	13,8
	<i>Klebsiella spp.</i>	26,7	26,7	26,7	20,0
	<i>Candida spp.</i>	30,0	30,0	30,0	26,7
	Наличие моноинфекции в бакпосеве	40,0	40,0	40,0	33,3

61,5 и 40,0 % соответственно, а в группе сравнения — 21,4 %. При этом статистически достоверной по отношению к исходным данным в течение всего исследования (12 мес.) являлась динамика лишь в группе А ( $p = 0,02$ ).

Интересной находкой, отмеченной при анализе результатов лечения больных группы Цисто-аурин, стала достоверно более высокая лабораторная и клиническая эффективность препарата при увеличении кратности его приема. Так, среди пациенток группы А по сумме основных оценочных критериев объективной и клинико-лабораторной эффективности получены подтверждения более высокой результативности лечения как в период приема препарата, так и в 6-месячный проспективный период наблюдения по сравнению с больными группы В, принимавшими препарат в идентичной суточной дозе, но в иной кратности.

По ключевым оценочным критериям среди больных основных групп получены статистически достоверные и клинически значимые результаты количества и длительности рецидивов ИМП, частоты и характера мочеиспусканий, позитивной динамики лабораторных показателей пиурии и бактериурии, а также динамики качества жизни на фоне интермиттирующего приема исследуемых средств. Абсолютное большинство включенных в исследование больных с РИМП не имело высоких показателей пиурии на момент начала исследования. В связи с широкой волатильностью лабораторных результатов лейкоцитурии в общем анализе мочи нами категоризированы показатели исследований средней порции мочи в когорты условной нормы (0–5 нейтрофилов в поле зрения), низкой и высокой пи-

урии (6–10 и 11–30 нейтрофилов соответственно). В процессе лечения у пациенток всех клинических групп достигнуто достоверное снижение лейкоцитурии уже через 15 дней приема препарата (рис. 2): на 57,9 % в группе D и на 33,9 и 27,5 % в группах А и В и в течение всего периода лечения на 78,1, 73,4 и 44,6 %, т.е. в 4,6, 3,7 и 1,8 раза ниже исходных значений соответственно. Интересно, что при отмене препарата, в проспективный период наблюдения, у больных групп А и В уровень лейкоцитурии сохранялся достоверно ниже базовых показателей — на 49,2 % ( $p < 0,01$ ) и 34,2 % ( $p < 0,01$ ), в то время как у пациенток группы фосфамицина лейкоцитурия практически возвратилась к исходным показателям ( $p = 0,26$ ). Среди больных группы сравнения статистически значимой динамики как во время лечения, так и после него выявлено не было.

В ходе исследования получены объективные данные количественных и структурных характеристик бактериурии у больных клинических групп.

Будучи ключевым признаком статистического профиля данной категории больных, бактериурия также является наиболее объективной характеристикой, отражающей эффективность лечебных инициатив по поводу РИМП в динамике.

На протяжении исследования отмечено достоверное снижение показателя степени бактериурии у больных основных групп — в период лечения на 49,9 % в группе D и на 41,0 и 27,6 % в группах А и В соответственно. Между тем на протяжении всего периода наблюдения общая динамика бактериурии (13,5, 30,3, 18,0 % соответственно) была статистически значимой только в подгруппах больных, принимавших препарат золотарника, тогда как в когорте, использовавшей Эспа-фоцин, после отмены препарата через 6 месяцев приема произошел достаточно быстрый регресс изменений к базовым показателям (рис. 3). В то же время скорость нарастания эффекта противомикробной активности у больных группы D была безусловно выше — подавляющее большинство пациенток на фоне лечения не имели значимой бактериурии ( $10^4$  и выше) уже в первом контрольном исследовании, тогда как нарастание эффекта приема у больных групп А и В носило существенно более медленный характер. Динамика бактериурии в группе сравнения клинически значимых отклонений не выявила.

В отличие от больных с неосложненными ИМП, которым в значительной мере присуща склонность к моноинфекции с превалированием бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, исследуемые пациентки имели в целом существенно больший полиморфизм выявленных уропатогенов с частым сочетанием двух и более в культуральных исследованиях, значимо меньший процент выявляемых культур *E.coli* и прирост штаммов *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., а также *Candida* spp. (табл. 1). Корреляционный анализ симптомов и выявленной микрофлоры, проведенный на этапах включения в исследование, показал

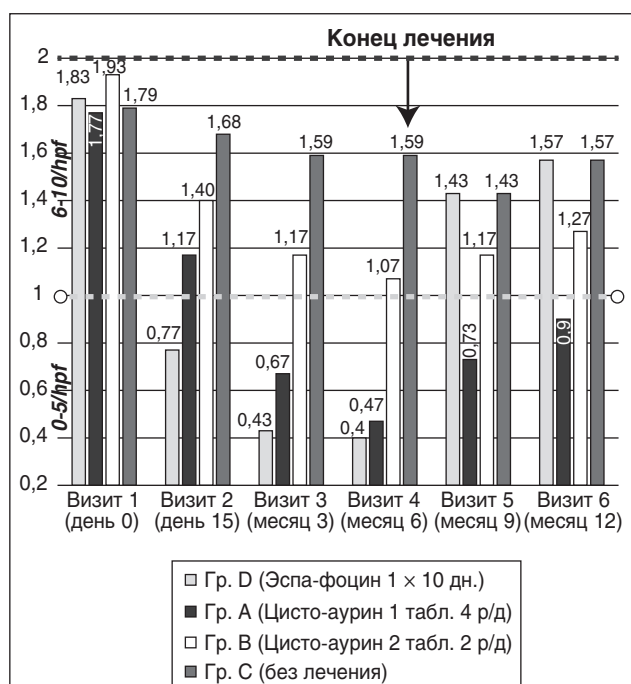


Рисунок 2. Динамика лейкоцитурии у больных клинических групп

достоверно более выраженные клинические проявления рецидивов РИМП (амплитуда выраженности симптомов и степени беспокойства UTISA) в случаях, когда культуральное исследование мочи выявило присутствие *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealyticum*, *Candida* spp. Детальный анализ динамики отдельных уропатогенов по принципу «эрадикация/титр  $\leq 10^3$ » на фоне лечения показал статистически достоверную редукцию через 6 месяцев отдельных клинически значимых микроорганизмов у больных групп приема препарата: *E.coli* на 72,3 % в группе D и 43,6 % в группах А и В, *Klebsiella pneumoniae* на 88,9 и 43,3 %, *P.mirabilis* на 76,9 и 43,6 %, *Candida* spp. на 43,5 и 53,3 % соответственно. Отмена препарата в проспективном периоде характеризовалась прогрессивным нарастанием титров *Enterobacteriaceae*, при этом среди больных группы D данный эффект был существенно более быстрым. Интересной находкой в когортах групп Цисто-аурин стали достоверно лучшие результаты бактериостатического эффекта в отношении *Enterobacteriaceae* у пациенток подгруппы А, где эффективность в отношении *E.coli* и *Klebsiella pneumoniae* была на 25,2–33,4 % выше по отношению к аналогичным результатам в подгруппе В, в то же время подобных тенденций в отношении других уропатогенов отмечено не было.

С учетом важности выявления микробно-микробных и микробно-фунгиальных ассоциаций в моче, непосредственно влияющих на патогенез РИМП, одной из задач исследования было изучение динамики числа различных уропатогенов в моче пациенток. Так, на этапе включения в исследование только 35 % наших больных имели моноинфекцию мочевой системы с одним уропатогеном (преиму-

щественно грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae*), в то время как две трети пациенток имели различные паттерны микробных и микробно-грибковых ассоциаций, среднее число уропатогенов в моче пациенток составило 1,97.

Динамика полиморфизма уропатогенов на фоне лечения характеризовалась статистически достоверным, клинически значимым и стойким снижением по отношению к базовым показателям: среди больных группы D (рис. 4) на 70 % в течение 3 месяцев и сохранялась до конца периода лечения на том же уровне ( $0,6 \pm 0,26$ ,  $\Delta M = 70,0$  %), и имела регрессию при отмене препарата до  $1,33 \pm 0,30$  ( $\Delta M = 30,0$  %). Динамика группы А составила 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 и 1,1 ( $\Delta M = 35,3$  %) через 12 месяцев после начала лечения. Динамика показателей группы сравнения за то же время статистически достоверных изменений не показала. Примечательно, что, несмотря на регресс полиморфизма уропатогенов при отмене лечения, итоговая эффективность в клинических группах была статистически достоверной по отношению к базовым данным:  $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,04$  соответственно. Это позволяет характеризовать исследуемые лечебные подходы как эффективно влияющие на устойчивость межвидовых ассоциаций и полиморфизм уропатогенов у больных с РИМП.

Помимо оценки лабораторной динамики, клиническую эффективность лечения мы оценивали валидизированным инструментом объективизации данных больных — опросником UTISA, с помощью

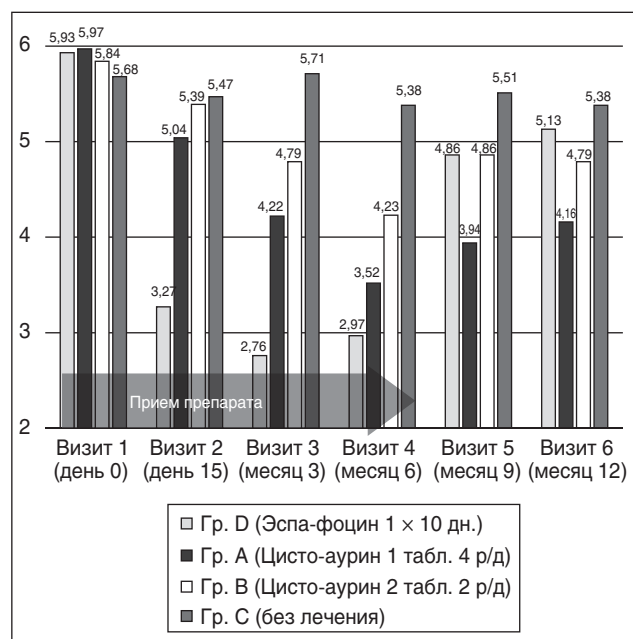


Рисунок 3. Степень бактериурии у исследуемых больных в динамике ( $10^6$ )

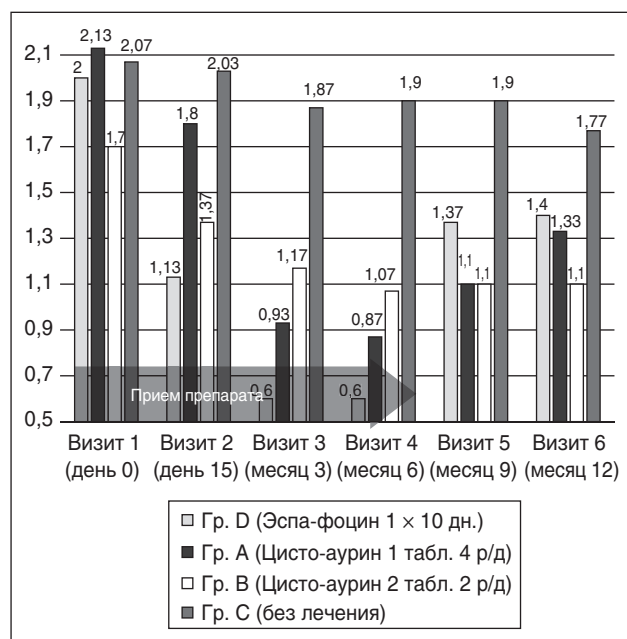


Рисунок 4. Полиморфизм уропатогенов в культуральном исследовании мочи

которого вели детальний учет динамики частоты и характера микций, дизурии, урогенитальной боли и дискомфорта. При оценке динамики выраженности поллакиурии (UTISA frequency) в результате лечения у больных клинических групп обнаружено статистически достоверное снижение этого показателя во всех когортах на фоне приема препарата ( $p < 0,001$ , табл. 2), тогда как в дальнейшем, после окончания лечения, в группе больных D отмечена прогрессивная редукция достигнутых позитивных изменений. Интересно, что среди больных группы Цисто-аурина достигнутая индукция частоты микций характеризовалась значительной длительностью выраженности: по окончании проспективного периода наблюдения показатель по-прежнему достоверно отличался от базовых значений в обеих подгруппах.

Ургентные (императивные) позывы к мочеиспусканию по сравнению с дизурией и поллакиурией определяют существенно худшее качество жизни больной при РИМП. Известно, что патогенез данного симптома вовлекает качественно иные морфологические и функциональные звенья, а также

структуры периферической нервной системы, чем иных проявлений патологии мочевой системы. Динамика императивных позывов на протяжении лечения охарактеризовалась статистически достоверными изменениями и была существенно более высокой среди пациенток группы D по сравнению с группами Цисто-аурина ( $\Delta M = 62,7$  и  $44,9$  % соответственно), тогда как соответствующий показатель группы сравнения значимых изменений по сравнению с исходными данными не продемонстрировал. Спустя 6 мес. после отмены исследуемого препарата лишь пациентки группы A имели достоверные улучшения по данному признаку относительно базовых показателей.

Одним из возможных объяснений существенных различий силы и длительности клинического эффекта одинаковой суточной дозы Цисто-аурина на проявления ургентности в зависимости от режима приема препарата (табл. 3), на наш взгляд, является фармакокинетика ингибирования цитокинов и простагландинов, более связанная со стабильностью концентрации модулирующего агента в плазме крови, чем с общей суточной дозой.

**Таблица 2. Оценка динамики выраженности поллакиурии по UTISA на протяжении исследования**

Визит	Группа	Цисто-аурин		Эспа-фоцин, группа D	Группа С, сравнения
		Группа А (1 табл. 4 р/д)	Группа В (2 табл. 2 р/д)		
1 (день 0)		1,40 ± 0,35	1,8 ± 0,3	1,80 ± 0,32	1,73 ± 0,26
2 (15 дней)		1,03 ± 0,29	1,30 ± 0,33	1,07 ± 0,28	1,50 ± 0,31
3 (3 мес.)		0,63 ± 0,29	0,97 ± 0,33	0,70 ± 0,31	1,50 ± 0,34
4 (6 мес.)		0,57 ± 0,29	0,93 ± 0,32	0,67 ± 0,32	1,33 ± 0,30
Р (визит 1 — визит 4)		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,16
ΔM, % (визит 1 — визит 4)		59,3	48,3	62,8	15
5 (9 мес.)		0,63 ± 0,26	1,13 ± 0,34	1,30 ± 0,34	1,37 ± 0,27
6 (12 мес.)		0,77 ± 0,26	1,27 ± 0,35	1,33 ± 0,32	1,40 ± 0,33
Р (визит 1 — визит 6)		< 0,001	0,001	0,085	0,143
ΔM, % (визит 1 — визит 6)		45	29,4	26,1	19,1

**Таблица 3. Динамика показателя ургентности UTISA на протяжении исследования**

Визит	Группа	Цисто-аурин		Эспа-фоцин, группа D	Группа С, сравнения
		Группа А (1 табл. 4 р/д)	Группа В (2 табл. 2 р/д)		
1 (день 0)		1,17 ± 0,21	1,33 ± 0,22	1,53 ± 0,35	1,27 ± 0,23
2 (15 дней)		0,97 ± 0,22	1,2 ± 0,2	0,9 ± 0,22	1,2 ± 0,27
3 (3 мес.)		0,57 ± 0,24	1 ± 0,31	0,67 ± 0,25	1,17 ± 0,33
4 (6 мес.)		0,47 ± 0,20	0,93 ± 0,32	0,57 ± 0,26	1,17 ± 0,28
Р (визит 1 — визит 4)		< 0,001	0,05	< 0,001	0,54
ΔM, % (визит 1 — визит 4)		59,8	30,1	62,7	7,9
5 (9 мес.)		0,63 ± 0,26	0,97 ± 0,27	1,13 ± 0,26	1,20 ± 0,22
6 (12 мес.)		0,77 ± 0,26	1,17 ± 0,27	1,17 ± 0,25	1,17 ± 0,3
Р (визит 1 — визит 6)		0,008	0,23	0,148	0,61
ΔM, % (визит 1 — визит 6)		34,2	12	23,5	7,9

При анализе динамики боли и жжения у больных РИМП отмечена существенно более высокая эффективность антибиотикопрофилактики: результат приема Эспа-фоцина у больных группы D характеризовался быстрым, клинически значимым, стойким и статистически достоверным результатом уже через 15 дней от начала лечения. Эффект приема отличался стабильностью проявлений на протяжении всего курса лечения и оставался достоверно высоким на протяжении 6 месяцев после отмены лечения, согласно динамике шкалы оценки соответствующего признака UTISA (табл. 4). Соответствующие изменения у больных групп Цисто-аурина, несмотря на некоторую позитивную тенденцию средних данных в обеих подгруппах, статистически достоверными не были. Также отсутствовала динамика показателя в группе сравнения.

Показатель чувства неполного опорожнения мочевого пузыря UTISA у больных с необструктивным мочеиспусканием, часто отражающий вовлечение в патологический процесс подлежащих слоев уретера и рефлексогенного аппарата треугольника

Льето, имел клиническую значимость со статистически достоверным эффектом среди больных всех клинических групп. Достоверная эффективность устранения симптома отмечена после 15 дней лечения в группе D, а также начиная с 3 месяцев приема — в когортах Цисто-аурина, тогда как в период проспективного наблюдения его показатели среди больных, получавших Эспа-фоцин и в когорте А, сохранялись достоверно более высокими по отношению к базовым данным, а в подгруппе В достоверно не отличались от исходного уровня и данных группы сравнения (табл. 5).

Показатель общей выраженности симптомов UTISA, являющийся субъективной оценкой выраженности симптомов заболевания при повизитном статистическом анализе данных, охарактеризовал основные тенденции устранения клинических проявлений патологии на фоне приема исследуемых средств с позиции восприятия этих симптомов пациентом. Интермиттирующий прием препарата Эспа-фоцин сопровождается быстрым и выраженный клинический результат с максимальной эф-

**Таблица 4. Динамика выраженности боли/жжения UTISA на протяжении исследования**

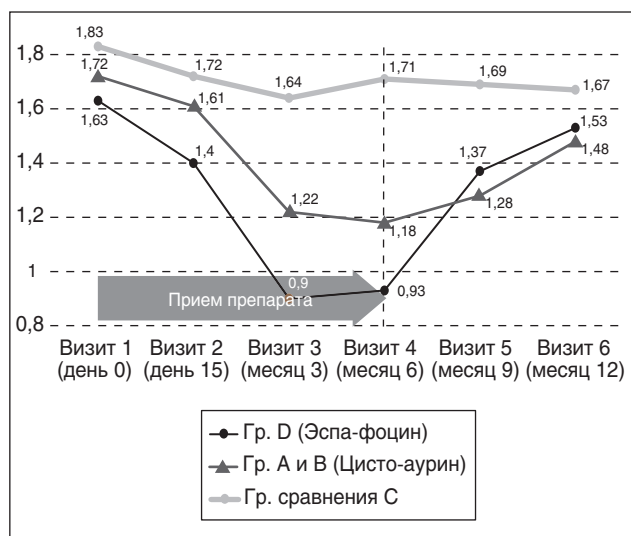
Визит	Группа	Цисто-аурин		Эспа-фоцин, группа D	Группа С, сравнения
		Группа А (1 табл. 4 р/д)	Группа В (2 табл. 2 р/д)		
1 (день 0)		0,47 ± 0,23	0,53 ± 0,23	1,23 ± 0,38	0,5 ± 0,2
2 (15 дней)		0,43 ± 0,20	0,53 ± 0,23	0,60 ± 0,29	0,53 ± 0,20
3 (3 мес.)		0,23 ± 0,18	0,40 ± 0,22	0,60 ± 0,31	0,47 ± 0,23
4 (6 мес.)		0,27 ± 0,19	0,37 ± 0,20	0,57 ± 0,31	0,50 ± 0,26
Р (визит 1 — визит 4)		0,083	0,096	0,007	1
ΔМ, % (визит 1 — визит 4)		42,6	30,2	53,7	0
5 (9 мес.)		0,27 ± 0,19	0,43 ± 0,22	0,67 ± 0,32	0,50 ± 0,26
6 (12 мес.)		0,30 ± 0,19	0,47 ± 0,23	0,57 ± 0,28	0,47 ± 0,31
Р (визит 1 — визит 6)		0,134	0,326	0,01	0,839
ΔМ, % (визит 1 — визит 6)		36,2	11,3	53,7	6

**Таблица 5. Динамика показателя неполного опорожнения мочевого пузыря UTISA на протяжении исследования**

Визит	Группа	Цисто-аурин		Эспа-фоцин, группа D	Группа С, сравнения
		Группа А (1 табл. 4 р/д)	Группа В (2 табл. 2 р/д)		
1 (день 0)		0,93 ± 0,13	0,97 ± 0,07	1,1 ± 0,27	1,00 ± 0,09
2 (15 дней)		0,87 ± 0,16	0,87 ± 0,12	0,67 ± 0,24	0,93 ± 0,13
3 (3 мес.)		0,50 ± 0,18	0,67 ± 0,20	0,50 ± 0,23	0,90 ± 0,11
4 (6 мес.)		0,43 ± 0,18	0,67 ± 0,20	0,50 ± 0,23	0,87 ± 0,20
Р (визит 1 — визит 4)		< 0,001	0,005	< 0,001	0,293
ΔМ, % (визит 1 — визит 4)		53,8	30,9	54,5	13
5 (9 мес.)		0,57 ± 0,18	0,80 ± 0,17	0,67 ± 0,24	0,90 ± 0,22
6 (12 мес.)		0,73 ± 0,19	0,87 ± 0,16	0,60 ± 0,24	0,93 ± 0,23
Р (визит 1 — визит 6)		0,012	0,184	0,005	0,573
ΔМ, % (визит 1 — визит 6)		21,5	10,3	45,5	7

фективностью через 3 месяца от начала лечения и достаточно быстрой реверсией симптомов при отмене приема антибиотика практически до исходных значений показателя. Динамика соответствующих показателей группы Цисто-аурин имела существенно меньшую амплитуду, скорость нарастания клинического эффекта, но и характеризовалась достоверно более продолжительным клиническим результатом после отмены приема препарата (рис. 5).

Весьма наглядным является интегральный показатель совокупной силы репортируемых симптомов по UTISA, представляющий собой сумму оценок отдельных клинических показателей РИМП по UTISA — поллакиурии, ургентности, дизурии, чувства неполного опорожнения, а также проявлений урогенитальной боли надлобковой, поясничной локализации и гематурии. На наш взгляд, интегральный показатель в совокупности отражает динамику клинических проявлений существенно более объективно, чем балл общей выраженности симптомов, и в структуре патологии дает важную информацию о вкладе каждого проявления в текущий клинический портрет пациентки (рис. 6). Анализ этого показателя демонстрирует, что амплитуда и скорость устранения клинических симптомов среди пациенток, принимавших Эспа-фоцин, была значительно выше, чем у больных, использовавших препарат золотарника ( $\Delta M = 58,15$  против  $41,2\%$ ). В то же время эта когорта пациенток отмечала столь же прогрессивную реверсию клинических проявлений РИМП после отмены лечения. Пик амплитуды показателя в первой группе пришелся на 3, во второй — на 6 месяцев интермиттирующего приема. Примечательно, что среди пациенток, использовавших Цисто-аурин, значительно более медленная динамика клинической эффективности сочеталась со столь же плавной инверсией совокупности симптомов

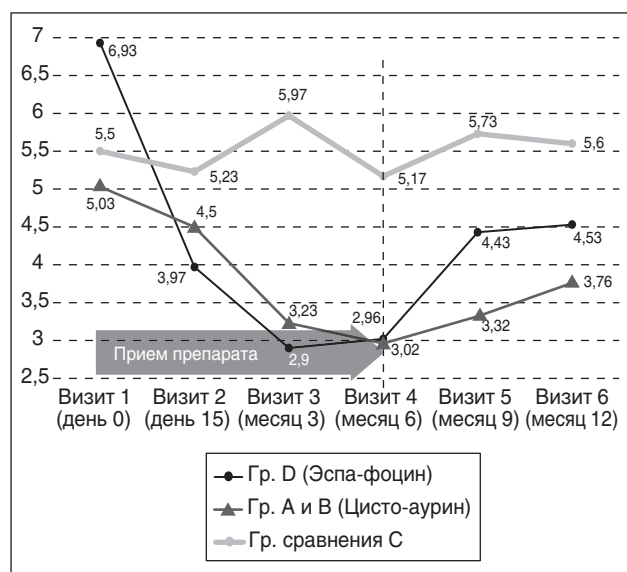


**Рисунок 5.** Динамика балла общей выраженности симптомов UTISA на протяжении исследования

патологии. Динамика результатов группы сравнения на протяжении всего исследования статистически значимой не была.

Сходные результаты получены нами при оценке динамики влияния клинических симптомов на качество жизни больных по шкале UTISA на протяжении исследования: все клинические группы больных продемонстрировали позитивный эффект приема исследуемого препарата на качество жизни, связанное со здоровьем, с достоверно более высокими результатами у больных группы D: динамика показателя в период приема препарата составила 61,0 и 44,9 % соответственно, а в период наблюдения — 36,1 и 27,3 % от исходных данных соответственно (рис. 7). Интересно, что пик амплитуды данного показателя в обеих группах пришелся на 6 месяцев после начала лечения.

Помимо оценки клинической динамики заболевания, ключевое место исследования эффективности лечебных инициатив по поводу РИМП занимает, безусловно, анализ качества жизни больных с данной патологией, так как именно качество жизни, связанное со здоровьем, при рекуррентной хронической патологии представляет собой наивысшую, конечную цель любых терапевтических векторов и лечебных средств. Анализ воздействия интермиттирующего приема исследуемых препаратов на отдельные аспекты качества жизни, связанного со здоровьем, проводился на основании изучения динамики отдельных доменов и суммарного балла опросника MOS SF-36 с учетом статистических изменений показателей в клинических группах в процессе лечения и в проспективный период наблюдения. Детальным учетом отдельных характеристик SF-36 осуществляли анализ воздействия заболевания на различные аспекты здоровья больных каждой когорты, степень ограничения са-



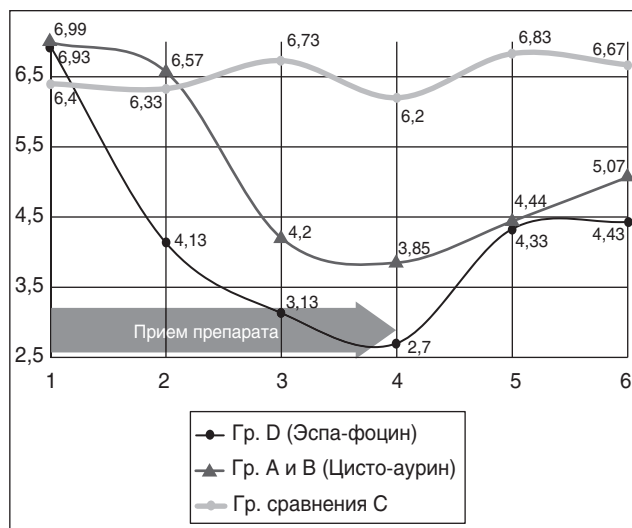
**Рисунок 6.** Динамика интегрального показателя выраженности симптомов UTISA на протяжении исследования

мооценки, социальных контактов и адаптации, взаимоотношений с близкими.

Характеризуя статистические изменения отдельных доменов SF-36 при РИМП, следует отметить преимущественное влияние патологии на домены психического здоровья — боль, энергичность, жизненную силу, общее здоровье, социальное функционирование, ментальное здоровье.

При оценке динамики домена боли SF-36 статистически достоверные изменения отмечены исключительно в группе D, принимавшей Эспа-фоцин, где соответствующий эффект проявлялся как на фоне приема препарата, так и по его окончании (табл. 6), в то время как аналогичный показатель в группах Цисто-аурин и сравнения значимой динамикой не обладал.

Достоверная лабораторная и клиническая эффективность лечения исследуемыми препаратами нашла непосредственное отражение в динамике домена общего здоровья SF-36. Достоверный и



**Рисунок 7. Динамика влияния симптомов на качество жизни по UTISA на протяжении исследования**

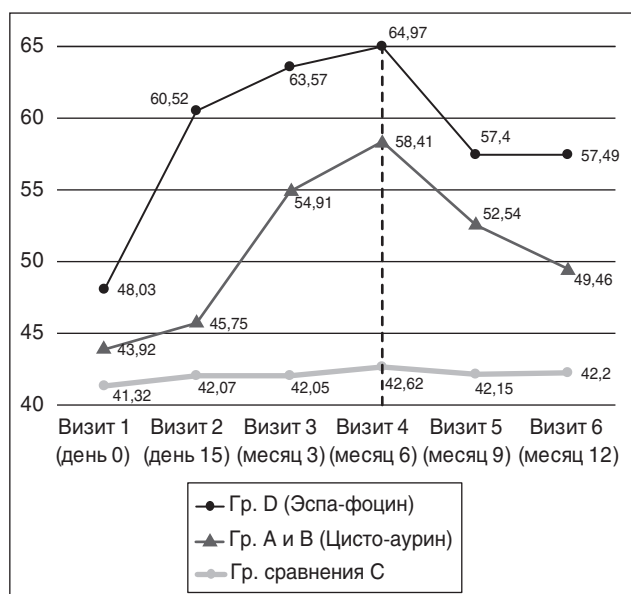
стойкий позитивный эффект интермиттирующего лечения у больных основных клинических групп демонстрирует сопоставимую эффективность устранения ключевых нарушений общего состояния здоровья в процессе лечения при использовании каждой из исследуемых методик метафилактики РИМП как на протяжении 6 месяцев приема, так и по окончании периода наблюдения (табл. 7). Соответствующие изменения группы сравнения статистически достоверными не были.

Драматическое снижение социальной активности, контактов и социальная дезадаптация больных, обусловленные длительным течением изучаемой патологии, в процессе лечения в клинических группах подверглись существенной динамике. Данные домена социальной активности SF-36 на протяжении исследования характеризовались существенными позитивными изменениями с гораздо более выраженным и стойким клиническим эффектом в группе D: оптимизация социальных функций и увеличение активности в течение 6 и 12 месяцев составили 43 и 33,3 % соответственно (табл. 8). Аналогичные показатели в подгруппах Цисто-аурин также проявляли себя достоверной динамикой, но со значительно меньшей относительной амплитудой изменений.

Кумулятивный показатель психического статуса SF-36, отражающий совокупность нарушений ментальных и эмоциональных функций, социальной адаптации, жизненных сил, компенсаторных возможностей и копинг-поведения пациенток, при динамическом анализе характеризовал обе принципиальные лечебные стратегии как достоверно эффективные (рис. 8). Амплитуда средних показателей и суммарный клинический эффект, определяемый как площадь под кривой, были существенно выше у группы Эспа-фоцина, скорость изменений (как нарастания, так и падения) признака также была выше у больных группы D. По завершении проспективного наблюдения изменения показателя оставались статистически досто-

**Таблица 6. Динамика домена боли SF-36 у больных часто рецидивирующей ИМП в процессе лечения**

Визит	Группа	Цисто-аурин		Эспа-фоцин, группа D	Группа С, сравнения
		Группа А (1 табл. 4 р/д)	Группа В (2 табл. 2 р/д)		
1 (день 0)		84,57 ± 5,75	75,57 ± 6,21	76,80 ± 4,44	84,57 ± 5,75
2 (15 дней)		85,37 ± 5,43	75,57 ± 6,21	80,33 ± 4,66	84,57 ± 5,75
3 (3 мес.)		85,97 ± 5,86	74,53 ± 6,87	82,20 ± 4,85	83,04 ± 6,05
4 (6 мес.)		87,40 ± 4,97	74,53 ± 6,87	85,13 ± 5,41	84,57 ± 5,75
P (визит 1 — визит 4)		0,174	0,687	0,0015	1
ΔM, % (визит 1 — визит 4)		3,3	-1,4	10,8	0
5 (9 мес.)		85,97 ± 5,86	74,80 ± 6,12	80,33 ± 4,66	84,57 ± 5,75
6 (12 мес.)		85,10 ± 5,84	74,70 ± 6,04	80,33 ± 4,66	84,57 ± 5,75
P (визит 1 — визит 6)		0,326	0,48	0,035	1
ΔM, % (визит 1 — визит 6)		0,6	-1,2	4,6	0



**Рисунок 8.** Динамика показателя психического статуса SF-36 у больных часто рецидивирующей ИМП в процессе лечения

верными во всех группах пациенток, кроме группы сравнения.

Суммарный балл опросника SF-36 — чувствительный инструмент динамики лечебных инициатив и кумулятивная мера качества жизни, связанного со здоровьем, показал достоверные преимущества режима приема препарата у больных группы Эспа-фоцина (рис. 9), где эффективность лечения была достоверно выше по сравнению как с результатами, полученными в группе С, так и с показателями группы Цисто-аурин (в течение 6 месяцев приема препарата,  $\Delta M = 22,3$  против  $17,1$  %,  $p \leq 0,05$ ). Позитивный эффект исследуемых режимов лечения после окончания лечебной фазы, несмотря на существенное снижение выраженности, сохранялся в течение всего 6-месячного периода наблюдения статистически достоверным по отношению к исходным данным, но без значимости межгрупповых различий ( $\Delta M = 12,5$  против  $6,3$  %,  $p = 0,08$ ).

Полные данные всех результатов исследования представлены в табл. 9.

**Таблица 7.** Динамика домена общего здоровья SF-36 у больных часто рецидивирующей ИМП в процессе лечения

Визит	Группа	Цисто-аурин		Эспа-фоцин, группа D	Группа С, сравнения
		Группа А (1 табл. 4 р/д)	Группа В (2 табл. 2 р/д)		
1 (день 0)		26,03 ± 4,35	26,2 ± 4,6	26,53 ± 3,80	27,00 ± 4,11
2 (15 дней)		31,87 ± 4,73	26,83 ± 4,31	43,33 ± 8,47	26,7 ± 3,99
3 (3 мес.)		45,00 ± 5,78	43,13 ± 9,53	49,00 ± 11,01	27,17 ± 3,90
4 (6 мес.)		55,00 ± 4,64	44,8 ± 9,6	49,77 ± 10,74	28,17 ± 4,25
Р (визит 1 — визит 4)		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,1
$\Delta M$ , % (визит 1 — визит 4)		111,3	71	87,6	4,3
5 (9 мес.)		38,63 ± 3,82	38,53 ± 7,34	43,33 ± 8,47	27,93 ± 4,17
6 (12 мес.)		32,37 ± 4,69	36,33 ± 6,20	43,33 ± 8,47	27,70 ± 4,24
Р (визит 1 — визит 6)		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,27
$\Delta M$ , % (визит 1 — визит 6)		24,4	38,7	63,3	2,6

**Таблица 8.** Динамика домена социальной активности SF-36 у больных часто рецидивирующей ИМП в процессе лечения

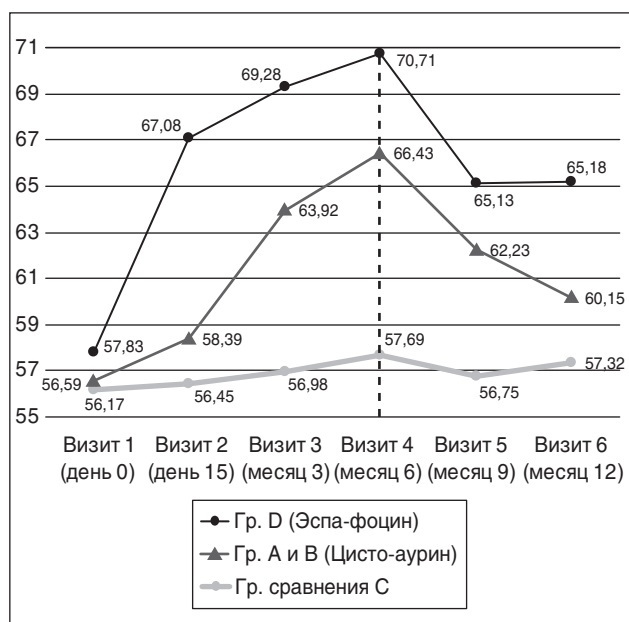
Визит	Группа	Цисто-аурин		Эспа-фоцин, группа D	Группа С, сравнения
		Группа А (1 табл. 4 р/д)	Группа В (2 табл. 2 р/д)		
1 (день 0)		46,25 ± 5,77	31,25 ± 8,03	47,50 ± 5,43	40,00 ± 5,04
2 (15 дней)		49,58 ± 4,77	32,27 ± 8,20	64,17 ± 7,12	40,42 ± 5,21
3 (3 мес.)		58,33 ± 5,30	47,08 ± 10,55	67,08 ± 8,18	39,17 ± 4,81
4 (6 мес.)		64,58 ± 5,52	47,08 ± 10,55	67,92 ± 8,44	41,25 ± 5,00
Р (визит 1 — визит 4)		< 0,001	0,002	< 0,001	0,184
$\Delta M$ , % (визит 1 — визит 4)		39,6	50,7	43	3,1
5 (9 мес.)		54,17 ± 4,45	45,83 ± 9,85	64,17 ± 7,12	42,08 ± 4,77
6 (12 мес.)		50,0 ± 4,7	40,42 ± 9,59	63,33 ± 7,42	40,0 ± 4,9
Р (визит 1 — визит 6)		0,01	0,007	< 0,001	1
$\Delta M$ , % (визит 1 — визит 6)		8,1	29,3	33,3	0

Таблица 9. Итоговые данные результатов исследования, где указаны схемы терапии групп пациенток

Показатель	Группы пациенток	Визит 1 (день 0)	Визит 2 (день 15)	Визит 3 (3 мес.)	Визит 4 (6 мес.)	Визит 5 (9 мес.)	Визит 6 (12 мес.)
1	2	3	4	5	6	7	8
Число рецидивных эпизодов ИМП (за предыдущие 3 месяца), в среднем	D	0,53	–	0,07	0,07	0,33	0,37
	A	0,43	–	0,13	0,03	0,17	0,17
	B	0,5	–	0,2	0,13	0,27	0,3
	C	0,47	–	0,37	0,43	0,33	0,37
Лейкоцитурия (категоризированные группы, где: < 1 — норма, 1–2 — низкая пиурия, > 2 — высокая пиурия)	D	1,83	0,77	0,43	0,4	1,43	1,57
	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 <sup>6</sup> )	D	5,93	3,27	2,76	2,97	4,86	5,13
	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	D	2	1,13	0,6	0,6	1,37	1,4
	A	2,13	1,8	0,93	0,87	1,1	1,33
	B	1,7	1,37	1,17	1,07	1,1	1,1
	C	2,07	2,03	1,87	1,9	1,9	1,77
Выраженность поллакиурии по UTISA, баллы	D	1,8	1,07	0,7	0,67	1,3	1,33
	A	1,4	1,03	0,63	0,57	0,63	0,77
	B	1,8	1,3	0,97	0,93	1,13	1,27
	C	1,73	1,5	1,5	1,33	1,37	1,4
Показатель ургентности по UTISA, баллы	D	1,53	0,9	0,67	0,57	1,13	1,17
	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	1,27	1,2	1,17	1,17	1,2	1,17
Выраженность боли/жжения по UTISA, баллы	D	1,23	0,6	0,6	0,57	0,67	0,57
	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	0,5	0,53	0,47	0,5	0,5	0,47
Показатель неполного опорожнения мочевого пузыря по UTISA, баллы	D	1,1	0,67	0,5	0,5	0,67	0,6
	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	0,93	0,9	0,87	0,9	0,93
Общая выраженность симптомов по UTISA (включая проявления урогенитальной боли), баллы	D	1,63	1,4	0,9	0,93	1,37	1,53
	A и B	1,72	1,61	1,22	1,18	1,28	1,48
	C	1,83	1,72	1,64	1,71	1,69	1,67
Влияние симптомов на качество жизни по UTISA, баллы	D	6,93	4,13	3,13	2,7	4,33	4,43
	A и B	6,99	6,57	4,2	3,85	4,44	5,07
	C	6,4	6,33	6,73	6,2	6,83	6,67
Домен общего здоровья SF-36, баллы	D	26,53	43,33	49	49,77	43,33	43,33
	A	26,03	31,87	45	55	38,63	32,37
	B	26,2	26,83	43,13	44,8	38,53	36,33
	C	27	26,7	27,17	28,17	27,93	27,7
Интегральный показатель выраженности симптомов UTISA, баллы	D	6,93	3,97	2,9	3,02	4,43	4,53
	A и B	5,03	4,5	3,23	2,96	3,32	3,76
	C	5,5	5,23	5,97	5,17	5,73	5,6

Окончание табл. 9

1	2	3	4	5	6	7	8
Домен социальной активности SF-36, баллы	D	47,5	64,17	67,08	67,92	64,17	63,33
	A	46,25	49,58	58,33	64,58	54,17	50
	B	31,25	32,27	47,08	47,08	45,83	40,42
	C	40	40,42	39,17	41,25	42,08	40
Домен боли SF-36, баллы	D	76,8	80,33	82,2	85,13	80,33	80,33
	A	84,57	85,37	85,97	87,4	85,97	85,1
	B	75,57	75,57	74,53	74,53	74,8	74,7
	C	84,57	84,57	83,04	84,57	84,57	84,57
Домен ментального здоровья SF-36, баллы	D	48,03	60,52	63,57	64,97	57,4	57,49
	A и B	43,92	45,75	54,91	58,41	52,54	49,46
	C	41,32	42,07	42,05	42,62	42,15	42,2
Суммарные баллы SF-36	D	57,83	67,08	69,28	70,71	65,13	65,18
	A и B	56,59	58,39	63,92	66,43	62,23	60,15
	C	56,17	56,45	56,98	57,69	56,75	57,32



**Рисунок 9. Динамика суммарного балла SF-36 у больных часто рецидивирующей ИМП в процессе лечения**

## Выводы

1. Рекуррентная патология мочевой системы и РИМП, вовлекая все сферы жизни индивидуума, характеризуются глубокими нарушениями ключевых доменов социальной, трудовой, семейной и сексуальной жизни женщин фертильного возраста, приводят к существенному ограничению повседневной активности, социальных и личных контактов, к дезадаптации и социальной изоляции пациентки.

2. Эффективная продолжительная метафилактика РИМП возможна с использованием традиционных неантибактериальных средств, в частности

препарата золотарника обыкновенного Цисто-аурин, который в интермиттирующем режиме (15 дней каждого месяца) позволяет достоверно снизить частоту рецидивов, проявления бактериурии и пиурии, уменьшить поллакиурию и urgency, боль и дискомфорт, обусловленные патологией, а также улучшить качество жизни, связанное со здоровьем.

3. Эффективность интермиттирующего приема Цисто-аурин при рекуррентных ИМП по амплитуде клинической эффективности сопоставима с приемом препарата фосфомицина трометамола Эспа-фосцин. Скорость нарастания клинического результата при терапии препаратом золотарника в 1,5 раза медленнее, сила проявлений на 24,7 % ниже, тогда как стойкость действия после отмены приема — в 1,45 раза больше в сравнении с антибиотикотерапией. Увеличение кратности приема Цисто-аурин обеспечивает более высокий клинический результат при неизменной длительности эффекта.

4. Лабораторные проявления устранения бактериурии и пиурии при приеме Эспа-фосцина характеризуются существенно большей скоростью проявления пиковой эффективности курсового лечения и амплитудой антибактериальной активности, но в то же время — более быстрой реверсией клинико-лабораторных результатов по сравнению с аналогичными показателями Цисто-аурин.

5. Сравнительная суммарная эффективность различных режимов интермиттирующей терапии РИМП по ключевым показателям динамики клинических, лабораторных данных и влиянию на качество жизни больных позволяет рекомендовать прием препарата фосфомицина Эспа-фосцин для лечения РИМП, сопровождающихся агрессивным течением, высокой бактериурией и лейкоцитурией,

сочетанием различных уропатогенов в культуральном исследовании, а также значительным влиянием на качество жизни больной.

6. Продолжительный интермиттирующий прием препарата золотарника Цисто-аурин имеет существенный приоритет при РИМП с умеренной бактериурей, необходимостью значительной продолжительности противорецидивного лечения, у больных с выраженной индукцией фунгиальной активности и РИМП, связанными с персистенцией *S.albicans*, локальными и системными проявлениями дисбиозов.

7. Выявленные новые закономерности динамики лабораторной активности и клинической эффективности различных режимов интермиттирующего лечения больных РИМП определяют целесообразность в дальнейшем изучении сочетанного приема препаратов золотарника и фосфомидина для оценки возможности потенцирования взаимных эффектов и оптимизации функциональных и клинико-лабораторных результатов продолжительной метафилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E. et al. *European Association of Urology: Guidelines on Urological Infections*, 2015.
2. 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. — P. 316-322.
3. Grimes C.L., Lukacz E.S. *Urinary tract infections* // *Female Pelvic. Med. Reconstr. Surg.* — 2011. — 17. — P. 272-278.
4. Matthew G., Cristiano G. Moreira, Sperandio Vanessa, Zimmern Philippe. *Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women* // *Urological Science.* — 2014. — Vol. 25, Is. 1. — P. 1-8.
5. Ejrnæs K. *Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by Escherichia coli* // *Dan. Med. Bull.* — 2011. — 58. — P. B4187.
6. Foxman B. *Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden* // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 2014. — 28. — P. 1-13.
7. 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. — P. 509-515.
8. *European Goldenrod* // *Herbal Medicines.* — 4<sup>th</sup> edition. — 2013. — 928 p.
9. Melzig M.F. *Goldenrod—a classical exponent in the urological phytotherapy* // *Wien Med. Wochenschr.* — 2004. — 154 (21–22). — P. 523-7.
10. Dwyer P.L., O'Reilly M. *Recurrent urinary tract infection in the female* // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2002. — 14. — P. 537-543.
11. Flores-Mireles, Ana L. et al. *Urinary Tract Infections: Epidemiology, Mechanisms of Infection and Treatment Options* // *Nature reviews. Microbiology.* — 2015. — 13 (5). — P. 269-284. *PMC. Web.* 9 Jan. 2018.
12. Schappert S.M., Rechtsteiner E.A. *Ambulatory medical care utilization estimates for 2007* // *Vital. Health Stat.* — 2011. — 13. — P. 1-38.
13. Griebing T.L. *Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women* // *J. Urol.* — 2005. — 173. — P. 1281-1287.
14. 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. — P. 650-656.
15. *Assessment report on Solidago virgaurea L. herba* // *European Medicines Agency.* — 2008.
16. Kolodziej 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. — Vol. 5, № 31. — P. 6770-6779.
17. Laurençon L., Sarrazin E., Chevalier M., Prêcheur I., Herbette G., Fernandez X. *Triterpenoid saponins from the aerial parts of Solidago virgaurea alpestris with inhibiting activity of Candida albicans yeast-hyphal conversion* // *Phytochemistry.* — 2013. — Vol. 86. — P. 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. — Vol. 71, Is. 1. — P. 104-109.
19. Brantner A. *The antimicrobial activity of Solidago-containing phytourologica* // *Drogen-report.* — 1999. — V. 12. — P. 27-28.
20. *Echtes Goldenrutenkraut als entzündungshemmende Droge* / Melzig M.F., Löser B., Bader G., Papsdorf G. // *Z. Phytother.* — 2000. — Vol. 21. — P. 67-70.
21. Claydon D., Wild D., Doll H., Keating K., Gondek K. *Validation of a patient-administered questionnaire to measure the severity and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in uncomplicated urinary tract infection (UTI): the UTI Symptom Assessment questionnaire* // *BJU Int.* — 2005. — 96 (3). — P. 350-9.
22. Sardar A., Basireddy S.R., Navaz A. et al. *Comparative evaluation of fosfomicin activity with other antimicrobial agents against E.coli isolates from urinary tract infections* // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2017. — 11 (2). — DC26-DC29.
23. Шостак М.В., Костев Ф.И., Лукинук Е.И. *Эффективное лечение и профилактика часто рецидивирующих инфекций мочевых путей действием препарата золотарника обыкновенного (Solidago virgaurea) Цисто-аурин* // *Почки.* — 2018. — № 3.

Получено 05.10.2018 ■

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

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

### Порівняльна ефективність різних підходів до метафілактики часто рецидивуючої інфекції сечової системи

**Резюме.** Проведено порівняльне відкрите проспективне дослідження клініко-лабораторної ефективності та безпеки прийому препарату фосфоміцину трометамолу Еспа-фоцин і препарату золотарника звичайного Цисто-аурин виробництва Esparma GmbH у 126 хворих на часто рецидивуючу інфекцію сечовивідних шляхів (РІСШ), рандомізованих у чотири статистично однорідні групи. У ході лікування пацієнтки всіх груп використовували стратегію поведінкової терапії та посткоїтальної профілактики. Пацієнтки групи А (n = 32) також приймали Цисто-аурин по 1 табл. 4 р. на день курсами по 15 днів кожного місяця протягом 6 міс., групи В (n = 34) — той же препарат по 2 табл. 2 р. на день курсами по 15 днів кожного місяця протягом 6 міс., групи D (n = 30) — Еспа-фоцин 3 г один раз у 10 днів протягом 6 міс., пацієнтки групи порівняння С (n = 30) спеціальної терапії не отримували. Ефективність лікування оцінювалася протягом 12 місяців від початку дослідження, з контрольними візитами через 15 днів, 3, 6, 9 і 12 місяців від рандомізації. У ході дослідження отримано пул об'єктивних даних, що свідчать про вірогідне зниження числа рецидивів РІСШ протягом 6 міс. лікування у хворих клінічних груп, а також протягом проспективного 6-місячного періоду. За даними шкали продуктивності, позитивний клінічний ефект відзначений у 83,3 % груп Цисто-аурину, у 93,3 % хворих групи Еспа-фоцину, а також у 20 % пацієнток групи порівняння. В активній фазі лікування протирецидивна ефективність була вірогідно вищою серед хворих групи D, де зниження кількості рецидивів протягом перших трьох місяців лікування становило 86,8 % і досягнутий показник ( $0,07 \pm 0,09$  рецидиву за 3 міс.) зберігався незмінним до закінчення прийому препарату. Відповідна динаміка в групах А і В була нижчою — 69,2 і 60 % протягом 3 міс. і 92,3 і 73,3 % протягом 6 міс.; у хворих групи порівняння аналогічні показники становили 21,4 і 7,1 % відповідно. Вірогідне зниження лейкоцитурії у пацієнток клінічних груп було досягнуто вже через 15 днів прийому препарату: на 57,9 % в групі D та на 33,9 і 27,5 % в групах А і В і протягом усього періоду лікування на 78,1, 73,4 і 44,6 %, тобто в 4,6, 3,7 і 1,8 раза нижче вихідних значень відповідно. У проспективний період спостереження у хворих груп А і В рівень лейкоцитурії зберігався вірогідно нижчим від базових показни-

ків — на 49,2 і 34,2 % ( $p < 0,01$ ), тоді як серед пацієнток групи фосфоміцину практично повернувся до початкових показників. Динаміка бактеріурії та піурії в групі D характеризувалася істотно більшою швидкістю й амплітудою проявів пікової ефективності антибактеріальної активності, але більш швидкою реверсією клініко-лабораторних результатів порівняно з аналогічними показниками прийому Цисто-аурину. Амплітуда і швидкість усунення клінічних симптомів за UTISA серед пацієнток, які приймали Еспа-фоцин, була значно вищою, ніж у хворих, які використовували препарат золотарника ( $\Delta M = 58,15$  проти 41,2 %), однак з настільки ж прогресивною реверсією клінічних проявів РІСШ після відміни лікування. Більш повільна динаміка клінічної ефективності в групах А і В поєднувалася з настільки ж плавною інверсією сукупності симптомів патології. За амплітудою клінічної ефективності при РІСШ ефективність інтермітуючого прийому Цисто-аурину порівнянна з фосфоміцином. Швидкість наростання клінічного результату при терапії препаратом золотарника в 1,5 раза повільніша, сила проявів на 24,7 % нижча, тоді як стійкість дії після скасування прийому — в 1,45 раза більша порівняно з антибіотикотерапією. Збільшення кратності прийому Цисто-аурину забезпечує більш високий клінічний результат при незмінній тривалості ефекту. Порівняльна інтегральна ефективність різних режимів інтермітуючої терапії за ключовими показниками динаміки клінічних, лабораторних даних і якості життя дозволяє рекомендувати прийом препарату фосфоміцину Еспа-фоцин для лікування РІСШ, що супроводжуються агресивним перебігом, високою бактеріурією і лейкоцитурією, поєднанням різних уропатогенів у культуральному дослідженні. Інтермітуючий прийом Цисто-аурину має пріоритет при помірній бактеріурії, необхідності значної тривалості протирецидивного лікування, у хворих із вираженою індукцією фунгіальної активності при РІСШ, пов'язаними з персистенцією *C.albicans*, локальними і системними проявами дисбіозів.

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

M.V. Shostak, F.I. Kostyev, E.I. Lukinyuk

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

### Comparative efficacy of different approaches to metaphylaxis of recurrent urinary tract infections

**Abstract.** An open-label comparative prospective study of the clinical and laboratory efficacy and safety of Espa-Focin (fosfomycin trometamol) and Cysto-Aurin (goldenrod preparation) manufactured by Esparma GmbH was performed in 126 female patients with recurrent urinary tract infections (reUTI), who were randomized into four statistically homogeneous groups. During the treatment, patients of all groups used the strategy of behavioral therapy and post-coital prophylaxis. Patients of group A (n = 32) also received Cysto-Aurin 1 tablet qid, in courses of 15 days each month for 6 months, group B (n = 34) — the same drug 2 tablets bid in courses of 15 days

each month for 6 months, groups D (n = 30) — Espa-Focin 3 g once every 10 days for 6 months, patients of the comparison group C (n = 30) did not received any special therapy. Treatment efficacy was evaluated within 12 months from the start of the study, with follow-up visits in 15 days, 3, 6, 9 and 12 months from randomization. During the study, a pool of objective data was obtained, indicating a significant decrease in the number of reUTI within 6 months of treatment in patients of clinical groups, as well as during a prospective 6-month period. According to the scale of productivity, a positive clinical effect was observed in 83.3 % of Cysto-Aurin patients, in

93.3 % of persons in Espa-Focin group, and also in 20 % of the comparison group. In the active phase of treatment, anti-relapse efficacy was significantly higher among patients of group D, where the reduction in the number of relapses during the first three months of treatment was 86.8 % and the achieved rate ( $0.07 \pm 0.09$  relapses for 3 months) remained unchanged until the end of the drug administration. The corresponding dynamics in groups A and B was lower — 69.2 and 60 % for 3 months and 92.3 and 73.3 % for 6 months; in patients of the comparison group, these figures were 21.4 and 7.1 %, respectively. A significant decrease in leukocyturia in patients of clinical groups was achieved after 15 days of taking the drug, by 57.9 % in group D and by 33.9 and 27.5 % in groups A and B, and during the entire period of treatment — by 78.1, 73.4 and 44.6 %, i.e. 4.6, 3.7 and 1.8 times lower than baseline values, respectively. In the prospective follow-up period, in patients of group A and B, the level of leukocyturia remained significantly lower than the baseline values — by 49.2 and 34.2 % ( $p < 0.01$ ), while among patients of the fosfomycin group, it almost returned to baseline values. The dynamics of bacteriuria and pyuria in group D was characterized by a significantly higher rate and amplitude of manifestation of peak efficacy of antibacterial activity, but faster reversion of clinical and laboratory results, compared with similar indicators after Cysto-Aurin intake. The amplitude and rate of elimination of clinical symptoms on UTISA questionnaire among patients taking Espa-Focin was significantly higher than among patients using goldenrod ( $\Delta M = 58.15$  versus 41.2 %), however, with

an equally progressive reversion of reUTI clinical manifestations after discontinuation of treatment. The slower dynamics of clinical efficacy in groups A and B was combined with the moderate inversion of symptoms of the pathology. According to the amplitude of clinical efficacy, in case of reUTI, the efficacy of intermittent administration of Cysto-Aurin is comparable with that of fosfomycin. The rate of increase of the clinical effectiveness during therapy with goldenrod is 1.5 times slower, the strength of manifestations is 24.7 % lower, whereas the duration of the action after discontinuation is 1.45 times higher compared to antibiotic therapy. An increase in the frequency of Cysto-Aurin administration (per day) provides a higher clinical result with a constant duration of the effect. Comparative integral efficiency of different modes of intermittent therapy, according to key indicators of clinical, laboratory data and quality of life, allows us recommending the administration of Espa-Focin for reUTI, which is accompanied by an aggressive course, high bacteriuria and leukocyturia, a combination of different uropathogens in culture. Intermittent administration of Cysto-Aurin has priority in case of moderate bacteriuria, the necessity for a prolonged duration of anti-relapse treatment in patients with significant induction of fungal activity and reUTI associated with the persistence of *C. albicans*, local and systemic manifestations of dysbiosis.

**Keywords:** urinary tract infections; recurrent cystitis; recurrent urinary tract infections; cystitis; fosfomycin; goldenrod; *solidago virgaurea*; prevention of cystitis; metaphylaxis of urinary infections; Cysto-Aurin; Espa-Focin

DOI: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148514

Michel Jadoul, Marina C. Berenguer, Wahid Doss, Fabrizio Fabrizi, Jacques Izopet, Vivekanand Jha, Nassim Kamar, Bertram L. Kasiske, Ching-Lung Lai, Josef M. Morales, Priti R. Patel, Stanislas Pol, Marcelo O. Silva, Ethan M. Balk, Craig E. Gordon, Amy Earley, Mengyang Di and Paul Martin

*Kidney International*. 2018; 94: 663–673; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.06.011>

## Підсумкове резюме KDIGO 2018 із гепатиту С для настанов із ХХН: досягнення в оцінці й менеджменті

### Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management

Захворювання на гепатит С (ВГС) має тяжкі наслідки для печінки, нирок і серцево-судинної системи в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), включно з тими, які перебувають на діалізі, і тими, які мають нирковий трансплантат. Із часу публікації першого керівництва з ВГС *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* у 2008 році було досягнуто значних успіхів у менеджменті ВГС, особливо з появою антивірусних препаратів прямої дії, що уможливило лікування ВГС у пацієнтів із ХХН. До того ж розвиток діагностичної техніки набув такого рівня, що дозволяє проводити неінвазивну діагностику фіброзу печінки. Тому робоча група провела всебічний огляд і оновлення настанов KDIGO для ВГС при ХХН. Цей огляд висвітлює ключові аспекти рекомендацій.

#### Частина 1. Виявлення та встановлення наявності вірусу гепатиту С у пацієнтів із ХХН

##### 1.1. Скринінг пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) на предмет інфікування вірусом гепатиту С (ВГС)

1.1.1. Ми рекомендуємо скринінг усіх пацієнтів з ХХН на предмет інфікування ВГС (1С).

1.1.1.1. Ми рекомендуємо використовувати імунологічний аналіз, якщо він позитивний – проводити тест нуклеїнових кислот (ТНК) (1А).

1.1.2. Ми рекомендуємо виконувати скринінг на наявність інфекції ВГС всім пацієнтам до ініціювання гемодіалізу в гемодіалізованому центрі або при переході пацієнта з іншого діалізного підрозділу чи при зміні модальності діалізу (1А).

Infection with the hepatitis C virus (HCV) has adverse liver, kidney, and cardiovascular consequences in patients with chronic kidney disease (CKD), including those on dialysis therapy and in those with a kidney transplant. Since the publication of the original *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) HCV Guideline* in 2008, major advances in HCV management, particularly with the advent of direct-acting antiviral therapies, have now made the cure of HCV possible in CKD patients. In addition, diagnostic techniques have evolved to enable the noninvasive diagnosis of liver fibrosis. Therefore, the Work Group undertook a comprehensive review and update of the KDIGO HCV in CKD Guideline. This Executive Summary highlights key aspects of the guideline recommendations.

#### Chapter 1: Detection and evaluation of hepatitis C virus in chronic kidney disease

##### 1.1: Screening patients with chronic kidney disease (CKD) for hepatitis C virus (HCV) infection

1.1.1: We recommend screening all patients for HCV infection at the time of initial evaluation of CKD (1C).

1.1.1.1: We recommend using an immunoassay followed by nucleic acid testing (NAT) if immunoassay is positive (1A).

1.1.2: We recommend screening all patients for HCV infection upon initiation of in-center hemo-

1.1.2.1. Ми рекомендуємо використання ТНК або імунологічного аналізу з наступним ТНК за умови позитивного імунологічного тесту (1A).

1.1.3. Ми пропонуємо скринінг усіх пацієнтів на предмет інфікування ВГС перед початком перитонеального діалізу або домашнього гемодіалізу (2D).

1.1.4. Ми рекомендуємо скринінг усіх пацієнтів на предмет інфікування ВГС під час оцінки можливості трансплантації нирки (1A).

## **1.2. Продовження спостереження за ВГС у пацієнтів у центрі гемодіалізу**

1.2.1. Ми рекомендуємо скринінг на предмет інфікування ВГС за допомогою імунологічного тесту або ТНК гемодіалітичних пацієнтів у центрах діалізу кожні 6 місяців (1B).

1.2.1.1. Повідомляйте про кожен нововиявлений випадок інфікування ВГС у гемодіалітичних пацієнтів до відповідних органів охорони здоров'я (не оцінюється).

1.2.1.2. У відділеннях із нововиявленим випадком інфікування ВГС ми рекомендуємо перевірити всіх пацієнтів на наявність інфікування ВГС з подальшим збільшенням частоти перевірок (1A).

1.2.1.3. У гемодіалітичних пацієнтів із завершеним ВГС ми рекомендуємо проводити повторні ТНК кожні 6 місяців для виявлення можливого повторного інфікування (1B).

1.2.2. Ми пропонуємо перевірку сироваткового рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) до початку процедур у гемодіалітичному центрі або при переході пацієнта з іншого підрозділу (2B).

1.2.2.1. Ми пропонуємо щомісячну перевірку АЛТ у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі (2B).

## **1.3. Перевірка стану печінки в інфікованих ВГС пацієнтів із ХХН**

1.3.1. Ми рекомендуємо обстежувати інфікованих ВГС пацієнтів із ХХН на предмет наявності фіброзу печінки (1A).

1.3.2. Ми рекомендуємо починати з неінвазивного дослідження на предмет наявності фіброзу печінки (1B).

1.3.3. Якщо причина захворювання печінки незрозуміла або результати неінвазивного тестування суперечливі, розгляньте можливість біопсії печінки (не оцінюється).

1.3.4. Ми рекомендуємо оцінювати наявність портальної гіпертензії в пацієнтів із підозрою на виражений фіброз (F3L4) (1A).

## **1.4. Інші аналізи в пацієнтів із ВГС-інфекцією**

1.4.1. Ми рекомендуємо обстежити на наявність ХХН усіх пацієнтів із діагнозом інфекції ВГС (1A).

1.4.1.1. Проводьте скринінг на предмет наявної хвороби нирок за показниками аналізу сечі й на підставі оцінки розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) (не оцінюється).

1.4.2. За відсутності доказів наявності захворювання нирок на початку обстеження пацієнти, що продовжують бути ТНК-позитивними, повинні проходити повторний

діаліз або upon transfer from another dialysis facility or modality (1A).

1.1.2.1: We recommend using NAT alone or an immunoassay followed by NAT if immunoassay is positive (1A).

1.1.3: We suggest screening all patients for HCV infection upon initiation of peritoneal dialysis or home hemodialysis (2D).

1.1.4: We recommend screening all patients for HCV infection at the time of evaluation for kidney transplantation (1A).

## **1.2: Follow-up HCV screening of in-center hemodialysis patients**

1.2.1: We recommend screening for HCV infection with immunoassay or NAT in in-center hemodialysis patients every 6 months (1B).

1.2.1.1: Report any new HCV infection identified in a hemodialysis patient to the appropriate public health authority (Not Graded).

1.2.1.2: In units with a new HCV infection, we recommend all patients be tested for HCV infection and the frequency of subsequent HCV testing be increased (1A).

1.2.1.3: We recommend that hemodialysis patients with resolved HCV infection undergo repeat testing every 6 months using NAT to detect possible re-infection (1B).

1.2.2: We suggest that patients have serum alanine aminotransferase (ALT) level checked upon initiation of in-center hemodialysis or upon transfer from another facility (2B).

1.2.2.1: We suggest hemodialysis patients have ALT level checked monthly (2B).

## **1.3: Liver testing in patients with CKD and HCV infection**

1.3.1: We recommend assessing HCV-infected patients with CKD for liver fibrosis (1A).

1.3.2: We recommend an initial noninvasive evaluation of liver fibrosis (1B).

1.3.3: When the cause of liver disease is uncertain or noninvasive testing results are discordant, consider liver biopsy (Not Graded).

1.3.4: We recommend assessment for portal hypertension in CKD patients with suspected advanced fibrosis (F3L4) (1A).

## **1.4: Other testing of patients with HCV infection**

1.4.1: We recommend assessing all patients for kidney disease at the time of HCV infection diagnosis (1A).

1.4.1.1: Screen for kidney disease with urinalysis and estimated glomerular filtration rate (eGFR) (Not Graded).

1.4.2: If there is no evidence of kidney disease at initial evaluation, patients who remain NAT-

скринінг на предмет наявності хвороби нирок (не оцінюється).

1.4.3. Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з ХХН та анамнезом ВГС-інфекції, незалежно від ТНК-позитивності, спостерігались у подальшому на предмет прогресування ХХН (1A).

1.4.4. Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з ХХН і анамнезом ВГС-інфекції незалежно від ТНК-позитивності проходили скринінг і, за потреби, були вакциновані проти вірусу гепатиту А (ВГА) і вірусу гепатиту В (ВГВ), а також проходили скринінг на предмет наявності вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) (1A).

## Частина 2. Лікування інфекції ВГС у пацієнтів із ХХН

### 2.1. Ми рекомендуємо, щоб всі пацієнти з ХХН, інфіковані ВГС, розглядались щодо проведення протівірусної терапії (1A).

2.1.1. Ми рекомендуємо режим лікування без застосування інтерферону (1A).

2.1.2. Ми рекомендуємо вибір специфічного режиму лікування, базуючись на генотипі (субтипі) ВГС, вірусному навантаженні, попередній історії лікування, взаємодії лікарських препаратів, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), стадії фіброзу печінки, можливості трансплантації нирки й печінки, наявності супутніх захворювань (1A).

2.1.3. Лікуйте кандидатів на трансплантацію нирки у взаємодії із трансплантаційним центром для оптимізації своєчасності терапії (не оцінюється).

2.2. Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти із ШКФ  $\geq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (ХХН 1–3b ст.) піддавались будь-якій ліцензованій протівірусній терапії прямої дії (ПВТПД) (1A).

2.3. Пацієнти із ШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (ХХН 4–5Д ст.) повинні лікуватись ПВТПД без рибавіріну, як показано в табл. 1.

2.4. Ми рекомендуємо, щоб усі реципієнти ниркового трансплантату, інфіковані ВГС, розглядались щодо лікування (1A).

2.4.1. Ми рекомендуємо ПВТПД, як наведено в табл. 1 (1A).

2.4.2. Ми рекомендуємо вибір режиму лікування, базуючись на генотипі (та субтипі) ВГС, вірусному навантаженні, попередній історії лікування, взаємодії лікарських засобів, ШКФ, стадії фіброзу печінки, можливості трансплантації печінки, наявності супутніх захворювань (1A).

2.4.3. Ми рекомендуємо уникати лікування інтерфероном (1A).

2.4.4. Ми рекомендуємо до початку лікування оцінити взаємодію лікарських препаратів між собою в ПВТПД та іншими наявними ліками, включаючи імуносупресивні препарати в реципієнтів ниркового трансплантату (1A).

2.4.4.1. Ми рекомендуємо моніторування рівнів інгібіторів кальциневрину впродовж та після ПВТПД (1B).

2.5. Усі кандидати на лікування повинні пройти тест на ВГВ до початку терапії (не оцінюється).

positive should undergo repeat screening for kidney disease (Not Graded).

1.4.3: We recommend that all CKD patients with a history of HCV infection, whether NAT-positive or not, be followed up regularly to assess progression of kidney disease (1A).

1.4.4: We recommend that all CKD patients with a history of HCV infection, whether NAT-positive or not, be screened, and, if appropriate, vaccinated against hepatitis A virus (HAV) and hepatitis B virus (HBV), and screened for human immunodeficiency virus (HIV) (1A).

## Chapter 2: treatment of HCV infection in patients with CKD

### 2.1: We recommend that all CKD patients infected with HCV be evaluated for antiviral therapy (1A).

2.1.1: We recommend an interferon-free regimen (1A).

2.1.2: We recommend that the choice of specific regimen be based on HCV genotype (and subtype), viral load, prior treatment history, drug-drug interactions, glomerular filtration rate (GFR), stage of hepatic fibrosis, kidney and liver transplant candidacy, and comorbidities (1A).

2.1.3: Treat kidney transplant candidates in collaboration with the transplant center to optimize timing of therapy (Not Graded).

2.2: We recommend that patients with GFR  $\geq 30$  ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> (CKD G1-G3b) be treated with any licensed direct-acting antiviral (DAA)-based regimen (1A).

2.3: Patients with GFR  $< 30$  ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> (CKD G4-G5D) should be treated with a ribavirin-free DAA-based regimen as outlined in Figure 1.

2.4: We recommend that all kidney transplant recipients infected with HCV be evaluated for treatment (1A).

2.4.1: We recommend treatment with a DAA-based regimen as outlined in Figure 1 (1A).

2.4.2: We recommend that the choice of regimen be based on HCV genotype (and subtype), viral load, prior treatment history, drug-drug interactions, GFR, stage of hepatic fibrosis, liver transplant candidacy, and comorbidities (1A).

2.4.3: We recommend avoiding treatment with interferon (1A).

2.4.4: We recommend pre-treatment assessment for drug-drug interactions between the DAA-based regimen and other concomitant medications, including immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients (1A).

2.4.4.1: We recommend that calcineurin inhibitor levels be monitored during and after DAA treatment (1B).

2.5: All treatment candidates should undergo testing for HBV infection prior to therapy (Not Graded).

2.5.1. За наявності поверхневого антигену гепатиту В [HBsAg] пацієнт повинен розглядатись як кандидат на терапію ВГВ (не оцінюється).

2.5.2. Якщо HBsAg відсутній, але виявлені маркери попереднього інфікування ВГВ (наявні HBc-антитіла з HBs-антитілами або без них), проводьте динамічний контроль на предмет реактивації ВГВ з аналізом ДНК ВГВ та функціональних печінкових проб протягом ПВТПД (не оцінюється).

2.5.1: If hepatitis B surface antigen [HBsAg] is present, the patient should undergo assessment for HBV therapy (Not Graded).

2.5.2: If HBsAg is absent but markers of prior HBV infection (HBcAb-positive with or without HBsAb) are detected, monitor for HBV reactivation with serial HBV DNA and liver function tests during DAA therapy (Not Graded).

**Таблиця 1. Рекомендовані лікувальні препарати для антивірусного режиму прямої дії для пацієнтів із ХХН стадії 4 і 5 (G4, G5) і реципієнтів ниркового трансплантату (PHT)<sup>a</sup>**

Функція нирки	Генотип ВГС	Рекомендований режим	Сила рекомендації	Альтернативний режим	Сила рекомендації
ХХН 4–5-ї стадій (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ), включаючи гемодіаліз та PHT <sup>b</sup>	1a	Гразопревір/елбасвір	1B	Ритонавір-посилений паритапревір, омбітасвір, дазабувір (3D-режим) із рибавірином	2D
		Глекапревір/пібрентасвір	1B	Даклатасвір/асунапревір	2C
	1b	Гразопревір/елбасвір	1B	Ритонавір-посилений паритапревір, омбітасвір, дазабувір (3D-режим) з рибавірином	2D
		Глекапревір/пібрентасвір	1B	Даклатасвір/асунапревір	2C
	2, 3	Глекапревір/пібрентасвір	1B		
	4	Гразопревір/елбасвір	1D		
		Глекапревір/пібрентасвір	1B		
5, 6	Глекапревір/пібрентасвір	2D			
ХХН 5, ПД	Н/д (доцільно слідувати запропонованим режимам для ГД)				
PHT (ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	1a	Софосбувір з ледіпсавіром, даклатасвір або семіпревір	1B	Софосбувір/рибавірин	2D
		Глекапревір/пібрентасвір <sup>c</sup>	1C		
	1b	Софосбувір з ледіпсавіром, даклатасвір або семіпревір	1B		
		Глекапревір/пібрентасвір <sup>c</sup>	1C		
	2, 3, 5, 6	Глекапревір/пібрентасвір <sup>c</sup>	1D	Софосбувір/даклатасвір/рибавірин <sup>d</sup>	2D
	4	Софосбувір з ледіпсавіром, даклатасвір або семіпревір	1D		
Глекапревір/пібрентасвір <sup>c</sup>		1D			

**Примітки:** тривалість терапії зазвичай становить 12 тижнів, але необхідно звертатись до рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) або Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки з приводу оновлень інформації; <sup>a</sup> — ми рекомендуємо, щоб пацієнти з ХХН з ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (ХХН 1Т-3bТ) були проліковані будь-якою ліцензованою ПВТПД; <sup>b</sup> — недостатньо опублікованих доказових даних для лікування PHT зі ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (ХХН 4Т-5Т). Режим для PHT повинен бути обраний з урахуванням запобігання реакції взаємодії препаратів, особливо з інгібіторами кальциневрину; <sup>c</sup> — базуючись на Reau et al.; <sup>d</sup> — запропоновано керівництвами AASLD (<https://www.hcvguidelines.org>); ГД — гемодіаліз; н/д — немає даних/доказовості; ПД — перитонеальний діаліз.

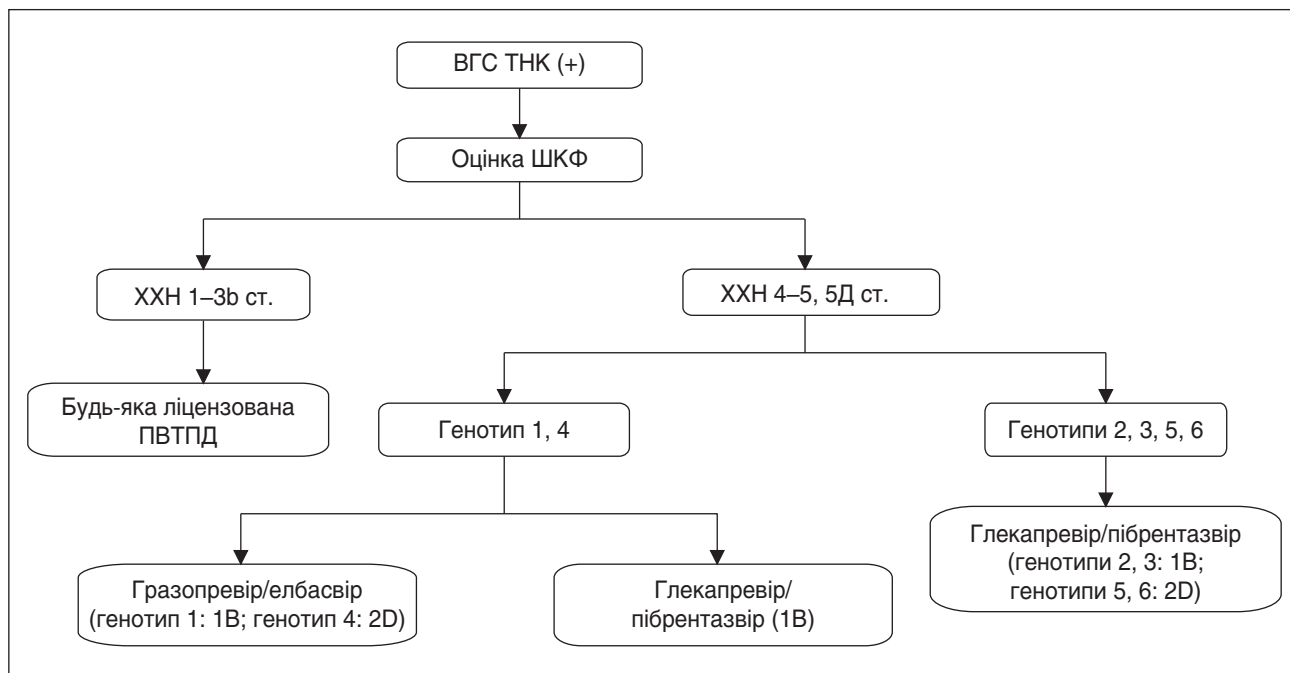


Рисунок 1. Схема лікування для XXH 1–5Д ст.

Примітки: градація рекомендацій (1–2) і сила рекомендацій (СР) наведені для кожного рекомендованого режиму лікування та генотипу ВНС; див. повністю настанови; ПВТПД — противірусна терапія прямої дії; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ТНК — тест нуклеїнових кислот.

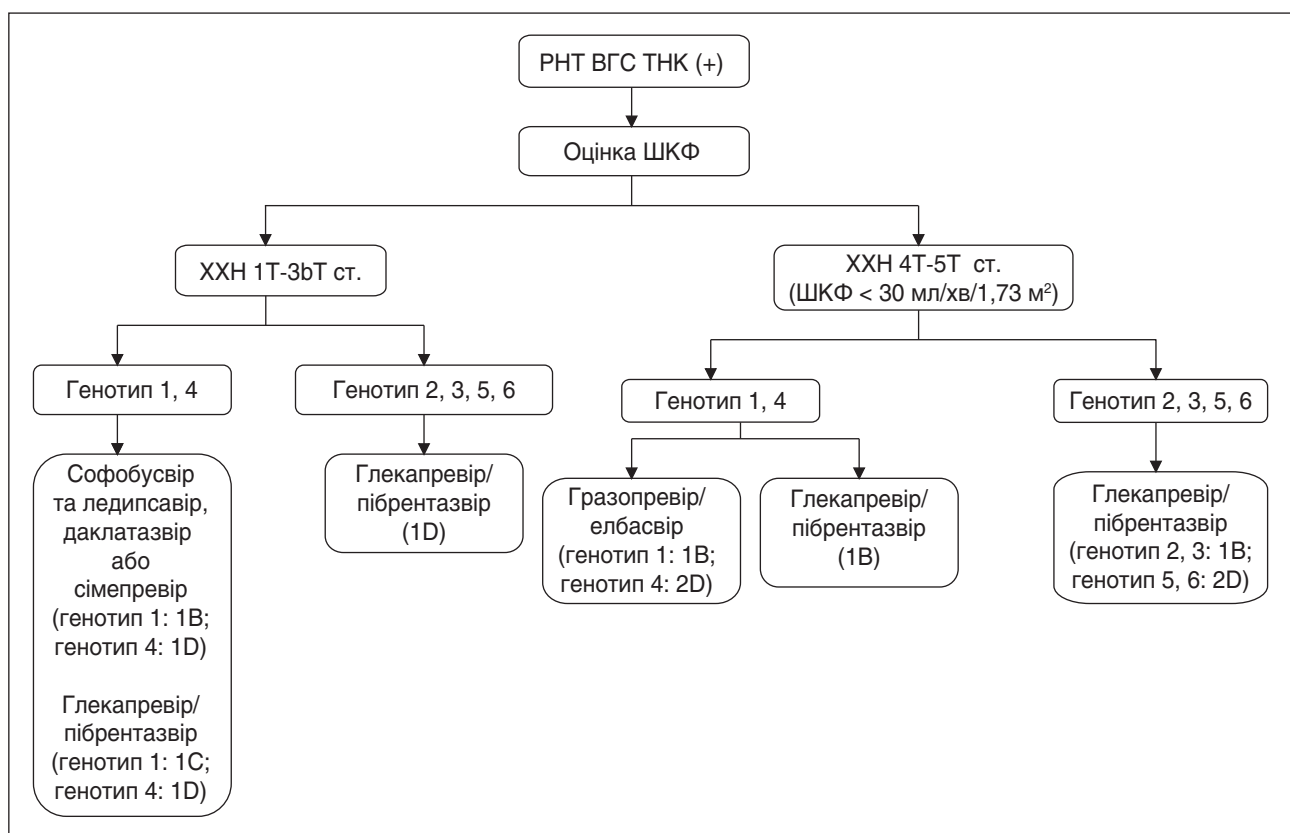


Рисунок 2. Схема лікування для реципієнтів ниркового трансплантату (PHT)

Примітки: градація рекомендацій (1–2) і сила рекомендацій (СР) наведені для кожного рекомендованого режиму лікування та генотипу ВНС; див. повністю настанови; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; позначка T — реципієнт трансплантату; ТНК — тест нуклеїнових кислот.

### Частина 3. Запобігання трансмісії ВГС у відділеннях гемодіалізу

3.1. Ми рекомендуємо, щоб усі гемодіалізні підрозділи відповідали стандартам процедур інфекційного контролю, включаючи гігієнічні заходи, що ефективно запобігають контамінації крові та інших рідин між пацієнтами з метою уникнення передачі трансфузійних патогенів кров'яного походження (див. табл. 2) (1A).

3.1.1. Ми рекомендуємо регулярний аудит процесу інфекційного контролю у відділеннях гемодіалізу (1C).

3.1.2. Ми рекомендуємо окремо не виділяти діалізні апарати ВГС-інфікованим пацієнтам (1D).

3.1.3. Ми пропонуємо не ізолювати ВГС-інфікованих гемодіалітичних пацієнтів (2C).

3.1.4. Ми пропонуємо можливе повторне використання діалізаторів ВГС-інфікованих пацієнтів за умови дотримання стандартів процедур інфекційного контролю (2D).

3.2. Ми рекомендуємо перевірку й відстеження всіх результатів аналізів на ВГС гемодіалітичними центрами з метою ідентифікації нових випадків ВГС-інфікування в пацієнтів (1B).

3.2.1. Ми рекомендуємо вживання агресивних заходів для покращення гігієни рук (і відповідного використання рукавичок), безпеки ін'єкцій і ретельного прибирання при виявленні нового випадку ВГС, що, ймовірно, пов'язаний з діалізом (1A).

3.3. Стратегія запобігання передачі ВГС всередині відділень гемодіалізу повинна мати за пріоритет відповідність стандартам практики інфекційного контролю і не покладатись насамперед на лікування ВГС-інфікованих пацієнтів (не оцінюється).

### Частина 4. Ведення ВГС-інфікованих пацієнтів до і після трансплантації нирки

#### 4.1. Оцінка та ведення кандидатів

##### на трансплантацію з огляду на інфекцію ВГС

4.1.1. Ми рекомендуємо трансплантацію нирки як найкращу опцію лікування для пацієнтів із ХХН 5-ї ст., незважаючи на наявність ВГС-інфекції (1A).

4.1.2. Ми пропонуємо, щоб усі ВГС-інфіковані кандидати на трансплантацію нирки були оцінені на предмет

### Chapter 3: Preventing HCV transmission in hemodialysis units

3.1: We recommend that hemodialysis facilities adhere to standard infection control procedures, including hygienic precautions that effectively prevent transfer of blood and blood-contaminated fluids between patients to prevent transmission of blood-borne pathogens (see Table 2) (1A).

3.1.1: We recommend regular observational audits of infection control procedures in hemodialysis units (1C).

3.1.2: We recommend not using dedicated dialysis machines for HCV-infected patients (1D).

3.1.3: We suggest not isolating HCV-infected hemodialysis patients (2C).

3.1.4: We suggest that the dialyzers of HCV-infected patients can be reused if there is adherence to standard infection control procedures (2D).

3.2: We recommend hemodialysis centers examine and track all HCV test results to identify new cases of HCV infections in their patients (1B).

3.2.1: We recommend that aggressive measures be taken to improve hand hygiene (and proper glove use), injection safety, and environmental cleaning and disinfection when a new case of HCV is identified that is likely to be dialysis-related (1A).

3.3: Strategies to prevent HCV transmission within hemodialysis units should prioritize adherence to standard infection control practices and should not primarily rely upon the treatment of HCV-infected patients (Not Graded).

### Chapter 4: Management of HCV-infected patients before and after kidney transplantation

#### 4.1: Evaluation and management of kidney transplant candidates regarding HCV infection

4.1.1: We recommend kidney transplantation as the best therapeutic option for patients with CKD G5, irrespective of presence of HCV infection (1A).

**Таблиця 2. Заходи інфекційного контролю («гігієнічні заходи»), які, зокрема, стосуються запобігання трансмісії ВГС**

<ul style="list-style-type: none"> <li>— Відповідна гігієна та заміна рукавичок, особливо при контактах між пацієнтами, перед інвазивними процедурами та після контакту з кров'ю або потенційно контамінованими поверхнями/приладдям</li> <li>— Відповідна підготовка ін'єкційних препаратів із дотриманням техніки асептики та, у відповідних чистих зонах, із відповідною асептичною технікою введення препарату</li> <li>— Ретельна очистка та дезінфекція поверхонь апарату діалізу, особливо тих, до яких часто торкаються</li> <li>— Адекватне розмежування чистих і контамінованих матеріалів та обладнання</li> </ul>
---

**Table 2. Infection control practices (“hygienic precautions”) particularly relevant for preventing HCV transmission**

<ul style="list-style-type: none"> <li>— Proper hand hygiene and glove changes, especially between patient contacts, before invasive procedures, and after contact with blood and potentially blood-contaminated surfaces/supplies</li> <li>— Proper injectable medication preparation practices following aseptic techniques and in an appropriate clean area, and proper injectable medication administration practice</li> <li>— Thorough cleaning and disinfection of surfaces at the dialysis station, especially high-touch surfaces</li> <li>— Adequate separation of clean supplies from contaminated materials and equipment</li> </ul>
--

ступеня захворювання печінки та наявності портальної гіпертензії (якщо показано) до затвердження на трансплантацію нирки (2D).

4.1.2.1. Ми рекомендуємо проведення ізольованої трансплантації нирки ВГС-інфікованим пацієнтам із компенсованим цирозом (без портальної гіпертензії) (1B).

4.1.2.2. Ми рекомендуємо призначення комбінованої трансплантації «печінка-нирка» ВГС-інфікованим пацієнтам із декомпенованим цирозом (1B) і відкладання лікування ВГС на час після трансплантації (1D).

4.1.3. Вибір часу лікування ВГС у зв'язку з трансплантацією (до або після) повинен базуватись на типі донора (живий або померлий), часі очікування за типом донора, політиці центра з використання нирок від ВГС-інфікованих загиблих донорів, генотипі ВГС і тяжкості фіброзу печінки (не оцінюється).

4.1.3.1. Ми рекомендуємо, щоб усі ВГС-інфіковані пацієнти, які є кандидатами на трансплантацію нирки, були розглянуті на предмет ПВТПД до або після трансплантації (1A).

4.1.3.2. Ми пропонуємо, щоб усі ВГС-інфіковані пацієнти, які є кандидатами на трансплантацію нирки від живого донора, були розглянуті для лікування до або після трансплантації відповідно до генотипу ВГС та очікуваного часу трансплантації (2B).

4.1.3.3. Ми вважаємо, що якщо отримання нирки від ВГС-позитивного донора підвищує шанси на трансплантацію, ВГС-інфікованому ТНК-позитивному пацієнту може бути трансплантована ВГС-позитивна нирка і призначено лікування ВГС-інфекції після трансплантації (2B).

#### **4.2. Використання нирок від ВГС-інфікованих донорів**

4.2.1. Ми рекомендуємо, щоб усі донори нирки були обстежені на предмет ВГС-інфекції шляхом імунологічного аналізу та ТНК-аналізу, якщо такий є можливим (1A).

4.2.2. Ми рекомендуємо, щоб трансплантація нирки від ТНК-позитивного донора проводилась ТНК-позитивному реципієнту (1A).

4.2.3. Після оцінки рівня фіброзу печінки ВГС-позитивні потенційні донори нирки, які не мають цирозу, повинні пройти лікування ВГС до процедури донорства; вони можуть бути допущені до донорства, якщо досягнуть стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) і підходять як донори за іншими критеріями (не оцінюється).

#### **4.3. Використання підтримуючих імуносупресивних схем**

4.3.1. Ми пропонуємо, щоб усі звичайні схеми індукції й підтримки імуносупресії використовувались у ВГС-інфікованих реципієнтів ниркового трансплантату (2C).

#### **4.4. Управління ускладненнями, пов'язаними з ВГС-інфекцією, у реципієнтів ниркового трансплантату**

4.4.1: Ми рекомендуємо, щоб пацієнтам, які попередньо були інфіковані ВГС і досягли СВВ до транспланта-

4.1.2. We suggest that all HCV-infected kidney transplant candidates be evaluated for severity of liver disease and presence of portal hypertension (if indicated) prior to acceptance for kidney transplantation (2D).

4.1.2.1: We recommend that HCV-infected patients with compensated cirrhosis (without portal hypertension) undergo isolated kidney transplantation (1B).

4.1.2.2: We recommend referring HCV-infected patients with decompensated cirrhosis for combined liver-kidney transplantation (1B) and deferring HCV treatment until after transplantation (1D).

4.1.3: Timing of HCV treatment in relation to kidney transplantation (before vs. after) should be based on donor type (living vs. deceased donor), wait-list times by donor type, center-specific policies governing the use of kidneys from HCV-infected deceased donors, HCV genotype, and severity of liver fibrosis (Not Graded).

4.1.3.1: We recommend that all HCV-infected patients who are candidates for kidney transplantation be considered for DAA therapy, either before or after transplantation (1A).

4.1.3.2: We suggest that HCV-infected kidney transplantation candidates with a living kidney donor can be considered for treatment before or after transplantation according to HCV genotype and anticipated timing of transplantation (2B).

4.1.3.3. We suggest that if receiving a kidney from an HCV-positive donor improves the chances for transplantation, the HCV NAT-positive patient can undergo transplantation with an HCV-positive kidney and be treated for HCV infection after transplantation (2B).

#### **4.2: Use of kidneys from HCV-infected donors**

4.2.1: We recommend that all kidney donors be screened for HCV infection with both immunoassay and NAT (if NAT is available) (1A).

4.2.2: We recommend that transplantation of kidneys from HCV NAT-positive donors be directed to recipients with positive NAT (1A).

4.2.3: After the assessment of liver fibrosis, HCV-positive potential living kidney donors who do not have cirrhosis should undergo HCV treatment before donation; they can be accepted for donation if they achieve sustained virologic response (SVR) and remain otherwise eligible to be a donor (Not Graded).

#### **4.3: Use of maintenance immunosuppressive regimens**

4.3.1: We suggest that all conventional current induction and maintenance immunosuppressive regimens can be used in HCV-infected kidney transplant recipients (2C).

ції, три місяці після трансплантації або при виникненні дисфункції з боку печінки проводилось дослідження ТНК (1D).

4.4.2. Реципієнти нелікованого ВГС-позитивного трансплантату повинні мати таке ж спостереження за функцією печінки, як і ВГС-позитивні пацієнти без трансплантації, як висвітлено в керівництві Американської асоціації вивчення захворювань печінки (AASLD) (не оцінюється).

4.4.3. ВГС-інфіковані реципієнти ниркового трансплантату повинні проходити перевірку щонайменше кожні 6 місяців на протеїнурію (не оцінюється).

4.4.3.1. Ми пропонуємо пацієнтам із нововиявленою протеїнурією (відношення білка до креатиніну в сечі > 1 г/г або білок в сечі > 1 г або більше) проведення біопсії трансплантату з імунофлюоресценцією й електронною мікроскопією (2D).

4.4.4. Ми рекомендуємо ПВТПД пацієнтам із пост-трансплантаційним ВГС-асоційованим гломерулонефритом (1D).

## Частина 5. Діагностика та управління ВГС-інфекцією, асоційованою із захворюванням нирок

5.1. Ми рекомендуємо проведення ниркової біопсії ВГС-інфікованим пацієнтам з клінічними ознаками хвороби нирок (не оцінюється).

5.2. Ми рекомендуємо лікування ВГС у пацієнтів із ВГС-асоційованою гломерулярною хворобою (1A).

5.2.1. Ми рекомендуємо починати лікування з ПВТПД для пацієнтів із ВГС-асоційованим гломерулярним захворюванням, стабільною функцією нирки та/або ненефротичною протеїнурією (1C).

5.2.2. Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з маніфестною криоглобулінемією, нефротичним синдромом або швидкопрогресуючою нирковою недостатністю крім ПВТПД лікувались імуносупресивними препаратами або плазмозаміщенням (1C).

5.2.3. Ми рекомендуємо імуносупресивну терапію пацієнтам з гістологічно верифікованим активним ВГС, асоційованим із гломерулярною хворобою, якщо вони не відповідають на антивірусну терапію, особливо із криоглобулінемією (1B).

5.2.3.1. Ми рекомендуємо ритуксимаб як імуносупресивний препарат першої лінії (1C).

## 4.4: Management of HCV-related complications in kidney transplant recipients

4.4.1: We recommend that patients previously infected with HCV who achieved SVR before transplantation be tested by NAT 3 months after transplantation or if liver dysfunction occurs (1D).

4.4.2: Untreated HCV-positive kidney transplant recipients should have the same liver disease follow-up as HCV-positive non-transplant patients, as outlined in the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines (Not Graded).

4.4.3: HCV-infected kidney transplant recipients should be tested at least every 6 months for proteinuria (Not Graded).

4.4.3.1: We suggest that patients who develop new-onset proteinuria (either urine protein-to-creatinine ratio > 1 g/g or 24-hour urine protein > 1 g on 2 or more occasions) have an allograft biopsy with immunofluorescence and electron microscopy included in the analysis (2D).

4.4.4: We recommend treatment with a DAA regimen in patients with post-transplant HCV-associated glomerulonephritis (1D).

## Chapter 5: Diagnosis and management of kidney diseases associated with HCV infection

5.1: We recommend that a kidney biopsy be performed in HCV-infected patients with clinical evidence of glomerular disease (Not Graded).

5.2: We recommend that patients with HCV-associated glomerular disease be treated for HCV (1A).

5.2.1: We recommend that patients with HCV-related glomerular disease showing stable kidney function and/or non-nephrotic proteinuria be treated initially with DAA (1C).

5.2.2: We recommend that patients with cryoglobulinemic flare, nephrotic syndrome, or rapidly progressive kidney failure be treated, in addition to DAA treatment, with immunosuppressive agents with or without plasma exchange (1C).

5.2.3: We recommend immunosuppressive therapy in patients with histologically active HCV-associated glomerular disease who do not respond to antiviral therapy, particularly those with cryoglobulinemic kidney disease (1B).

5.2.3.1: We recommend rituximab as the first-line immunosuppressive treatment (1C).

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова  
Редакція: д.м.н., проф. Д.Д. Іванов ■







## Алгоритм вибору цукрознижувальних препаратів у пацієнтів із встановленим діагнозом атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, серцевої недостатності або хронічного захворювання нирок

Слід керуватись принципами, викладеними нижче		Щоб уникнути клінічної інерції, слід регулярно (кожні 3–6 місяців) переглядати і змінювати призначене лікування
---	---	---

**Застосовувати метформін (якщо немає протипоказань або непереносимості)**  
**Якщо рівень HbA<sub>1c</sub> не відповідає цільовим показникам:**  
 — за відсутності протипоказань потрібно продовжити застосування метформіну (слід пам'ятати про необхідність відкоригувати дозу/припинити прийом метформіну при зменшенні показників рШКФ);  
 — додати препарат з групи ІНЗКТГ-2 або АНАЛОГИ ГПП-1.  
**Якщо рівень HbA<sub>1c</sub> відповідає цільовим показникам:**  
 — якщо в пацієнта вже застосовується подвійна схема лікування або декілька цукрознижувачих препаратів, але при цьому не застосовуються препарати з групи ІНЗКТГ-2 або АНАЛОГИ ГПП-1, слід розглянути можливість переходу на один із цих препаратів,  
**або** переглянути/знижити індивідуальні цільові показники й розпочати застосування препаратів із групи ІНЗКТГ-2 або АНАЛОГИ ГПП-1,  
**або** регулярно (з тримісячними інтервалами) проводити періодичну оцінку показників HbA<sub>1c</sub> і за необхідності підключати препарати з групи ІНЗКТГ-2 або АНАЛОГИ ГПП-1, якщо рівень HbA<sub>1c</sub> перевищує цільові показники

<p>У клінічній картині переважає ризик АССЗ </p>	<p>У клінічній картині переважає ризик розвитку СН або ХЗН </p>
<p>АНАЛОГИ ГПП-1 із доведено позитивним впливом на ССЗ <b>або</b> ІНЗКТГ-2 із доведено позитивним впливом на ССЗ<sup>1</sup> (за умови задовільних показників рШКФ)</p>	<p><b>Переважно</b> ІНЗКТГ-2 за умови задовільних показників рШКФ <b>або</b> якщо переносимість препаратів з групи ІНЗКТГ-2 є незадовільною, або якщо їх застосування протипоказане, або за наявності незадовільних показників рШКФ слід додати препарат з групи АНАЛОГІВ ГПП-1 із доведено позитивним впливом на ССЗ</p>
<p><b>Якщо рівень HbA<sub>1c</sub> перевищує цільові показники</b></p>	<p><b>Якщо рівень HbA<sub>1c</sub> перевищує цільові показники</b></p>
<p>Якщо виникла потреба у подальшій інтенсифікації терапії або якщо пацієнт неспроможний переносити лікування АНАЛОГАМИ ГПП-1 та/або ІНЗКТГ-2, слід обирати такі препарати, що характеризуються безпекою для ССС:</p>	<p>— Слід уникати призначення препаратів ТЗД при СН. Обирайте препарати, що демонструють безпеку стосовно ССС;              — розгляньте можливість додати інший клас препаратів із доведено позитивним впливом на ССЗ;</p>

**Закінчення**

<ul style="list-style-type: none"><li>— розглянути можливість додати препарат іншого класу (АНАЛОГИ ГПП-1 або ІНЗКТГ-2) із доведено позитивним впливом на ССЗ;</li><li>— ІДПП-4 (якщо пацієнт не приймає АНАЛОГИ ГПП-1);</li><li>— базальний інсулін;</li><li>— ТЗД;</li><li>— ПСС</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>— ІДПП-4 у пацієнтів із СН (якщо вони не приймають препаратів групи АНАЛОГИ ГПП-1);</li><li>— базальний інсулін;</li><li>— ПСС</li></ul>
--	--

**Примітки:** рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ІНЗКТГ-2 — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; АНАЛОГИ ГПП-1 — антагоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1; ССЗ — серцево-судинне захворювання; АССЗ — атеросклеротичне серцево-судинне захворювання; СН — серцева недостатність; ХЗН — хронічне захворювання нирок; ССС — серцево-судинна система; ІДПП-4 — інгібітори дипептидилпептидази-4; ПСС — похідні сульфонілсечовини; ТЗД — тiazолідиндіони.

Повний текст статті «Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)»

надруковано в журналі  
*Diabetes Care*, 2018 Sep; dci180033  
<https://doi.org/10.2337/dci18-0033> ■

Король П.О.

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

Київська міська клінічна лікарня № 12, м. Київ, Україна

## Діагностична роль радіонуклідних методів дослідження у хворих на пієлонефрит

**Резюме.** Гострі та хронічні форми пієлонефриту (ПН) є найбільш поширеними захворюваннями сечової системи в усіх вікових групах. Частота зустрічальності гострого ПН у дітей становить 19,1 на 1000, хронічного ПН — 5–12,5 на 1000. У роботі на підставі ретроспективного аналізу розглянуто діагностичну роль радіонуклідних методів візуалізації при гострому та хронічному ПН. Радіонуклідні методи дослідження завдяки високій чутливості дозволяють визначити у хворих на пієлонефрит ступінь функціонально-топографічних змін кожної нирки — секреторну функцію та характер пасажу індикатора через чашково-мискову систему і сечовід. Радіонуклідні методи дослідження є чутливими та точними методами променевої візуалізації при ПН, а також надійними методами динамічного моніторингу в післяопераційному спостереженні пацієнтів. Застосування радіонуклідних методів візуалізації дозволяє встановити причину та наслідки ПН і розробити раціональний план лікування.

**Ключові слова:** пієлонефрит; радіонуклідна реографія; динамічна реносцинтиграфія

Останнім часом в діагностиці патологічних процесів онкологічної [1], ортопедичної [7] та, зокрема, нефрологічної спрямованості набуває актуальності роль радіонуклідних методів візуалізації. Гострі та хронічні форми пієлонефриту (ПН) є найбільш поширеними захворюваннями сечової системи в усіх вікових групах. Частота зустрічальності гострого ПН у дітей становить 19,1 на 1000 [6], хронічного ПН — 5–12,5 на 1000 [2]. Збільшується частка малосимптомних та атипичних варіантів пієлонефриту, що являє собою певні труднощі для ранньої діагностики та своєчасного лікування гнійно-деструктивних форм захворювання [3]. Гострий ПН — інфекційний запальний процес, що локалізується в чашково-мисковій системі нирки та інтерстиціальній тканині [9]. Хронізацію та розвиток гнійно-деструктивних форм ПН зв'язують з несприятливими екологічними чинниками, недостатньо сучасним та адекватним лікуванням інфекційного процесу на тлі недосконалості імунної відповіді на збудники, в більшості випадків умовно-патогенну флору [11].

Інформативність радіонуклідних методів діагностичної візуалізації з радіофармпрепаратами

(РФП), що мають короткий період напіврозпаду та швидкий біологічний період напіввиведення [4, 8], створює сприятливі біологічні передумови для вирішення складних питань вивчення функціонально-топографічного стану нирок [3, 5].

В даній роботі на підставі ретроспективного аналізу розглянуто діагностичну роль радіонуклідних методів візуалізації у хворих на гострий і хронічний ПН, за основу взято морфологічні зміни в нирках, що характерні для різних стадій ПН.

Динамічну реносцинтиграфію (ДРСГ) виконували у динамічному режимі після внутрішньовенного введення радіофармпрепарату діетилентріамінпентаоцтова кислота («Палатом», Польща) із розрахунку 0,7–1,0 МБк/кг, шляхом реєстрації 25 кадрів, при експозиції одного кадру протягом 60 с. Результати динамічної реносцинтиграфії аналізували в декілька етапів: покадровий огляд зображення, аналіз по зонах інтересу, аналіз секреторно-фільтраційної та екскреторної функції нирок, посегментний аналіз [1, 5].

По зонах інтересу будували гістограми, що підлягали якісній та кількісній оцінці.

Методика радіоізотопної ренографії (РРГ) полягала у внутрішньовенному введенні розчину  $^{131}\text{I}$ -гіпурану («Палатом», Польща) із розрахунку 2,5 кБк/кг та безперервної реєстрації протягом 20 хвилин рівня радіоактивності над нирками за допомогою датчиків ренографа. Якісний аналіз ренограм базувався на оцінці форми ренографічної кривої «активність — час», кількісний аналіз ренограм включав розрахунок цифрових параметрів ( $T_{\text{макс.}}$  — час максимального накопичення РФП,  $T_{1/2}$  — час напіввиведення РФП з ниркових структур тощо), що відображали секреторно-екскреторну функцію нирок [1, 10].

З 2013 по 2017 рік методами РРГ та ДРСГ було обстежено 276 пацієнтів із ПН (150 жінок і 126 чоловіків) віком від 18 до 80 років (середній вік —  $49,3 \pm 3,7$  року). РРГ проведено 144 хворим, ДРСГ — 132 пацієнтам із ПН. Із 276 хворих у 144 ПН був первинним, із них у 32 пацієнтів — гострий. У 95 хворих ПН виявився одностороннім, у 49 — двостороннім. У 132 пацієнтів із 276 було діагностовано вторинний ПН.

Радіонуклідні дослідження при гострому серозному ПН проводились з метою визначення сторони та ступеня функціонального ураження нирок. У I стадії (катаральне запалення) спостерігався бактеріальний тромбоз у клубочках і капілярах, що оточували каналці, зазвичай вогнищевому характеру. У II стадії (гнійній) клубочки звільнюються від інфекції, каналці піддаються лейкоцитарній інфільтрації, абсцедуванню, спостерігається вихід інфекції в міжтканинний простір. Слід зазначити, що при вогнищевому характері захворювання, незважаючи на різкий його клінічний прояв, патологічних змін на ренограмах не візуалізувалось. Враховуючи вогнищевий характер змін, що спостерігаються в I і II стадіях гострого ПН в результаті гіперфункції, тканина нирки, що не залучена в запальний процес, компенсує функціональну недостатність уражених ділянок нирки, тому змін радіодіагностичних показників не виявлено. У III і IV стадіях, коли здійснюється звільнення гнійного вогнища, розвиток сполучної тканини та заміщення грануляційною тканиною, на ренограмах спостерігали зміни, які залежали від об'єму ураження паренхіми нирки.

Відносно незмінені радіонуклідні показники були обумовлені проведенням антибактеріальної терапії, що призначалась одразу після надходження хворого до стаціонару. Лікування хворих на гострий серозний ПН сучасними антибактеріальними препаратами, дозування яких проводилось під постійним бактеріологічним контролем, забезпечує збереження основних функцій нирок та сприяє профілактиці переходу даної форми захворювання в гострий гнійний ПН.

Радіонуклідні дослідження при гострому гнійному ПН було здійснено за допомогою методів РРГ та ДРСГ.

За результатами аналізу отриманих даних, деформований каналцевий відрізок (або його відсутність) зі зміненим екскреторним відрізком при відносно задовільній функції протилежної нирки було підставою для проведення ДРСГ. Слід зазначити, що специфічних скінтиграфічних ознак при карбункулі або апостематозному нефриті виявлено не було. Однак діагностовані дефекти накопичення препарату при відповідній клінічній картині і показниках лабораторного дослідження крові виявились підставою для трактовки даних як поодиноких, так і множинних карбункулів нирки.

Із 32 пацієнтів із гострим гнійним ПН, яким було здійснено ДРСГ, у 28 (87 %) хворих було візуалізовано поодинокі або множинні карбункули, у 2 (6 %) — множинні апостеми. Нефректомію було проведено 12 (37 %) пацієнтам; у 16 (50 %) випадках — органозберігаючі оперативні втручання. У одного хворого апостематозний нефрит було купіровано за допомогою антибактеріальної терапії.

Із 95 пацієнтів з одностороннім ПН у 88 (92 %) за допомогою радіонуклідних досліджень встановлено різний ступінь порушення секреції та евакуації. За результатами аналізу досліджень було отримано діагностичну інформацію стосовно функціонально-топографічного стану ураженої нирки, а також функціонально-топографічного стану протилежної нирки, що особливо важливо при вирішенні питання про необхідність нефректомії. За результатами аналізу отриманих даних (радіонуклідні показники при односторонньому хронічному ПН) визначено, що ступінь функціонально-топографічних змін залежить від стадії поширеності та тривалості запального процесу, від адекватності лікувальних заходів. У 2 (2 %) випадках радіонуклідні показники дозволили констатувати нормальну функцію враженої та інтактною нирки — у хворих з початковою стадією хронічного ПН. Даним пацієнтам відразу після встановлення діагнозу здійснювали антибактеріальну терапію.

У I стадії захворювання характеризувалось запальною інфільтрацією інтерстиціальної тканини, що проявлялось в зниженні тонуру чашок та мисок, а інколи сечоводу. За результатами аналізу ренографічних даних спостерігалось подовження часу каналцевої секреції ( $T_{\text{макс.}}$ ) і сповільнення евакуації ( $T_{1/2}$ ). Слід зазначити, що при статичній реносцинтиграфії в початкових стадіях хронічного піелонефриту змін у фіксації ізотопу не спостерігалось. При вогнищевому ураженні паренхіми статичні скінтиграми не мали значної діагностичної цінності, а мали суто академічний характер.

У той же час ДРСГ з наступним отриманням комп'ютерних скінтиграм стала переконливим діагностичним тестом в виявленні ступеня залучення в патологічний процес нирки та може бути використана як метод динамічного контролю за ефективністю консервативної терапії.

У II стадії запального процесу, коли має місце вогнищеве розростання сполучної тканини, ренографічні показники були без особливостей порівняно з попередньою стадією. В даній стадії на ренограмах фіксувалось зниження амплітуди кривої, більш значне сплюснення каналцевого відрізка та відповідні зміни часових показників екскреторного сегмента ренограми. Слід зазначити, що при запаленні, коли процес вогнищевого розростання сполучної тканини з ураженням сосочків і чашок поступово призводив до зморщення, а на радіонуклідних ренограмах отримували хибнонегативні результати внаслідок неправильного центрування детекторів, мобільності нирки у пацієнтів астеничної конституції, для вирішення питання щодо стану паренхіми нирки (особливо коли нирка не функціонує за даними екскреторної урографії або спостерігається остаточна функція за даними РРГ), здійснювали ДСРГ.

Зі 132 хворих на двосторонній ПН на ренограмах і реносцинтиграмах у всіх хворих було зафіксовано зміни, що залежали від ступеня запального процесу в нирковій паренхімі та тривалості захворювання. При білатеральному хронічному ПН часто спостерігалася клінічна картина хронічної ниркової недостатності, що обмежувало застосування рентгенологічних досліджень, в даних випадках радіонуклідні дослідження виявились пріоритетними в оцінці функціонального стану кожної нирки.

Отже, методи радіонуклідної візуалізації є чутливими методами променевої візуалізації при ПН, що дозволяють визначити та деталізувати функціональний стан нирок, а також на ранньому етапі захворювання призначити відповідні лікувальні заходи. Радіонуклідні методи завдяки високій чутливості дозволяють уточнити ступінь функціонально-топографічних змін кожної нирки, секреторну функцію та характер пасажу індикатора через чашково-мискову систему і сечовід. Радіонуклідні методи дослідження дозволяють встановлювати причини та наслідки ПН і розробляти раціональний план лікування, є надійними методами динамічного моніторингу в післяопераційному спостереженні пацієнтів із ПН.

## Список літератури

1. Король П.О. *Діагностичне значення динамічної реносцинтиграфії у хворих після трансплантації печінки, яким призначено імунодепресивну терапію* / П.О. Король, О.В. Кащенко, Н.В. Шинкаренко // *Український радіологічний журнал*. — 2010. — Т. 18, вип. 3. — С. 301-303.
2. Пиріг Л.А. *Нефрологія: Національний підручник* / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І. Таран та ін. — Донецьк, 2014. — 316 с.
3. *Радионуклідная диагностика для практических врачей* / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. — Томск: СГТ, 2004. — 394 с.
4. Романенко В.А. *Радіонуклідні методи дослідження сечової системи* / В.А. Романенко // *Променева діагностика*. — К.: ОРБІС, 1998. — С. 474-484.
5. *Руководство для врачей, направляющих пациента на радиологическое исследование. Критерии выбора метода изображения*. — К.: АТ «Медицина Украины», 2000. — 102 с.
6. Старцева Л.М. *Епідеміологія захворювань нирок та сечовивідних шляхів серед дитячого населення України* / Л.М. Старцева, І.В. Багдасарова // *Матеріали 10-го з'їзду педіатрів України «Проблеми педіатрії на сучасному етапі»*. — К., 1999. — С. 120.
7. Ткаченко М.М. *Роль трьохфазової остеосцинтиграфії при ендопротезу ванни кульшових та колінних суглобів учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній станції* / М.М. Ткаченко, П.О. Король // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. — 2017. — Вип. 22. — С. 476-483.
8. Blaurock M.D. *Report of the Radionuclides in Nephrology Committee on renal clearance* / M.D. Blaurock, M. Aurell, B. Bubeck et al. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37, № 11. — P. 1883-189.
9. Kurihara S. *Acute bacterial pyelonephritis: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy* / S. Kurihara, Y. Miyazaki, S. Kohno // *Nippon Rinsho*. — 2006. — Vol. 64, № 2. — P. 572-575.
10. Nieuwkoop C. *Prospective cohort study of acute pyelonephritis in adults: Safety of triage towards home based oral antimicrobial treatment* / C. Nieuwkoop, J.W. Wout, I.C. Spelt // *J. Infect.* — 2010. — Vol. 60, № 4. — P. 114-121.
11. *Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study* / G.M. Leydov, S. Turner, H. Smith, P. Litter // *British Medical Journal*. — 2010. — Vol. 340. — P. 279-283.

Отримано 18.09.2018 ■

Король П.А.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольца, г. Київ, Україна  
Київська городська клінічна лікарня № 12, г. Київ, Україна

### Диагностическая роль радионуклидных методов исследования у больных пиелонефритом

**Резюме.** Острые и хронические формы пиелонефрита (ПН) являются наиболее распространенными заболеваниями мочевой системы во всех возрастных группах. Частота встречаемости острого ПН у детей составляет 19,1 на 1000, хронического ПН — 5–12,5 на 1000. В работе на основании ретроспективного анализа рассмотрена диагностическая роль радионуклидных методов визуализации

при остром и хроническом ПН. Радионуклидные методы исследования благодаря высокой чувствительности позволяют определить у больных ПН степень функционально-топографических изменений каждой почки — секреторную функцию и характер пассажа индикатора через чашечно-лоханочную систему и мочеточник. Радионуклидные методы исследования являются чувствительными

ми и точными методами лучевой визуализации при ПН, а также надежными методами динамического мониторинга в послеоперационном наблюдении пациентов. Применение радионуклидных методов визуализации позволяет

установить причину и последствия ПН и разработать рациональный план лечения.

**Ключевые слова:** пиелонефрит; радионуклидная ренография; динамическая реносцинтиграфия

---

*P.O. Korol*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

*Kyiv Clinical City Hospital 12, Kyiv, Ukraine*

#### **Diagnostic role of radionuclide methods in patients with pyelonephritis**

**Abstract.** Acute and chronic forms of pyelonephritis are the most common diseases of the urinary system in all age groups. The incidence rate of acute pyelonephritis in children is 19.1 per 1000, chronic pyelonephritis — 5–12.5 per 1000 people. In this paper, based on retrospective analysis, the diagnostic role of radionuclide imaging methods in acute and chronic pyelonephritis has been studied. Due to high sensitivity, radionuclide methods of research allow determining the degree of functional and topographical changes in each kidney in patients with pyelonephritis — secretory function and the na-

ture of passage of the radiopharmaceutical through the renal collecting system and ureter. Radionuclide research methods are sensitive and accurate methods of radiation imaging in pyelonephritis, as well as reliable means for dynamic monitoring in the postoperative observation of patients. The use of radionuclide imaging techniques allows you to establish the cause and effects of pyelonephritis and to develop a rational treatment plan.

**Keywords:** pyelonephritis; radionuclide renography; dynamic renal scintigraphy

---

# «АКСИМЕД» — всегда впереди!

Лицензия МО Украины, серия АТ,  
№ 999056 от 21.11.2011 г.

Уважаемые коллеги!

В клинике «Аксимед» открыт современный Центр магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Аппарат Hitachi Aperto Lucent открытого типа является самым мощным томографом, позволяющим качественно визуализировать органы и системы человека на высоком уровне.

Известно, что не менее 20–30 % людей испытывают панический страх при проведении МРТ в условиях аппарата закрытого типа. Данное обстоятельство затрудняет, а иногда даже исключает возможность выполнения этой важнейшей диагностической процедуры.

Магнитно-резонансный томограф, установленный в клинике «Аксимед», обладает неоспоримым преимуществом, предоставляя пациентам с клаустрофобией возможность выполнить данное исследование в комфортных условиях открытого пространства.

Новейшая система Hitachi Aperto Lucent позволяет детально изучить анатомическое строение организма, зачастую выявляя заболевание на ранних стадиях его развития.

В клинике «Аксимед» созданы все необходимые условия как для комплексной диагностики пациентов с нарушением функции центральной и периферической нервной системы, так и для пациентов, нуждающихся в качественном и эффективном лечении.

*Более подробная информация о клинике —  
на сайте <https://aksimed.ua>*



# Швидкорозчинні шипучі таблетки **Блемарен**<sup>®</sup>

- Оптимізує рівень рН сечі,  
що сприяє розчиненню конкрементів
- Підвищує ефективність ДЛТ:  
полегшує відходження уламків
- Знижує ризик рецидивів  
каменеутворення у 7,5 разів



**Позбавлення  
каменів  
БЕЗ ОПЕРАЦІЇ**



## **ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ**

Р.Л. № UA/9419/01/01. Інформація для професійної діяльності медичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Склад: кислота лимонна безводна 1197 мг, тринатрію цитрат безводний 835,5 мг, калію гідрокарбонат 967,5 мг. Лікарська форма. Таблетки шипучі. Замовник: Еспарма ГмбХ. Виробник: Альфамед Фарбіл Арцнейміттель ГмбХ, Хілдербранд 12, 37081 Геттінген, Німеччина. Фармакологічна група. Засоби, що сприяють розчиненню сечових конкрементів.



[www.esparma.com.ua](http://www.esparma.com.ua)

Показання. Літоліз уратних конкрементів у сечових шляхах і профілактика їх первинного та повторного утворення; літоліз змішаних уратно-оксалатних конкрементів; профілактика кальцій-оксалатних; олушення сечі при лікуванні пацієнтів із цистиновими конкрементами. Протипоказання. Порушення екскреторної функції нирок, ГНН, ХНН у фазі декомпенсації; гострі порушення КОР (метаболічний алкалоз); інфекції сечових шляхів, спричинені бактеріями, які розщеплюють сечовину; суворе безсольове дієта; періодичний гіперналіємний параліз. Побічні ефекти. У деяких випадках можлива поява шлунково-кишкових розладів у схильних до них пацієнтів.

УДК 616.316-073.43

## Роль Блемарена<sup>®</sup> в патогенетическом лечении и метафилактике мочекаменной болезни

В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты мочекаменной болезни (МКБ), что связано со старением населения, гиподинамией, повышенным потреблением белковых продуктов, алкоголя, возрастающим воздействием ряда неблагоприятных экологических факторов на организм человека. На сегодняшний день, по мировым данным, показатели распространенности уролитиаза достигают 20 % [1].

Согласно современным данным о патогенезе мочекаменной болезни, ее можно определить как нарушение метаболизма, в результате которого происходит кристаллообразование в моче, агрегация отдельных кристаллов с образованием частиц критического размера и ростом конкремента.

В настоящее время во всем мире принята минералогическая классификация мочевых камней. 70–80 % мочевых камней являются неорганическими соединениями кальция: оксалаты, фосфаты, кальция карбонат. Магнийсодержащие камни встречаются в 5–10 % случаев. Мочекислые камни составляют до 10–15 % всех мочевых камней, причем чем старше больной, тем чаще у него встречаются мочекислые камни. Реже остальных встречаются белковые камни — 0,4–0,6 % случаев. Они свидетельствуют о нарушении обмена соответствующих аминокислот в организме больного. Однако в чистом виде камни выявляются не более чем в 40 % случаев. В остальных случаях в моче образуются смешанные по составу камни, причем их образование сопровождается параллельно протекающими метаболическими, а нередко и инфекционными процессами [2].

Современные технологии дистанционной литотрипсии и рентгенэндоскопической хирургии (чрескожная нефролитотрипсия, уретроскопия) позволяют максимально эффективно избавить больного от камня, однако не решают системную проблему камнеобразования в дальнейшем, что требует в послеоперационном периоде комплексных методов лечения и метафилактики [3, 4].

### Цитратная терапия — единственный патогенетический способ лечения мочекаменной болезни

Известно, что цельная моча — это перенасыщенный солевой раствор. Присутствие в ней ингибиторов камнеобразования, важнейшим из которых является цитрат, блокирует процесс кристаллизации мочевых солей. Гипоцитратурия в сочетании с гиперурикозурией и гипероксалурией являются патологическими состояниями, при которых резко увеличивается риск образования камней в мочевых путях, особенно при низких значениях рН мочи [5]. По данным ряда авторов, частота гипоцитратурии при уролитиазе составляет до 60–70 % [6].

Экскреция цитрата с мочой зависит от состояния кислотно-щелочного баланса. При метаболическом ацидозе содержимое просвета нефронов имеет резко кислую реакцию, что ведет к усилению процесса окисления цитрата в митохондриях эпителия канальцев, снижению его цитозольной фракции. В свою очередь, это приводит к усилению реабсорбции цитрата и уменьшению его количества в моче, т.е. к гипоцитратурии [6]. Гипокалиемия, вызывая интрацеллюлярный ацидоз, также приводит к снижению экскреции цитрата [7].

Применение цитратной терапии в лечении и метафилактике мочекаменной болезни — это единственный патогенетический метод лечения МКБ. При этом осуществляется влияние на все основные механизмы литогенеза (камнеобразования) уратных, оксалатных и сочетанных конкрементов и достигается их растворение.

Механизм действия цитратных комбинаций обусловлен уменьшением процессов кристаллизации в моче и связыванием ионов кальция не только в желудочно-кишечном тракте, но и в мочевых путях, где этот эффект максимально проявляется в связи с наибольшей концентрацией цитрата. Таким образом, цитрат влияет на физико-химический состав мочи: повышает растворимость уратов, препятствует образованию кальциатов оксалатов, ком-

плексных магний-аммониевых фосфатов. А самое главное — цитрат способствует растворению уже сформировавшихся конкрементов и тормозит камнеобразование посредством уменьшения количества литогенных веществ, снижения агрегационной активности мочи и нормализации ее pH [8].

Согласно результатам исследования, выполненного группой китайских ученых (Й.Х. Ли и соавт., 2000), профилактическая терапия с использованием цитратных препаратов эффективна в 100 % случаев мочекислых, в 96,7 % комбинированных кальций-фосфатных и в 86,7 % случаев кальций-оксалатных камней. Таким образом, цитратная терапия успешно применяется для растворения и метафилактики наиболее часто встречающихся кальцийсодержащих камней, составляющих около 70 % от общего числа конкрементов. Это особенно актуально при гиперкальциемии с гиперурикозурией, а также при наличии в составе камня дигидрата оксалата кальция (ведделлит) и риска рецидивного камнеобразования в единственной почке [8, 9]. Кроме того, проведение цитратной терапии в целях метафилактики после дистанционной литотрипсии (ДЛТ) позволяет в 7,5 раза снизить частоту рецидивов камнеобразования (Джюрак В.С., 2001) [10].

Европейская ассоциация урологов рекомендует применение цитратных препаратов как единственный патогенетический способ лечения мочекаменной болезни для растворения уратных камней при мочекислотом нефролитиазе без проведения литотрипсии или оперативного лечения. Также они должны быть обязательной составной частью ведения больных после освобождения от камня оперативным путем, после литотрипсии или самостоятельного отхождения конкремента (метафилактика) [11].

### **Цитратный препарат Блемарен® — оптимальная буферная композиция, обеспечивающая воздействие на все патогенетические звенья уролитиаза**

Более 40 лет на фармацевтических рынках большинства стран с успехом используют цитратные буферные препараты как для лечения, так и для профилактики мочекаменной болезни. Пожалуй, наиболее известным представителем этой группы является препарат Блемарен® («Эспарма ГМБХ», Германия), выпускаемый в виде шипучих (водорастворимых) таблеток.

Блемарен® — специально созданный цитратный препарат, включающий безводную лимонную кислоту, безводный тринатрия цитрат и калия гидрокарбонат, при растворении которых в воде или фруктово-мочевом соке образуется калия/натрия гидроцитрат и углекислый газ. По своей сути Блемарен® — это буферная система на основе цитратов, аналогичная другим буферным системам в организме человека: восстанавливает и стимулирует естественную буферную систему почек, помогая им функци-

онировать в режиме, максимально приближенном к нормальному. Блемарен® устраняет последствия метаболических нарушений, приводящих к образованию конкрементов.

Известно, что в подавляющем большинстве случаев у пациентов задолго до возникновения и роста камня наблюдается снижение выделения цитрата. Благодаря приему Блемарена® происходит восстановление нормального уровня цитрата в моче, тем самым ингибируется кристаллизация солей и предотвращается процесс камнеобразования [12].

У пациентов, имеющих камни уратного, оксалатного или смешанного типа, наблюдается изменение pH мочи в кислую сторону, при этом цифры pH составляют от 4,8 до 5,5, что соответствует ацидозу. Такая кислая среда способствует созданию условий для кристаллизации солей мочевой и щавелевой кислот. Блемарен® обеспечивает дозозависимое смещение pH мочи от кислых до нейтральных или слабощелочных значений, растворяя уратные или прекращая рост оксалатных конкрементов [12, 13].

Установлено, что кальций является мощным активатором кристаллизации и главным структурным компонентом камней мочевыводящей системы. У пациентов с мочекаменной болезнью отмечается гиперкальциемия — избыточное всасывание кальция в кишечнике и повышенное выделение его с мочой. При приеме Блемарена® происходит уменьшение всасывания кальция в кишечнике, снижение как его активной секреции почечными канальцами, так и концентрации в моче [12].

Кроме того, применение Блемарена® изменяет кристаллическую структуру камня, способствует его разрыхлению, уменьшению плотности, веса, размера и объема. Это позволяет улучшить эффект дезинтеграции камня при воздействии на него электроударными волнами, тем самым облегчая разрушение камня и уменьшая время дробления и количество импульсов, что обеспечивает более щадящий режим воздействия на почку. Камень разрушается на более мелкие и сглаженные фрагменты, предотвращая возможную травматизацию мочеточника отходящими осколками [4].

Цитратный препарат Блемарен® характеризуется высокой биодоступностью и хорошей переносимостью. Помимо лимонной кислоты в нем содержится бикарбонат калия и цитрат натрия. Преимущество Блемарена® перед другими цитратными смесями заключается в том, что лимонная кислота в нем преобладает над ее солью. Пониженное содержание натрия в препарате способствует ускоренному растворению мочевой кислоты в почечных канальцах и предотвращает дальнейшую кристаллизацию. Ограниченное количество калия в препарате позволяет расширить показания к его применению в случаях, когда уровень калия в крови имеет клиническое значение [13].

## Цитратный препарат Блемарен® — доказанная эффективность и безопасность терапии

В исследовании О.В. Константиновой и соавт. (2015) изучалась эффективность применения Блемарена® в лечении больных мочекаменным и кальций-оксалатным уролитиазом [14]. На протяжении 2–8 лет под амбулаторным наблюдением находились 154 больных мочекаменной болезнью — 76 женщин и 78 мужчин в возрасте 21–66 лет, из них 46 пациентов с мочекаменной формой заболевания и 88 — с кальций-оксалатной. Всем пациентам назначался Блемарен® в дозе от 6 до 18 г (от 2 до 6 шипучих таблеток) в сутки; длительность одного курса лечения составляла 1–6 мес. Критерием правильно подобранной дозы являлась нормализация рН мочи до 6,8–7,2. С целью растворения мочекаменных камней при наличии гиперурикемии и/или гиперурикурии Блемарен® назначали в сочетании с аллопуринолом в дозировке 0,1 г 3–4 раза в сутки и диетотерапией.

Результаты исследования показали, что Блемарен® является высокоэффективным средством для лечения и профилактики кристаллурии мочевой кислоты и оксалата кальция при мочекаменном и кальций-оксалатном уролитиазе. Растворение мочекаменных камней было достигнуто в 99,5 % случаев. Также были отмечены хорошая переносимость и высокий профиль безопасности исследуемого препарата.

Оценка эффективности литолитической терапии препаратом Блемарен® была проведена в исследовании Е.В. Шпоть и соавт. (2015) с участием 35 пациентов с уратными камнями почек, среди которых было 18 (51,4 %) женщин и 17 (48,6 %) мужчин [17].

Отбор больных уратным нефролитиазом осуществлялся на основании комплексного обследования, включавшего ультразвуковое исследование, обзорную рентгенографию и мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости с определением плотности конкрементов. Всем пациентам была проведена рН-метрия мочи, определение суточной экскреции электролитов. Размеры камней колебались от 0,4 до 3,7 см. Для литолиза использовался цитратный препарат Блемарен®. Период лечения составил от 2 до 6 мес. Контрольные обследования для оценки эффективности цитратной терапии проводили с интервалом 2 мес.

Анализ клинических показателей свидетельствовал, что в группах пациентов, которым проводилась цитратная терапия нефролитиаза, через 4 мес. наблюдалась значительная динамика растворения камней. У 54,3 % больных уратным нефролитиазом при контрольном обследовании констатировано полное растворение камней. Особенно высокая эффективность цитратной терапии отмечена в группе с резидуальными камнями почек после оперативного лечения. У 34,2 % больных размеры камней уменьшились, что подтверждено результатами ульт-

развукового исследования с перспективой их дальнейшего растворения при продлении сроков литолитической терапии.

Блемарен® хорошо переносился. Лишь у 3 пациентов в начале лечения его прием сопровождался тошнотой и изжогой. После 1–2-дневного перерыва в терапии с последующим ее возобновлением побочные эффекты не возвращались.

Назначение цитратной терапии оправданно и как метод подготовки больного к предстоящей дистанционной литотрипсии. Доказано, что проведение цитратной терапии до дробления как уратных, так и оксалатных камней позволяет снизить их плотность и уменьшить риск травматизации почечной паренхимы как высокочастотными импульсами, так и продуктами разрушения камней.

В исследовании С.Х. Аль-Шукри и соавт. (2016) [15] проводилась оценка применения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) у больных с уратными камнями почек в сочетании с литолитической терапией у 59 больных, страдающих данной патологией. В зависимости от методов лечения пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 30 больных, которым перед выполнением ДУВЛ проводили литолитическую терапию. Группу сравнения составили 29 больных нефролитиазом, которым выполняли ДУВЛ без предварительной литолитической терапии.

Через 4 недели лечения Блемареном® у 60 % больных основной группы отмечено уменьшение размера конкремента, у 83,3 % — снижение плотности конкремента по данным мультиспиральной компьютерной томографии. У 86,7 % больных основной группы дезинтеграция камня почки была произведена за один сеанс ДУВЛ, тогда как в группе сравнения — только у 65,5 % больных. Это позволило авторам рекомендовать 4-недельный курс Блемарена® больным уратным нефролитиазом при подготовке к выполнению ДУВЛ.

## Рекомендации по приему препарата Блемарен® (16)

Согласно рекомендациям по приему Блемарена®, шипучие таблетки растворяют в 150–200 мл жидкости и принимают после еды три раза в день через равные промежутки времени, начиная с одной таблетки за один прием. Перед каждым последующим приемом препарата пациенты определяют рН мочи с помощью индикаторных тест-полосок и цветовой шкалы в каждой упаковке, что является важным аспектом контроля эффективности и безопасности приема Блемарена®. Критерием эффективности является достижение целевого уровня кислотности мочи, соответствующего рН = 7,0–7,2 для уратных камней и рН = 6,8–7,4 для смешанных уратно-оксалатных. Длительность терапии определяется лечащим врачом-урологом в зависимости от данных клинического обследования и может составлять от 3–4 месяцев до года.

## Выводы

Таким образом, цитратная терапия является единственным терапевтическим методом, который обладает доказанной патогенетической эффективностью в лечении мочекаменной болезни и ее метафилактике, что отмечено в Рекомендациях по диагностике и лечению уролитиаза Европейской ассоциации урологов. При установлении диагноза уратного нефролитиаза возможно полное растворение камня с помощью цитратного препарата Блемарен® без проведения литотрипсии или оперативного лечения. А назначение Блемарена® в случае оксалатных конкрементов останавливает их рост.

В комплексном лечении мочекаменной болезни всем пациентам с нарушением обмена мочевой кислоты, гипероксалурией и гиперкальциурией применение Блемарена® позволяет достичь 96,5% эффективности как в растворении конкрементов, так и в предупреждении их повторного образования.

Неинвазивность цитратной терапии, ее патогенетическая направленность и отличные результаты лечения позволяют этому методу стать первоочередным в лечении и метафилактике мочекаменной болезни.

## Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. — 2016. — № 5 (41).
2. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни: комплексная медицинская проблема // Лечащий врач. — 2002. — № 11.
3. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Цитратная терапия с целью подготовки к литотрипсии // Урология. — 2002. — № 4.
4. Люлько А.В., Стусь В.П., Дніпрова О.А., Молчанов Р.Н. Вплив Блемарена на результати дистанційної літотрипсії у хворих на уратний та оксалатний уролітіаз // Науково-практичний журнал урологів, нефрологів та андрологів України. — 1999. — № 4.
5. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. К вопросу применения консервативной терапии у больных уратным нефролитиазом // Мат-лы 4-й литовской конф. урологов. — Каунас, 1987. — С. 66-68.
6. Pak C.Y.C. Citrate and renal calculi // Miner. Electrolite Metab. — 1987. — Vol. 13. — P. 257-266.
7. Hamm L.L., Simon E.E. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion // Am. J. Physiol. — 1987. — Vol. 253. — P. 595-605.
8. Цитратная терапия мочекаменной болезни // [http://www.smartclinica.ru/bad/field/detail.php?ID=51207&PAGEN\\_1=2](http://www.smartclinica.ru/bad/field/detail.php?ID=51207&PAGEN_1=2).
9. Радучич О. Камень преткновения. Как предотвратить рецидив мочекаменной болезни // Здоровье Украины. — 2014. — № 20. — С. 35.
10. Дзюрак В.С., Савчук В.И., Желтовская Н.И., Черненко В.В., Козарин Е.И. Использование цитратной смеси Блемарен в лечении и профилактике кальций-оксалатного нефролитиаза // Урология. — 2001. — 3. — 65-70.
11. Guidelines on Urolithiasis / C. Türk et al. European Association of Urology, 2015.
12. Блемарен в профилактике и лечении мочекаменной болезни // Рецепт. — 2008. — № 4 (60).
13. II научно-практическая конференция «Фундаментальная и практическая урология»: современный взгляд на консервативное лечение мочекаменной болезни // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. — 2013. — № 2 (16).
14. Константинова О.В., Яненко Э.К. Опыт применения Блемарена® в лечении больных мочекаменной и кальций-оксалатным уролитиазом // Урология. — 2015. — № 5.
15. Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза // Урология. — 2016. — № 2.
16. Инструкция по применению препарата Блемарен®.
17. Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Цитратная терапия мочекаменной болезни // Медицинские аспекты здоровья мужчины. — 2015. — № 3 (18).

Подготовила Татьяна Чистик ■

Головач И.Ю.<sup>1</sup>, Егудина Е.Д.<sup>2</sup><sup>1</sup>Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## Особенности поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани

**Резюме.** Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) — достаточно большая гетерогенная группа заболеваний, имеющих определенные характерные клинические проявления и нарушения иммунорегуляции, приводящие к образованию аутоантител. Субклинические или явные признаки вовлечения почек имеют значительное усугубляющее влияние на клиническое течение СЗСТ. Нарушение функции почек характерно для таких СЗСТ, как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), системная склеродермия, синдром Шегрена, аутоиммунные миопатии (дерматомиозит и полимиозит). На современном этапе, учитывая доступность многих диагностических манипуляций и возможности этиопатогенетического лечения, терапевтам, ревматологам и нефрологам необходимо своевременно заподозрить наличие заболевания почек у пациентов с СЗСТ и принять необходимые меры по диагностике и лечению. Современные стратегии классификации и лечения СКВ скорректированы с учетом результатов биопсии почек, что значительно улучшило прогноз поражения почек при этом заболевании. Одно из наиболее тяжелых поражений почек у пациентов с СЗСТ — это почечный склеродермический криз (ПСК), характеризующийся тяжелой гипертензией, прогрессирующим снижением функции почек и тромботической микроангиопатией, своевременное назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента таким пациентам показывает значительный эффект в борьбе с ПСК. Контроль активности основного заболевания улучшает функцию почек у большинства пациентов с синдромом Шегрена, аутоиммунными миопатиями и РА. С другой стороны, хроническое использование иммунодепрессантов и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также сопутствующие заболевания, такие как диабет, гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения, могут являться основными причинами поражения почек у пациентов с ревматическими заболеваниями. Кроме того, первичные заболевания почек с длительным анамнезом могут привести к проявлениям, имитирующим первичные ревматологические расстройства. В этом обзоре мы фокусируемся на диагностике нарушений функции почек вследствие основного заболевания, побочных эффектах препаратов и принятии решений о своевременном соответствующем лечении.

**Ключевые слова:** поражение почек; системные заболевания соединительной ткани; системная красная волчанка; ревматоидный артрит; склеродермический почечный криз; синдром Шегрена; дерматомиозит/полимиозит

### Введение

Почки являются одним из органов, наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс у пациентов с системными ревматологическими заболеваниями. В той или иной степени нарушение функции почек присутствует при многих системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ): у

50 % больных системной красной волчанкой (СКВ), у 5 % — системной склеродермией (ССД), реже — при воспалительных аутоиммунных миопатиях, ревматоидном артрите (РА) и синдроме Шегрена [1]. Почечные проявления могут варьировать от бессимптомных поражений до развития терминальной почечной недостаточности, требующей почеч-

но-заместительной терапии; они имеют огромную прогностическую значимость, требуют конкретной терапевтической стратегии, обуславливают более высокую смертность. Нефролог и ревматолог играют ключевую роль в менеджменте таких пациентов: в ранней верификации диагноза, определении стратегии лечения, назначении соответствующих методов лечения в острой стадии заболевания и долгосрочном ведении таких больных.

Поражение почек либо может быть вызвано непосредственным воздействием системного аутоиммунного заболевания, либо быть результатом осложнений или побочных эффектов используемой терапии [2]. С другой стороны, пациенты с первичной хронической болезнью почек (ХБП) могут иметь вторичные ревматологические симптомы. К примеру, диализобусловленный амилоидоз и вторичная подагра. Ассоциированный с диализом амилоидоз главным образом обусловлен накоплением  $\beta_2$ -микроглобулина в костях, суставах и периартикулярных тканях и клинически проявляется как хронический полиартрит [3]. Снижение экскреции мочевой кислоты у пациентов с ХБП обуславливает стойкую гиперурикемию, приводя к развитию хронической тофусной подагры с поражением суставов различных групп [4]. Поскольку терапевтический подход к первичным и вторичным ревматическим заболеваниям различается, их дифференциальная диагностика имеет чрезвычайное клиническое значение в верификации и лечении хронических болезней. Кроме того, следует отметить, что большинство пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями имеют сопутствующую патологию: сахарный диабет, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, и эта коморбидность тесно ассоциирована с возникновением или усугублением течения ХБП и увеличением смертности [5].

Хроническое воспаление является ведущим патофизиологическим механизмом большинства ревматических заболеваний, обуславливая высокую коморбидность и развитие, в частности, сердечно-сосудистых осложнений и ХБП [6]. Постоянный прием противоревматических лекарств, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и болезнь-модифицирующие препараты (DMARDs), может вызвать почечную дисфункцию, развитие гломерулонефрита (ГН), тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) [7, 8].

## Системная красная волчанка

Системная красная волчанка — хроническое аутоиммунное заболевание с мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунной системы и характеризующееся образованием широкого спектра аутоантител к компонентам клеток ядра, цитоплазмы и мембран, нарушением клеточного звена иммунитета, что в ко-

нечном счете приводит к развитию аутоиммунного воспаления [9, 10]. Фундаментальным нарушением в иммунной системе у пациентов с СКВ считается генетически обусловленный дефект апоптоза аутореактивных клонов Т- и В-клеток, следствием чего является В-клеточная гиперреактивность и антигенспецифическая Т-зависимая стимуляция синтеза аутоантител к собственным антигенам [11]. Аутоантитела направлены в первую очередь против различных ядерных антигенов (ANA), нуклеиновых кислот, белков ядерной мембраны, компонентов хроматина (антитела к двухцепочечной (dsDNA) и одноцепочечной (ssDNA) ДНК), нуклеосом, гистонов (H1, H2A, H2B), компонентов сплайсосомы, рибонуклеопротеидов (анти-Sm, анти-U1RNP, анти-RoSS-A, анти-LaSS-A) белков ядрышек и центромер. В последнее время было высказано мнение о том, что нуклеосома может быть ведущим аутоантигеном при СКВ. Эта гипотеза подтверждается тем, что гломерулярная депозиция анти-dsDNA-антител при волчаночном нефрите (ВН) опосредуется именно нуклеосомами [12].

Поражение почек при СКВ остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных висцеритов [13, 14]. У подавляющего числа пациентов развитие волчаночного нефрита наблюдается в течение первых 5 лет от начала заболевания, а в 85 % случаев — в течение первого года. У 5 % пациентов с СКВ ВН является дебютным проявлением [15].

Именно вовлечение в патологический процесс почек предопределяет прогноз заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, являются основной причиной летальности у данной категории больных [16]. ВН — это парадигма (модель) иммунокомплексного воспаления, механизм развития которого отражает патогенез СКВ в целом [17]. Поражение почек при СКВ представляется многоплановым: обычно выделяют волчаночный нефрит с 6 морфологическими вариантами, интерстициальный нефрит и сосудистые поражения. Сосудистые поражения могут быть обусловлены как основным процессом, так и сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС). Для СКВ характерно не только многоплановое поражение почек; в течение болезни возможна трансформация одного варианта в другой. Это касается как морфологических классов самого ВН, так и комбинации нозологических форм, например, сочетания ВН с сосудистыми поражениями [18].

### *Клинические варианты волчаночного нефрита*

#### 1. Активный нефрит:

- быстро прогрессирующий;
- медленно прогрессирующий:
- а) с нефротическим синдромом;
- б) с выраженным мочевым синдромом.

#### 2. Неактивный нефрит:

- с минимальным мочевым синдромом или субклинической протеинурией.

Почки являются основным источником плазматических клеток, продуцирующих аутоантитела у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (главным образом, классы III–V ВН), особенно при обострении клинического течения болезни [19]. Кроме того, при высокой активности ВН снижаются уровни комплемента. Генетически детерминированная низкая концентрация комплемента является предиктором развития СКВ [20]. Уровни C3 и C4 коррелируют с активностью болезни; так, у пациентов с активным ВН значения C3 и C4 были существенно ниже по сравнению с пациентами с неактивным люпус-нефритом [21]. Оценка зависимости между уровнями C3 и C4 в сыворотке и обострением ВН показала, что C4 имеет решающее значение для инициирования обострения заболевания, в то время как активация C3 ведет к повреждению почечной ткани [21]. Антитела, направленные против C1q, были обнаружены у всех пациентов с активным нефритом [22], более того, анти-C1q-антитела коррелируют с выраженностью протеинурии и активностью люпус-нефрита [23].

Иммунные комплексы образуются как в сосудистом русле, так и в клубочках. Наличие белковых депозитов в трех пространствах клубочков (мезангиальном, субэндотелиальном, субэпителиальном) являются отличительной чертой ВН. В составе депонирующих иммунных комплексов определяется full house — весь набор иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и компонентов комплемента (C3, C4 и C1q) [24]. Иммунные комплексы могут откладываться не только в клубочках, но и в тубулярной базальной мембране и стенках сосудов, вызывая опосредованное комплементом повреждение почек. В формировании ВН играют роль циркулирующие анти-dsDNA/хроматиновые антитела, которые непосредственно связываются с нуклеосомами ДНК, присутствующие в матриксе клубочков, также в повреждении почечной паренхимы участвуют антифосфолипидные и антинейтрофильные цитоплазматические антитела [25]. Определенное место в развитии и прогрессировании ВН (гломерулярного склерозирования и тубулоинтерстициального фиброобразования) занимают неиммунные механизмы: оксидантный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), системы эндотелина-1, изменения липидного баланса, интраваскулярная коагуляция, приводящие к отложению фибрина в гломерулах [26].

Изменения в клубочках при люпус-нефрите не коррелируют с клиническими проявлениями, следовательно, биопсия почек является необходимой диагностической процедурой у большинства пациентов. Рекомендации Американского колледжа ревматологов (ACR) предполагают проведение биопсии почек у всех пациентов с повышенным содержанием креатинина в сыворотке без альтернативной на то причины или при протеинурии более 1 г/сутки с мочевым осадком или без него либо если

протеинурия составляет более 0,5 г/сутки с мочевым осадком (клеточные скопления, гематурия > 5 эритроцитов в поле зрения) [25].

*Гистопатологические изменения почек.* Гистопатологическая классификация ВН чрезвычайно полезна в ведении пациентов, оценке течения и прогноза и при последующем наблюдении. Специфическими для ВН изменениями, выявленными при нефробиопсии, являются следующие: плейоморфность, «проволочные петли», гиалиновые тромбы и кариорексис, обнаруженные при световой микроскопии; фулл-хаус (full house) с осаждением всех иммуноглобулинов наряду с факторами комплемента C3, C4 и C1q — при иммунофлюоресценции; тубулоретикулярные включения — при электронной микроскопии [17, 18]. Согласно рекомендациям и ACR, и Европейской противоревматической лиги (EULAR) результаты гистологического исследования почек при люпус-нефрите необходимо оценивать в соответствии с критериями Международного общества нефрологов/Общества патологии почек (ISN/RPS, 2003), которые делят ВН на шесть классов (табл. 1) [27].

Таким образом, по результатам нефробиопсии можно установить остроту и активность почечного повреждения, вовлеченность сосудов и тубулярного аппарата почки; выявить также и альтернативные причины почечной недостаточности (например, лекарственный тубулярный некроз).

Специфическое этиопатогенетическое лечение зависит от гистологического класса ВН согласно критериям ISN. Согласно рекомендациям по ведению пациентов с ВН, классы I и II не требуют специфической терапии вследствие хорошего прогноза в отношении сохранения функции почек [13]. Однако назначение высоких доз стероидов пациентам с нефротическим синдромом на фоне люпус-нефрита с минимальными или мезангиопрлиферативными изменениями является высокоэффективной терапией с быстрым разрешением патологического процесса [11]. Также показанием для лечения ВН пероральными глюкокортикоидами (ГК) является класс III с < 25 % вовлеченных клубочков и отсутствие значительного пролиферативного или некротизирующего поражения [28]. Иммуносупрессивное лечение необходимо для ведения пациентов с ВН III класса (фокальный), IV класса (диффузный) и V класса (мембранозная нефропатия) и состоит из терапии высокими дозами ГК наряду с внутривенным введением циклофосфана (ЦФ) или мофетила микофенолата (ММФ) в качестве индукционной терапии. ЦФ обычно применяется в двух предлагаемых режимах: Национальный институт здоровья (НИИ) рекомендует ежемесячную внутривенную пульс-терапию в дозе 0,5–1,0 г/м<sup>2</sup> в течение 6 месяцев; режим Евро-Lupus Nephritis (ELNT) — внутривенные пульсы по 500 мг каждые 2 недели, всего 6 инфузий [10, 17] с дальнейшей поддерживающей терапией. ELNT-режим является

более предпочтительным, поскольку ассоциирован с меньшим количеством побочных реакций и возникновением инфекционных осложнений [29]. Для пациентов негроидной расы ММФ является предпочтительным агентом индукционной терапии, не только исходя из лучшей эффективности, но и ввиду меньшего количества и выраженности побочных эффектов [30]. Одновременно для терапии ВН V класса (мембранозная нефропатия) эффективность применения ЦФ и ММФ была одинакова [31].

Через 6 месяцев лечения по схеме индукции ремиссии при достижении улучшения состояния пациентов с ВН назначается поддерживающая терапия. Реакция на индукционную терапию классифицируется как полная ремиссия, частичная ремиссия и резистентность к лечению [32]. Сроки поддерживающей терапии составляют несколько лет или пожизненно, целью является продолжение иммуносупрессивной терапии до достижения полного почечного ответа, нормализации функции почек и предупреждения дальнейших обострений при минимальном токсическом воздействии иммунодепрессантов [17]. Для резистентного к лечению заболевания рассматривается переход от ЦФ к ММФ

или, наоборот, ритуксимабу, ингибиторам кальционеврина, внутривенному иммуноглобулину, иммуноадсорбции, плазмаферезу или иммуноабляции с трансплантацией стволовых клеток [33–36]. У пациентов с ВН могут наблюдаться рецидивы в течение последующих лет наблюдения. Схема лечения рецидивов такая же, как и инициальная терапия, с учетом ответа на начальную терапию, побочные эффекты и кумулятивную дозу назначаемых препаратов.

Для поддерживающей терапии используют иммунодепрессанты с благоприятным профилем безопасности, хорошей эффективностью и переносимостью: ММФ и азатиоприн, которые продемонстрировали эффективность в поддержании ремиссии ВН [37]. На рис. 1 представлены современные подходы к лечению ВН.

В-клеточная терапия анти-CD20-антителом ритуксимабом (РТК) эффективна у пациентов с активным ВН, включая пациентов, не реагирующих на стандартную иммуносупрессию [38, 39]. Для доказательства эффективности лечения люпус-нефрита ритуксимабом на фоне СКВ умеренной и высокой степени активности было проведено два боль-

**Таблица 1. Пересмотренная классификация волчаночного нефрита в соответствии с Международным обществом нефрологии/Обществом патологии почек (ISN/RPS), 2003 (адаптировано нами по [27])**

<b>Класс I</b>	Минимальный мезангиальный люпус-нефрит	<i>Нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлуоресцентной микроскопии</i>
<b>Класс II</b>	Мезангиально-пролиферативный люпус-нефрит	<i>Мезангиальная гиперклеточность, фокальная и сегментарная пролиферация мезангиальных клеток, расширение мезангиального матрикса, мезангиальные иммунные депозиты</i>
<b>Класс III</b>	Очаговый люпус-нефрит (поражение < 50 % клубочков) III A: активное повреждение; III A/X: активное и хроническое повреждение; III X: хроническое повреждение	<i>Активный или неактивный фокальный, сегментный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением &lt; 50 % всех клубочков, как правило, с фокальными субэндотелиальными иммунными отложениями, с мезангиальными изменениями или без них</i>
<b>Класс IV</b>	Диффузный люпус-нефрит (≥ 50 % клубочков): — диффузный сегментарный пролиферативный (IV–С) (> 50 % пораженных клубочков с сегментарными изменениями) — диффузный глобальный пролиферативный (IV–Г) (> 50 % пораженных клубочков с глобальными изменениями). IV A: активное повреждение; IV A/X: активное и хроническое повреждение; IV X: хроническое повреждение	<i>Сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением более 50 % клубочков, как правило, с диффузными субэндотелиальными иммунными отложениями, с мезангиальными изменениями или без них</i>
<b>Класс V</b>	Мембранозный люпус-нефрит	<i>Глобальные или сегментарные субэпителиальные депозиты при иммунофлуоресцентной микроскопии и значительном утолщении стенки капилляров клубочков</i>
<b>Класс VI</b>	Склерозирующий люпус-нефрит	<i>≥ 90 % клубочков глобально склерозированы без остаточной активности</i>

ших многоцентровых исследования: EXPLORER и LUNAR [40, 41], к сожалению, их результаты были удручающими. В исследовании EXPLORER не было обнаружено никакой разницы в достижении первичных/вторичных конечных точек между ритуксимабом и плацебо. В анализах подгруппы положительный эффект ритуксимаба наблюдался только в афроамериканской/латиноамериканской подгруппе [40]. У пациентов с пролиферативным волчаночным нефритом, получавших ММФ, после добавления ритуксимаба не было отмечено никаких отличий (исследование LUNAR) [41], кроме того, оппортунистические инфекции встречались чаще у пациентов, получавших ритуксимаб [42]. Энтузиазм был также ослаблен сообщениями о развитии прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов с СКВ после лечения ритуксимабом [43]. Несмотря на разочарование после клинических испытаний, врачебное сообщество продолжает проявлять интерес к анти-В-клеточной терапии, что привело к инициации нескольких последовательных исследований с использованием ритуксимаба. RITUXILUP (Trial of Rituximab and Mycophenolate Mofetil Without Oral Steroids for Lupus Nephritis) — клиническое испытание, предназначенное для оценки того, возможно ли эффективно лечить ВН

схемами терапии, содержащими ритуксимаб и исключающими пероральные ГК. Исследование с включением 50 пациентов с ВН III и V классов продемонстрировало, что режим двух доз ритуксимаба по 1000 мг и метилпреднизолона по 500 мг в течение 2 недель, с дальнейшим переходом на поддерживающее лечение ММФ (так называемый режим RITUXILUP), привел к полному или частичному ответу в 90 % случаев с медианой 37 недель [44], а в медиане 65 недель всего у 11 пациентов было отмечено обострение ВН. Примечательно также, что только двоим пациентам потребовалась в дальнейшем поддерживающая терапия ГК.

Новые подходы с акцентом на целевую терапию были разработаны и в настоящее время проходят клинические испытания. Циркулирующий стимулятор В-лимфоцитов (BLyS) повышен у пациентов с СКВ, а титры его коррелируют с активностью заболевания и повышенными концентрациями антител к dsDNA [45]. У пациентов с серологически активной СКВ отмечался хороший ответ на терапию белимумабом — антителом, которое связывает BLyS и ингибирует его биологическую активность [46]. Эффективность белимумаба была дополнительно подтверждена в двух больших исследованиях III фазы: BLISS 52 [47] и BLISS 76 [48]. В обоих исследова-

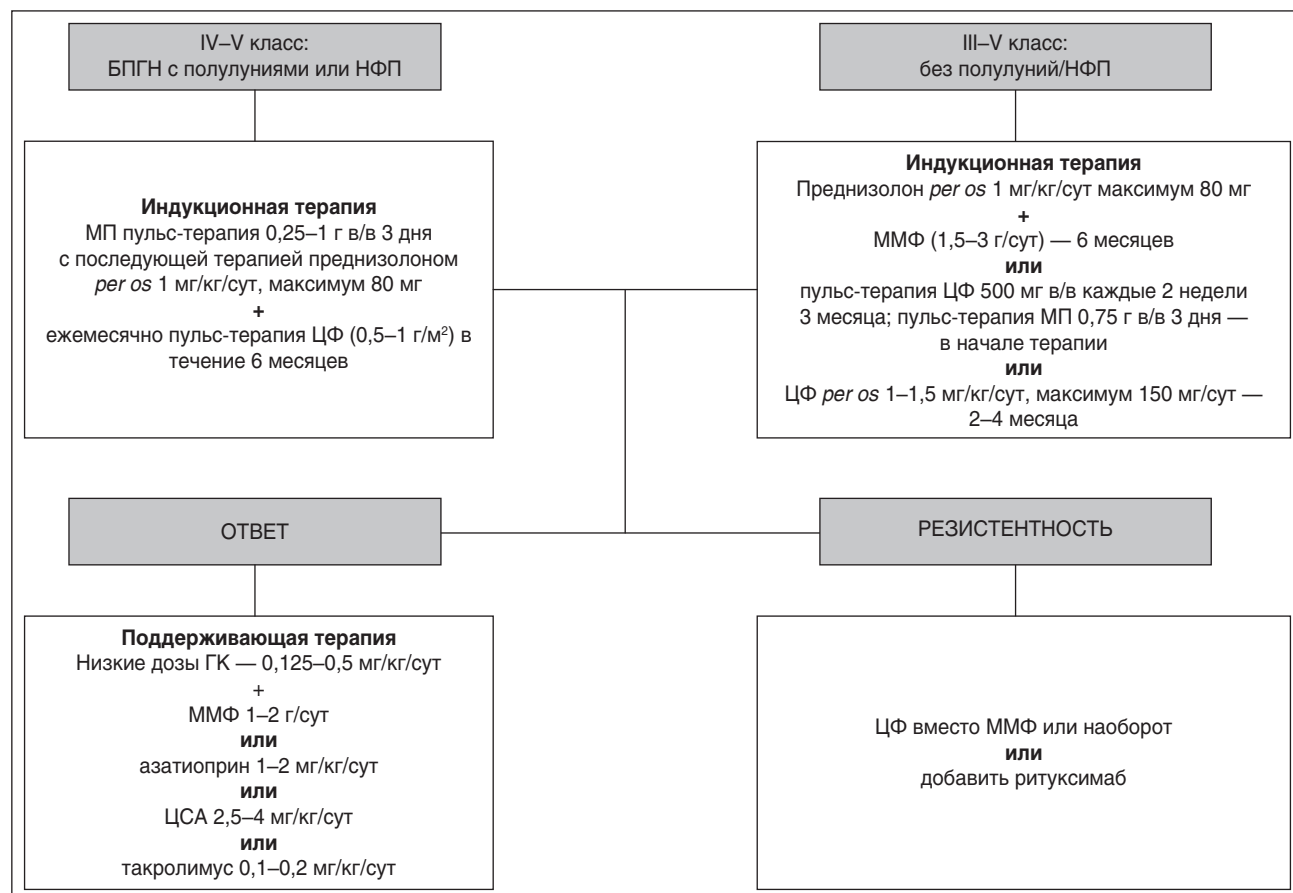


Рисунок 1. Схема лечения волчаночного нефрита

Примечания: БПГН — быстро прогрессирующий гломерулонефрит; НФП — нарушение функции почек; МП — метилпреднизолон; ЦФ — циклофосфан; ММФ — мофетила микофенолат; ГК — глюкокортикоиды.

ниях белимумаб достигал своей основной конечной точки эффективности и был одобрен FDA для лечения СКВ за исключением тяжелого активного люпус-нефрита или поражения центральной нервной системы. Дальнейшие исследования для оценки роли белимумаба при активном ВН продолжаются.

Перспективные результаты были получены на этапе II исследований эпратуумаба — гуманизованного антитела против CD22 [36, 49]. II фазу исследований проходит атацепт, содержащий растворимый рецептор TACI, который связывает и нейтрализует цитокины BlyS, APRIL и их гетеротримеры [50]. В I фазе исследования атацепт хорошо переносился и демонстрировал дозозависимое снижение уровней иммуноглобулинов и количество В-клеток [51]. Однако у пациентов с активным волчаночным нефритом фаза II испытаний была прекращена из-за увеличения числа инфекций [51]. Дальнейшие исследования эффективности и безопасности препаратов для лечения ВН в настоящее время продолжаются.

## Ревматоидный артрит

В отличие от системной красной волчанки вовлечение почек при ревматоидном артрите встречается не так часто. Согласно данным литературы, распространенность поражения почек у пациентов с РА варьирует от 5 до 50 % [52, 53]. Тем не менее нефропатия у пациентов с РА является важным показателем плохого прогноза [54].

Формирование нефропатии при РА имеет сложный многофакторный характер и проявляется различными клинико-морфологическими вариантами. Так, известны различные клинические формы поражения почек при РА: ГН, амилоидоз, реже — ревматоидный гранулематоз и ревматоидный васкулит почек. Довольно часто встречаются ятрогенные нефропатии, обусловленные проводимым лечением: лекарственный ТИН, мембранозная нефропатия, мезангиопролиферативный гломерулонефрит [55]. Таким образом, этиологически очень условно поражение почек у больных РА можно разделить на 2 группы: во-первых, нефропатия как одно из экстраартикулярных проявлений или осложнений самого РА, например, васкулит почечных сосудов, хронический ГН, вторичный амилоидоз, и во-вторых, как осложнение лекарственной терапии РА: НПВП-нефропатия, лекарственный гломерулонефрит [56].

ГН — наиболее распространенный вариант почечной патологии при РА, его частота составляет 17–67 %. Чаще течение доброкачественное, и, в отличие от амилоидоза, редко развивается почечная недостаточность. ГН наиболее часто проявляется мочевым синдромом, однако редко могут выявляться тяжелый нефротический синдром, массивная протеинурия и артериальная гипертензия (АГ) [2]. Выделены факторы, достоверно ассоциированные с развитием ГН у больных РА: небольшая

длительность заболевания, быстро прогрессирующее течение артрита, наличие системных экстраартикулярных проявлений, высокая активность артрита [56].

Патогенез ГН при РА является иммунным и практически всегда — иммунокомплексным [54, 57]. В настоящее время механизм иммунокомплексного повреждения почек достаточно хорошо изучен. Попадающие с током плазмы в почки циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в физиологических условиях либо удаляются с мочой, либо попадают в мезангий, где фагоцитируются мезангиальными макрофагами, а также растворяются за счет местной активации комплемента. Избыточному отложению ЦИК в мезангии способствуют 3 группы факторов: свойства самих ЦИК — их большой размер и плохая растворимость, зависящая от активации системы комплемента (плохо удаляются ЦИК, содержащие IgM из-за их большого размера, и IgA из-за слабой активации комплемента); повышенное образование ЦИК вследствие, например, хронического воспаления, и повышение внутриклубочкового давления [56, 57].

*Гистопатологические изменения почек.* Независимо от причин гистологические варианты поражения почек у пациентов с РА представлены мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом (мгпГН), мембранозной нефропатией, болезнью минимальных изменений, почечным амилоидозом и даже экстракапиллярным пролиферативным ГН и ТИН [55, 58]. Частота гломерулонефрита и амилоидоза при РА составляет 60 и 20–30 % соответственно. Чаще всего при РА обнаруживается мезангио-пролиферативный (34 %) и мембранозный (31 %) ГН, гораздо реже — гломерулонефрит с минимальными изменениями (11 %) и мембрано-пролиферативный (7 %) [59]. По данным Н.Ж. Helin и соавт. (1995) [60], у пациентов с изолированной протеинурией одинаково часто выявлялся мезангио-пролиферативный и мембранозный ГН. У пациентов с гематурией в два раза чаще обнаруживали мезангио-пролиферативный ГН [60]. Таким образом, наиболее частыми гистологическими вариантами поражения почек у пациентов с РА являются мгпГН с мезангиальной инфильтрацией преимущественно иммуноглобулинами М и А и мембранозная нефропатия [55, 58, 61]. В развитии последней ведущую роль играет присутствие человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-DR3 у пациентов с РА. Хронический или острый ТИН манифестируют у пациентов с РА достаточно редко [62].

Мембранозная нефропатия, как правило, вторична и обусловлена хроническим приемом НПВП, DMARDs, особенно соединений золота, D-пенициллина, циклоспорина А [62]. Ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО) безопасны для пациентов с ХБП и не имеют нефротоксического эффекта [63]. Амилоидоз почек — наиболее распространенная причина быстрого развития ХБП и

является основной причиной гемодиализа и смерти у пациентов с РА [58]. Почечный амилоидоз при РА, обычно представленный АА-амилоидозом, возникает у пациентов с высокой активностью артрита, с длительным анамнезом и деструктивным поражением суставов [64, 65]. Пациенты с вторичным АА-амилоидозом на фоне РА имеют высокий риск смерти, значительно худший прогноз, высокие показатели инфекционных осложнений и сопутствующие поражения сердечно-сосудистой системы [66]. Следует отметить, что АА-амилоидоз также может рецидивировать в аллотрансплантате при плохом контролируемой активности болезни.

В реальной клинической практике нозологический диагноз заболевания почек при РА, как правило, устанавливается при появлении клинико-лабораторных критериев, важнейшим из которых является протеинурия, в то же время известно, что при малосимптомном течении нарушение функции почек может развиваться и без наличия протеинурии [52]. Наличие протеинурии и мочевого осадка у пациентов с РА должно насторожить ревматологов или нефрологов для назначения последующих обследований. Качественный состав белка в общем анализе мочи различается в зависимости от гистологической картины поражения почек. Протеинурия, вызванная мембранозной нефропатией, мпГН и болезнью с минимальным изменением, в основном представлена альбуминами. С другой стороны, протеинурия, состоящая из относительно низкомолекулярных белков, таких как легкие цепи иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса),  $\alpha_1$ -микроглобулин,  $\beta_1$ -микроглобулин,  $\beta_2$ -микроглобулин, цистатин С характерны для пациентов с РА в сочетании с амилоидозом почек и ТИН.

Ведение пациентов с РА с поражением почек должно быть индивидуализировано в зависимости от причин и формы нефропатии. В случае мембранозной нефропатии или мпГН вследствие нефротоксических препаратов, таких как НПВП или DMARDs, необходимо предпринять попытки замены или отмены препаратов при тщательном контроле активности болезни РА. Поскольку развитие почечного амилоидоза коррелирует с активностью заболевания, эффективный контроль течения РА играет важную роль в развитии и лечении данного осложнения.

В ряде исследований показано уменьшение протеинурии и увеличение СКФ на фоне лечения иФНО у пациентов с АА-амилоидозом [67]. Есть данные об эффективности этанерцепта [68] и инфликсимаба [69] у таких пациентов, подтвержденные улучшением клинико-лабораторных показателей.

Примечательно, что не всегда специалисты-ревматологи обращают внимание на ранние проявления функциональных почечных нарушений, особенно при умеренной выраженности протеинурии, хотя темпы снижения функции почек при РА могут

быть достаточно быстрыми, особенно в пожилом возрасте и при ассоциации с сердечно-сосудистой патологией.

## Системная склеродермия

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз) — стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями по типу синдрома Рейно и облитерирующей васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях [70]. Висцеральные поражения при ССД включают интерстициальный легочный фиброз, гипотонию пищевода и других отделов желудочно-кишечного тракта, рестриктивную кардиомиопатию и заболевания почек.

Поражение почек при ССД варьирует от незначительной протеинурии с сохраненной или незначительно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (СКФ < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно) до более выраженного снижения почечного кровотока с нарушением функции почек вследствие развития мезангиопролиферативного ГН и тяжелого острого повреждения почки (ОПП) и/или развития терминальной хронической почечной недостаточности [71]. Среди проявлений, свидетельствующих о субклиническом поражении почек при этом заболевании, следует отметить: 1) изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации; 2) увеличение индекса резистивности почечных сосудов; 3) снижение почечного функционального резерва [72].

Наиболее грозное и хорошо известное поражение почек при ССД — склеродермический почечный криз (СПК), обусловленный избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов и быстрым снижением функции почек [72]. Частыми клиническими симптомами СПК являются: злокачественная гипертензия, головная боль, лихорадка, слабость, одышка, протеинурия (до нефротического уровня), гематурия, гипертоническая ретинопатия и энцефалопатия [73]. Редкие случаи СПК могут наблюдаться без типичных склеродермических кожных проявлений и даже при нормальном артериальном давлении, что считается плохим прогностическим признаком и ассоциировано с более высокой смертностью и ранней необходимостью диализа [74]. Нормотонический почечный криз чаще наблюдается у пациентов, получавших высокие дозы ГК (в исследовании «случай — контроль» была показана значительная положительная ассоциация начала СПК с продолжительностью терапии высокими дозами ГК более 15 г/сут) [75]. СПК развивается примерно у 5 % пациентов с ССД, часто сопровождается гемолитической анемией с шистоцитами, тромбоцитопенией, тромботической

микроангиопатией, развитием неврологической симптоматики [74]. Группой экспертов Международного общества по изучению склеродермического почечного криза (ISRCS) [76] предложено диагностировать гипертензивный вариант СПК при наличии следующих критериев.

**Диагностические критерии склеродермического почечного криза**

**1. Впервые возникшая артериальная гипертензия, определяемая как:**

- а) САД  $\geq 140$  мм рт.ст.;
- б) ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. не менее двух раз (измерений) в течение 24 ч;
- в) увеличение САД  $\geq 30$  мм рт.ст.;
- г) увеличение ДАД  $\geq 20$  мм рт.ст.

**2. Один из пяти следующих признаков:**

- увеличение уровня креатинина сыворотки на 50 % или более относительно базального уровня или на 120 % или более от верхней границы нормы для данной лаборатории;
- протеинурия 2 или более +;
- гематурия 2 или более + или более 10 клеток в поле зрения;
- тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ;
- гемолитическая анемия (в том числе обнаружение фрагментов эритроцитов, шистоцитов или ретикулоцитов).

В качестве возможного критерия также рассматривалось развитие гипертензивной энцефалопатии.

Таким образом, ни изолированное повышение артериального давления, ни изолированное повышение уровня креатинина не являются достаточным основанием для установления диагноза СПК. Группа экспертов ISRCS предложила диагностировать гипертензивный вариант СПК при наличии следующих критериев — один из критериев первой группы + один из критериев второй, при этом проведение биопсии почки не рассматривается как обязательный компонент подтверждения диагноза СПК [70].

Факторами риска развития СПК являются: ранняя диффузная форма ССД (длительностью до 5 лет); быстро прогрессирующий склероз кожи; наличие антител к РНК-полимеразе-3; лечение высокими дозами ГК (более 15 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте в течение 6 предшествующих месяцев); носительство HLA-DRB1\*0407 и DRB1\*1304; увеличение уровня sCD147. Не являются факторами риска развития СПК следующие обстоятельства: повышение АД в анамнезе; изменение мочевого осадка; предшествующее повышение уровня креатинина; антитела к топоизомеразе-1 (ScI-70), изменение почечных сосудов [72].

Диффузная форма ССД (дССД) рассматривается как один из основных факторов риска СПК. В группе пациентов с дССД у 20–25 % развивается СПК, что составляет 75–80 % всех случаев СПК [77]. Выявление пациентов, у которых в последующем, ве-

роятно, разовьется дССД, является крайне важным. У таких пациентов, как правило, симптомы заболевания наблюдаются менее года, часто отмечается полиартрит или артралгии, подушкообразный или плотный отек кистей и стоп, туннельный синдром запястного канала. В качестве «красного флага» развития дССД может рассматриваться симптом крепитации сухожилий, который выявляется почти у 65 % с дССД и менее чем у 5 % пациентов с лимитированной формой ССД [72]. Эксперты сходятся во мнении, что быстрое прогрессирование склероза кожи выступает независимым предиктором развития СПК. У большинства пациентов (до 75 %) с диффузной формой системного склероза СПК развивается в срок от 7,5 месяца до 4 лет [77].

Особо интересной представляется корреляция серологических маркеров с риском развития почечного повреждения при ССД. Так, антитела к РНК-полимеразе III являются маркером риска развития острого повреждения почек, в том числе СПК, тогда как присутствие антицентромерных и антитопоизомеразных антител указывает на относительно благоприятное течение нефропатии [78].

В то время как распространенность СПК в настоящее время оценивается в 2–5 %, гораздо чаще — в 10–55 % случаев, а по данным некоторых исследователей — даже до 80 % [70], у пациентов с ССД отмечается асимптоматическое снижение почечной функции («немая уремия»), обусловленное наличием множественной мультиморбидной и коморбидной патологии, ассоциированной с развитием ХБП [1]. Формирование и прогрессирование ХБП у больных ССД ассоциируется, с одной стороны, с активностью собственно системного склеродермического процесса и выраженностью органических поражений: миокардиофиброза, недостаточности атриовентрикулярных клапанов, легочной гипертензии, а с другой — с наличием большого спектра сопутствующей патологии: АГ, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и др. [79].

**Гистопатологические изменения почек.** При гистологическом исследовании биоптата почек обнаруживают набухание эндотелиальных клеток в клубочках, отслойку эндотелия от гломерулярной базальной мембраны, тромбоз капилляров и сморщивание капиллярной стенки, аневризматическое расширение артериол, тромбонекротические изменения, пролиферацию эндотелия с формированием гломерулоидной структуры [73]. В артериях выявляют утолщение интимы с клеточной пролиферацией («луковичная шелуха»), набухание эндотелия (эндотелиоз), тромбоз и кортикальный некроз, что указывает на прочную взаимосвязь между СПК и почечной васкулопатией. Диагноз СПК подтверждается наличием тромботической микроангиопатии при нефробиопсии. Сосудистые изменения сопровождаются накоплением миксоидного материала.

Прогноз пациентов с СПК значительно улучшился с использованием ингибиторов ангиотен-

зинпревращающего фермента (иАПФ) [71, 73]. В ряде исследований [76] лечение иАПФ было связано с лучшей выживаемостью пациентов в течение 1 года (75 против 15 %) со значительным показателем сохранения и восстановления почечной функции. Каптоприл является предпочтительным средством для лечения, что обусловлено самым большим опытом его применения при этом состоянии [78]. Терапия иАПФ должна продолжаться и во время диализа. Назначение дополнительных антигипертензивных препаратов (блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторы и/или миноксидил) является обязательным, если не достигнуты целевые значения артериального давления [70], при этом  $\beta$ -блокаторы противопоказаны. ГК должны быть отменены при развитии СПК.

Результаты последних исследований демонстрируют, что гемодиализ требуется половине пациентов с СПК либо из-за перегрузки объемом вследствие снижения почечной функции или для контроля артериального давления при резистентной АГ [74]. При оптимальной терапии возможно прервать диализ у 16–55 % больных с СПК. Кроме того, при неблагоприятных вариантах течения СПК трансплантация почки может быть единственным вариантом лечения, но поражение других висцеральных органов может существенно ограничить продолжительность жизни [73]. Дополнительно при СПК рекомендовано использование илопроста — стабильного аналога простаглицина, обладающего вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами. При внутривенном использовании илопрост увеличивает почечный плазмоток, расширяя приносящую и выносящую артериолы [80].

Различные биологические агенты, включая ингибиторы TGF- $\alpha$ , анти-CD20 (ритуксимаб), моноклональные антитела к интерлейкину-6, эцулизумаб и ингибиторы тирозинкиназы, проходят исследования для оценки эффективности терапии СПК [81].

## Первичный синдром Шегрена

Первичный синдром Шегрена (ПСШ) является аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся поликлональной активацией В-клеток, а также лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез, приводящей к развитию сухого кератоконъюнктивита и/или ксеростомии [82]. Экстрагангулярные проявления ПСШ — это вовлечение легких, кровеносных сосудов, кожи, желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы, скелетной мускулатуры и почек. Необходимо отметить, что все больные ПСШ находятся в группе повышенного риска развития неходжкинской В-клеточной лимфомы [83]. Вторичный синдром Шегрена связан с другими ревматическими заболеваниями, такими как РА, СКВ, ССД и другие.

Поражение почек при ПСШ встречается у 4,2–67 % пациентов [84]. Существенный разброс обусловлен различными диагностическими критериями, дизайном исследований и малочисленными когортами пациентов. Прогноз поражения почек при ПСШ относительно благоприятный, а прогрессирование ХБП встречается достаточно редко [85].

Поражение почек при ПСШ может проявляться в различных клинических формах, таких как бессимптомные изменения в анализах мочи, почечный тубулярный ацидоз (ПТА), синдром Фанкони, несахарный диабет, мочекаменная болезнь, ГН и ТИН [84]. Следовательно, поражение почек при ПСШ в основном представлено тубулярной, а не клубочковой дисфункцией. Наиболее распространенное клиническое проявление — дистальный ацидоз почечных канальцев I типа, приводящий как к невыраженным клиническим симптомам, так и к потенциально опасным для жизни осложнениям, таким как гипокалиемический паралич [86]. При дистальном ПТА (дПТА) происходит нарушение секреции ионов водорода в дистальных канальцах и собирательных трубочках, приводящее к постоянно повышенному уровню pH мочи (более 5,5) и системному метаболическому ацидозу. Метаболический ацидоз способствует уменьшению реабсорбции жидкости и в конечном итоге к активации РААС. В свою очередь, повышенное образование натрия и сывороточного альдостерона за счет активации РААС приводит к гипокалиемии. Кроме того, для дПТА характерны гиперкальциурия и снижение экскреции цитратов с развитием нефрокальциноза и нефролитиаза. Повышенная экскреция кальция с мочой в основном обусловлена защитной реакцией костной ткани на метаболический ацидоз [87]. Есть данные о проксимальном (тип II) ацидозе почечных канальцев при ПСШ [85].

Симптомы и признаки ТИН, как правило, мало выражены. Микроскопическая гематурия и протеинурия, а не клинические признаки, такие как азотемия, гипертония и дисбаланс электролитов, характерны для ТИН. Кроме того, изолированную протеинурию при ТИН достаточно трудно обнаружить в лабораторных условиях, поскольку протеинурия, связанная с поражением канальцев, в основном состоит из белков с относительно малой молекулярной массой. Пациенты обычно бессимптомны, а диагноз устанавливается путем нахождения гиперхлоремического ацидоза с гипокалиемией, причем в 30 % случаев латентного и диагностированного только после кислотной нагрузки.

Есть данные о трансформации ТИН у пациентов с ПСШ во вторичный (АА) амилоидоз, а следовательно, развитие почечной недостаточности и нефротического синдрома [82]. Концентрация SSA/Ro, SSB/La, ревматоидного фактора, гипергаммаглобулинемия прямо коррелируют с возникновением и тяжестью почечной недостаточности, что было доказано проведенной нефробиопсией [85]. В

другой когорте все пациенты с дистальным почечным тубулярным ацидозом имели высокие титры антиядерных антител,  $\gamma$ -глобулинов, а SSA- или SSB-антитела обнаруживались у 85,7 % пациентов [88].

*Гистопатологические изменения почек.* Преимущественное поражение почек при гистологическом исследовании — острый или хронический ТИН с дефектами функции канальцев [85]. Кроме того, описаны такие клубочковые поражения, как криоглобулинемический мембранопролиферативный ГН, очаговый сегментарный гломерулосклероз, мезангиальный пролиферативный ГН, мембранозные нефропатии и болезнь минимальных изменений [84, 85, 89, 90].

Лечение больных с ПСШ с поражением почек должно в первую очередь включать ГК. Кроме того, для предотвращения опасных для жизни осложнений требуется длительное назначение бикарбонатов и/или электролитов. Первоначальная доза ГК обычно составляет от 30 до 60 мг (приблизительно  $\geq 0,5$  мг/кг в день) [84], ответ на терапию ГК у пациентов с ПСШ достаточно хороший [85]. При условии сочетания ТИН с ГН другие иммунодепрессанты, такие как ЦФ, гидроксихлорохин, ММФ и ритуксимаб, могут быть добавлены в соответствии с результатами биопсии почек [85, 91]. Доказано, что после лечения иммунодепрессантами функция почек сохранялась или улучшалась в среднем на 38 месяцев [89].

У большинства пациентов с ТИН на фоне ПСШ, получавших терапию ГК или другими иммунодепрессантами, не было выявлено признаков прогрессирования ХБП. Тем не менее хронизация и тяжелый ТИН вследствие выраженной инфильтрации воспалительными клетками, интерстициальные фиброзные изменения и атрофия канальцев могут иметь место у таких пациентов. Поэтому ревматологи и нефрологи должны проводить адекватные скрининговые тесты, включая суточную протеинурию, оценку рН мочи и ее осмолярность, определение креатинина, калия, фосфора и бикарбонатов сыворотки крови не реже двух раз в год у пациентов с ПСШ с поражением почек и раз в год — без такового [85]. Кроме того, при наличии очевидных признаков почечной вовлеченности следует немедленно рассмотреть необходимость нефробиопсии.

## Дерматомиозит и полимиозит

Аутоиммунные миопатии, а именно дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ), имеют общие клинические признаки, такие как проксимальная мышечная слабость, миозиты, наличие специфических аутоантител, повышенные уровни мышечных ферментов, электромиографические изменения и органические мышечные проявления. Несмотря на клиническое сходство, ДМ и ПМ различаются по данным биопсии кожно-мышечного лоскута и наличия или отсутствия вовлечения кожи [92]. Оба заболевания ассоциируются прежде всего с онколо-

гическими процессами, часто являясь паранеопластическим синдромом, что требует определенного онкоскрининга при выставлении данных диагнозов. Злокачественные новообразования были обнаружены у 9,4–32 % пациентов с ДМ и у 4,4–17 % у пациентов с ПМ [93] с преобладанием аденокарциномы. Наблюдение за пациентами с ДМ выявило высокую смертность из-за рака или полиорганной недостаточности, тогда как смертность при ПМ была высокой из-за острого рабдомиолиза с последующими тяжелой гиперкалиемией и метаболическим ацидозом [94].

У пациентов с ДМ и ПМ чаще всего выявляют острый тубулярный некроз как следствие рабдомиолиза с высвобождением миоглобина. При остром течении ДМ тяжелая персистирующая миоглобинурия может привести к развитию почечной недостаточности вследствие острого пигмент-ассоциированного канальцевого некроза [94].

Необходимо отметить, что поражение почек чаще возникает при перекрестных синдромах, в основном с ССД.

*Гистопатологические изменения почек.* При ДМ морфологическим вариантом поражения клубочков является мембранозная нефропатия, редко регистрируются мезангиальный или диффузный пролиферативный ГН [94, 95]. У больных ПМ ведущим поражением клубочков является мезангиальный пролиферативный ГН [96, 97]. Значительно реже обнаруживается липоидный нефроз с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, мембранозная нефропатия и серповидный ГН [96].

Высокие дозы оральных ГК — краеугольный камень терапии ПМ/ДМ. По данным нескольких клинических исследований, дополнительное лечение иммунодепрессантами, такими как азатиоприн или циклофосфамид, также при ПМ — метотрексат, внутривенный иммуноглобулин и циклоспорин А, при ДМ — противомаларийные препараты, благоприятно сказывается на исходе почечного поражения [95].

## Поражение почек как осложнение патогенетической терапии СЗСТ

Пациенты с СЗСТ получают большое количество разнообразных лекарственных препаратов, назначаемых как с целью воздействия на патогенетические механизмы этого заболевания, так и для коррекции его осложнений и лечения сопутствующей патологии. Основные, наиболее часто применяемые при СЗСТ группы лекарственных средств и их возможные нежелательные эффекты на функцию почек представлены в табл. 2.

*Нестероидные противовоспалительные препараты.* Благодаря их противовоспалительным и анальгетическим свойствам это один из наиболее часто используемых лекарственных агентов в ревматологической практике. НПВП — ингибиторы циклооксигеназы и простагландинов  $E_2$  и  $I_2$  яв-

ляются мощными вазодилататорами. Одно из побочных действий НПВП — резкое снижение СКФ [8]. Кроме того, эта группа препаратов ингибирует важные гомеостатические эффекты простагландинов на восходящую часть петли Генле и собирательные трубочки, тем самым уменьшая медуллярный кровоток и вызывая апоптоз медуллярных интерстициальных клеток. Использование НПВП также связано с острым ТИН и болезнью минимальных изменений [8].

*DMARDs (метотрексат, препараты золота, пеницилламин).* Метотрексат может преципитироваться в почечных канальцах и вызывать ОПП. Метотрексат-индуцированный нефротоксический эффект наблюдается в ~ 2 % случаев [98]. Использование препаратов золота, пеницилламина или буцилламина ассоциировано с развитием мембранозного ГН у пациентов с РА [99].

*Биологические агенты.* Относительно недавно появился ряд сообщений о том, что блокаторы туморнекротизирующего фактора  $\alpha$  имеют потенциально нефротоксические эффекты. Механизмы повреждения почечной паренхимы заключаются в прямом повреждении висцеральных эпителиальных клеток и индукции анти-dsDNA-антител, приводящих к протеинурии и пролиферативному ГН. Кроме того, использование этих агентов связано с высокой предрасположенностью к инфекционным заболеваниям, которые также могут оказывать негативное влияние на почки.

Подводя итоги, необходимо акцентировать, что почки являются одним из органов, наиболее часто вовлекающихся в патологический процесс у пациентов с ревматологическими заболеваниями. Нарушение функции почек в той или иной степени присутствует при многих СЗСТ и является ведущей причиной смертности и коморбидности таких пациентов. Таким образом, ранняя диагностика и правильное лечение поражения почек при ревматических заболеваниях может улучшить прогноз течения заболеваний. Для назначения патогенетического лечения необходимым является проведение нефробиопсии. Показания к данному методу исследования:

- быстрое ухудшение функции почек (исключить пре- и постренальные причины);
- протеинурия > 1 г/сут;
- для волчаночного нефрита, если протеинурия > 0,5 г/сут (особенно при гломерулярной гематурии и/или клеточном осадке);
- гематурия, эритроцитарные цилиндры в общем анализе мочи, нарушение функции почек (СКФ < 60 мл/мин);
- признаки ТИН: клеточный осадок, цилиндры и белок в общем анализе мочи, появившиеся на фоне приема медикаментов, синдрома Шегрена, ревматоидного артрита и т.д.;
- с диагностической целью, если есть признаки поражения почек, но нет клинического диагноза.

**Таблица 2. Лекарственные нефропатии при системных заболеваниях соединительной ткани, вызываемые применяемыми лекарственными средствами**

Группа препаратов	Характер поражения почек
Нестероидные противовоспалительные препараты	Альгетическая нефропатия с папиллярным некрозом Острый интерстициальный нефрит Хронический интерстициальный нефрит
D-пеницилламин	Мембранозная нефропатия Нефротический синдром
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II	Мембранозная нефропатия Нефротический синдром Гиперкалиемия
Препараты золота	«Золотая» нефропатия (Gold Nephropathy) — мембранозный гломерулонефрит
Метотрексат	Мембранозная нефропатия Острая почечная недостаточность
Простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, блокаторы кальциевых каналов (особенно при их сочетании)	Преренальная азотемия Кортикальный некроз
Варфарин	Варфариновая нефропатия: — острое повреждение почек (гломерулярное кровотечение, эритроцитарная внутриканальцевая обструкция) — тубулоинтерстициальный нефрит
Статины	Миоглобиновая нефропатия Уратная нефропатия
Диуретики	Уратная нефропатия Преренальная азотемия

**Таблица 3. Гистологические данные и возможные причины их появления, связанные с ревматологическими заболеваниями**

Данные нефробиопсии	Системные заболевания соединительной ткани
Тубулоинтерстициальный нефрит	Синдром Шегрена, ревматоидный артрит
Мезангиальный пролиферативный нефрит, IgA-нефропатия	Синдром Шегрена, дерматомиозит, полимиозит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит
Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)	Синдром Шегрена, системная красная волчанка, ревматоидный артрит
Криоглобулинемический мембранопротрофиеративный гломерулонефрит	Синдром Шегрена
Минимальные изменения	Синдром Шегрена, полимиозит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит
Мембранозная нефропатия	Синдром Шегрена, дерматомиозит, полимиозит, класс V люпус-нефрита, ревматоидный артрит
Вторичный почечный амилоидоз	Синдром Шегрена, ревматоидный артрит
Тромботическая микроангиопатия	Склеродермический почечный кризис
Диффузный пролиферативный гломерулонефрит	Дерматомиозит
IgM-нефропатия	Системная красная волчанка
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит	Люпус-нефрит класса I–VI
Некротизирующий полунный гломерулонефрит	Системная склеродермия, ревматоидный артрит
Очаговый пролиферативный гломерулонефрит	Ревматоидный артрит
Полунный гломерулонефрит с ФСГС	Полимиозит

В табл. 3 суммированы гистологические данные при поражении почек и возможные причины их появления.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи, при этом авторы не получали от отдельных лиц и организаций финансовой поддержки исследования, гонораров и других форм вознаграждений.

**Информация о вкладе каждого автора:** Головач И.Ю. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы по проблеме, коррекция текста, подготовка статьи к печати; Егудина Е.Д. — обзор литературы по проблеме, написание текста, подготовка статьи к печати.

### Список литературы

1. Anders H.-J., Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic disease // *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13: 222. doi: 10.1186/ar3256.
2. Долгих С.В., Воробьева О.А., Мазуров В.И. Особенности поражения почек при диффузных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах (обзор литературы) // *Нефрология.* 2009; 13(2): 35-41.
3. Scarpioni R., Ricardi M., Albertazzi V., De Amicis S., Rastelli F., Zerbini L. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2016; 9: 319-328. doi: 10.2147/IJNRD.S84784.
4. Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24(2): 127-131. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834f049f.

5. Chiu H.Y., Huang H.L., Li C.H. et al. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications — a national population-based cohort study // *PLoS One.* 2015; 10(9): e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0136508.

6. Turesson C. Comorbidity in rheumatoid arthritis // *Swiss Med. Wkly.* 2016; 146: 14290. doi: 10.4414/smw.2016.14290.

7. Kaushik P., Rahmani M., Ellison W. Membranous glomerulonephritis with the use of etanercept in ankylosing spondylitis // *Ann. Pharmacother.* 2011; 45(12): e62. doi: 10.1345/aph.1Q492.

8. Möller B., Pruijm M., Adler S., Scherer A., Villiger P.M., Finckh A. Swiss Clinical Quality Management in Rheumatic Diseases (SCQM) Foundation, CH-8048 Zurich, Switzerland. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 718-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.

9. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П., Білявська Ю.В. Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики, сучасна діагностична і терапевтична тактики ведення хворих // *Укр. ревматол. журнал.* 2010; 1(39): 13-23.

10. Коваленко В.М., Головач І.Ю., Борткевич О.П. Досягнення терапії системного червоного вовчака // *Укр. ревматол. журнал.* 2012; 50(4): 16-22.

11. Химмон Л.В. Стратегия лечения волчаночного нефрита: обзор современных рекомендаций // *Рациональная фармакотерапия.* 2013; 3(28): 27-31.

12. Goilav B., Putterman C. The Role of Anti-DNA Antibodies in the Development of Lupus Nephritis: An alternative, or complementary, viewpoint? // *Semin. Nephrol.* 2015; 35(5): 439-443. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.005.

13. Bomback A.S., Appel G.B. Updates on the treatment of lupus nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 2028-2035. doi: 10.1681/ASN.2010050472.
14. Mok C.C., Kwok R.C., Yip P.S. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 2013; 65(8): 2154-2160. doi: 10.1002/art.38006.
15. Hoover P.J., Costenbader K.H. Insights into the Epidemiology and Management of Lupus Nephritis from the U.S. Rheumatologist's Perspective // *Kidney Int.* 2016; 90(3): 487-492. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.042.
16. Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017; 29(3): 241-247. doi: 10.1097/BOR.0000000000000381.
17. Головач И.Ю. Люпус-нефрит: современная парадигма лечения // *Почки.* 2018; 7(2): 122-131. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.7.2.2018.127399>.
18. Краснова Т.Н. Поражение почек при системной красной волчанке: современные представления о патогенезе, клинике, подходы к лечению // *Современная ревматология.* 2008; 3: 18-21.
19. Espeli M., Bokers S., Giannico G., Dickinson H.A., Bardley V., Fogo A.B., Smith K.G. Local renal autoantibody production in lupus nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 22(2): 296-305. doi: 10.1681/ASN.2010050515.
20. Aggarwal R., Sestak A.L., D'Sousa A., Dillon S.P., Namjou B., Scofield R.H. Complete complement deficiency in a large cohort of familial systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2010; 19: 52-57. doi: 10.1177/0961203309346508.
21. Birmingham D.J., Irshaid F., Nagaraja H.N. et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare // *Lupus.* 2010, 19(11): 1272-1280. doi: 10.1177/0961203310371154/
22. Oelzner P., Deliyiska B., Funfstuck R., Hein G., Herrmann D., Stein G. Anti-C1q antibodies and antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus — relationship with disease activity and renal involvement // *Clin. Rheumatol.* 2003; 22: 271-278. DOI: 10.1007/s10067-003-0724-3.
23. Akhter E., Burlingame R.W., Seaman A.L., Magder L., Petri M. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers // *Lupus.* 2011; 20(12): 1267-1274. doi: 10.1177/0961203311411597.
24. Stokes M.B., D'Agati V.D. Full-house glomerular deposits: beware the sheep in wolf's clothing // *Kidney Int.* 2018; 93(1): 18-20. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.001.
25. Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(6): 797-808. doi: 10.1002/acr.21664.
26. Нефрологія: Національний підручник / Л.А. Пуріс, Д.Д. Іванов, О.І. Таран (та ін.); за ред. Пирого Л.А., Іванова Д.Д. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — 292 с.
27. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 241-250.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 139-274.
29. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D. et al. The 10-year follow-up data of the euro-lupus nephritis trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide // *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(1): 61-64. doi: 10.1136/ard.2008.102533.
30. Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A. et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 1103-1112. doi: 10.1681/ASN.2008101028.
31. Radhakrishnan J., Moutzouris D.A., Ginzler E.M., Solomons N., Siempos I.I., Appel G.B. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis // *Kidney Int.* 2010; 77(2): 152-160. doi: 10.1038/ki.2009.412.
32. Kalloo S., Aggarwal N., Mohan P., Radhakrishnan J. Lupus nephritis: treatment of resistant disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8(1): 154-61. doi: 10.2215/CJN.05870612.
33. Illei G.G., Cervera R., Burt R.K. et al. Current state and future directions of autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70(12): 2071-2074. doi: 10.1136/ard.2010.148049.
34. Stummvoll G.H., Schmaldienst S., Smolen J.S., Derfler K., Biesenbach P. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity // *Nephrol. Dial Transplant.* 2012; 27(2): 618-626. doi: 10.1093/ndt/gfr239.
35. Toubi E., Kessel A., Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins: an option in the treatment of systemic lupus erythematosus // *Hum. Immunol.* 2005, 66(4): 395-402. DOI: 10.1016/j.humimm.2005.01.022.
36. Yildirim-Toruner C., Diamond B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, 127(2): 303-312. quiz 313-304. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1087.
37. Contreras G., Tozman E., Nahar N., Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide // *Lupus.* 2005; 14(Suppl. 1): s33-s38.
38. Іванов Д.Д., Грянило Г.І. Люпус-нефрит: досвід лікування ритуксимабом (клінічне спостереження) // *Медицина транспорту України.* 2012; 4: 73-75.
39. Lu T.Y., Ng K.P., Cambridge G. et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at university college London hospital: the first fifty patients // *Arthritis Rheum.* 2009; 61(4): 482-487. doi 10.1002/art.24341.
40. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial // *Arthritis Rheum.* 2010; 62(1): 222-233. doi: 10.1002/art.27233.
41. Rovin B.H., Furie R., Latinis K. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab (LUNAR) study // *Arthritis Rheum.* 2012; 64(4): 1215-1226. doi: 10.1002/art.34359.
42. Tony H.P., Burmester G., Schulze-Koops H. et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different au-

- toimmune diseases: experience from a national registry (GRAID) // *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13(3): R75. doi: 10.1186/ar3337.
43. Berntsson S.G., Katsarogiannis E., Lourenço F., Moraes-Fontes M.F. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Etiology* // *Case Rep. Neurol.* 2016; 8(1): 59-65. doi: 10.1159/000444874.
44. Condon M.B., Ashby D., Pepper R.J. et al. *Prospective observational singlecentre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids* // *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72(8): 1280-1286.
45. Petri M., Stohl W., Chatham W. et al. *Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus* // *Arthritis Rheum.* 2008; 58(8): 2453-2459. doi: 10.1002/art.23678.
46. Wallace D.J., Stohl W., Furie R.A. et al. *A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus* // *Arthritis Rheum.* 2009, 61(9): 1168-1178. doi: 10.1002/art.24699.
47. Navarra S.V., Guzman R.M., Gallacher A.E. et al. *Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial* // *Lancet.* 2011; 377(9767): 721-731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.
48. Furie R., Petri M., Zamani O. et al. *A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus.* *Arthritis Rheum.* 2011; 63(12): 3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
49. Dornier T., Kaufmann J., Wegener W.A., Teoh N., Goldenberg D.M., Burmester G.R. *Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus* // *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8(3): R74. DOI: 10.1186/ar1942.
50. Dillon S.R., Harder B., Lewis K.B. et al. *B-lymphocyte stimulator/a proliferation-inducing ligand heterotrimers are elevated in the sera of patients with autoimmune disease and are neutralized by atacicept and B-cell maturation antigen-immunoglobulin* // *Arthritis Res. Ther.* 2010, 12(2): R48. doi: 10.1186/ar2959.
51. Dall'Era M., Chakravarty E., Wallace D. et al. *Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial* // *Arthritis Rheum.* 2007; 56(12): 4142-4150. DOI: 10.1002/art.23047.
52. Коваленко В.Н., Рекалов Д.Г. *Особенности диагностики ревматоидного артрита в дебюте заболевания* // *Клінічна та експериментальна медицина.* 2012; 2(93): 84-91.
53. Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E., McCarthy J.T., Matteson E.L. *Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis* // *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63(2): 206-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010.
54. Rekalov D., Prytkova A., Kulynych R. et al. *Nephropathy in early rheumatoid arthritis patients: does a significant risk exist?* // *Georgian Med. News.* 2018; 274: 79-88.
55. Vinicki J.P., Pellet S.C., De Rosa G. et al. *Analysis of 65 renal biopsies from patients with rheumatoid arthritis (1976–2015): Change in treatment strategies decreased frequency and modified histopathological findings* // *J. Clin. Rheumatol.* 2015; 21(7): 335-340. doi: 10.1097/RHU.0000000000000302.
56. Постникова Г.А. *Механизмы поражения почек у больных ревматоидным артритом (обзор литературы и собственные данные)* // *Вятский медицинский вестник.* 2003; 1: 68-76.
57. Крель А.А., Варшавский В.А., Каневской М.З., Семейкина О.В. *Поражение почек у больных ревматоидным артритом* // *Тер. архив.* 1990; 6: 104-113.
58. Gois M., Carvalho F., Sousa H., Ferreira A.C., Sousa J., Nolasco F. *Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of 53 renal biopsies* // *Port J. Nephrol. Hypert.* 2017; 31(1): 25-30.
59. Nacano M., Veno M., Nishi S. et al. *Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis* // *Clin. Nephrol.* 1998; 50(3): 154-166.
60. Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J., Pasternack A.I. *Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis* // *Arthritis Rheum.* 1995; 38(2): 242-247.
61. Karie S., Gandjbakhch F., Janus N. et al. *Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study* // *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(2): 350-354. doi: 10.1093/rheumatology/kem370.
62. Icardi A., Araghi P., Ciabatonni M., Romano U., Lazzarini P., Bianchi G. *Kidney involvement in rheumatoid arthritis* // *Reumatismo.* 2003; 55(2): 76-85.
63. Don B.R., Kim K., Li J. et al. *The effect of etanercept on suppression of the systemic inflammatory response in chronic hemodialysis patients* // *Clin. Nephrol.* 2010; 73(6): 431-438.
64. Lachmann H.J., Goodman H.J.B., Gilbertson J.A. et al. *Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis* // *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(23): 2361-71. DOI: 10.1056/NEJMoa070265.
65. Van der Hilst J.C.H. *Recent insights into the pathogenesis of type AA amyloidosis* // *Scientific World Journal.* 2011; 11: 641-50. doi: 10.1100/tsw.2011.64.
66. Kuroda T., Tanabe N., Sato H. et al. *Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment* // *Rheumatol Int.* 2006; 26(12): 1147-53. DOI: 10.1007/s00296-006-0204-6.
67. Gottenberg J.E., Merle-Vincent F., Bentaberry F. et al. *Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow up report of tolerability and efficacy* // *Arthritis Rheum.* 2003; 48(7): 2019-24. DOI: 10.1002/art.11163.
68. Nakamura T., Higashi S., Tomoda K. et al. *Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis* // *Clin. Rheumatol.* 2010; 29: 1395-1401. doi: 10.1007/s10067-010-1469-4.
69. Keersmaekers T., Claes K., Kuypers D.R. et al. *Long-term efficacy of infliximab treatment for AA-amyloidosis secondary to chronic inflammatory arthritis* // *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(5): 759-761. doi: 10.1136/ard.2008.095505.
70. Desbois A.C., Cacoub P. *Systemic sclerosis: an update in 2016* // *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 417-426. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007.
71. Lynch B.M., Stern E.P., Ong V. et al. *Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis* // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34(Suppl. 100): 106-109.

72. Гордеев А.В., Захарова А.Ю., Мутовина З.Ю., Ананьева Л.П. Острая склеродермическая нефропатия. Мифы и реальность // *Практическая медицина*. 2015; 3–2(88): 94–99.
73. Woodworth T.G., Suliman Y.A., Furst D.E., Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis // *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12: 678–691. doi: 10.1038/nrneph.2016.
74. Okrój M., Johansson M., Saxne T., Blom A.M., Hesselstrand R. Analysis of complement biomarkers in systemic sclerosis indicates a distinct pattern in scleroderma renal crisis // *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18: 267. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1168-x>.
75. Ostojic P., Stojanovski N. Arterial hypertension treated with angiotensin converting enzyme inhibitors and glucocorticoids are independent risk factors associated with decreased glomerular filtration rate in systemic sclerosis // *Rheumatol. Int.* 2017; 37: 363–368. doi: 10.1007/s00296-016-3632-y.
76. Hudson M., Baron M., Lo E. et al. An international, web-based, prospective cohort study to determine whether the use of ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis is associated with worse outcomes—methodology and preliminary results // *Int. J. Rheumatol.* 2010; 2010: 347402. doi: 10.1155/2010/347402.
77. Shanmugam V.K., Steen V.D. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24(6): 669–676. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283588dfc.
78. Okrój M., Johansson M., Saxne T., Blom A.M., Hesselstrand R. Analysis of complement biomarkers in systemic sclerosis indicates a distinct pattern in scleroderma renal crisis // *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18: 267. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1168-x>.
79. Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y. Scleroderma — New aspects in pathogenesis and treatment // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012; 26(1): 13–24. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.011.
80. Hudson M., Baron M., Tatibouet S. et al. Exposure to ACE inhibitors prior to onset of scleroderma renal crisis — Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 43: 666–72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.008 25.
81. Devresse A., Aydin S., Le Quintrec M. et al. Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis // *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(30): e4459. doi: 10.1097/MD.0000000000004459.
82. Ooms V., Decupere M., Lerut E., Vanrenterghem Y., Kuypers D.R. Secondary renal amyloidosis due to long-standing tubulointerstitial nephritis in a patient with Sjogren syndrome // *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46(5): e75–e80. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.07.019.
83. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Sisó-Almirall A., Bosch X. Primary Sjogren syndrome // *BMJ*. 2012; 344: e3821. doi: 10.1136/bmj.e3821.
84. François H., Mariette X. Renal involvement in primary Sjogren syndrome // *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12(2): 82–93. doi: 10.1038/nrneph.2015.174.
85. Maripuri S., Grande J.P., Osborn T.G. et al. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a clinicopathologic study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4(9): 1423–31. doi: 10.2215/CJN.00980209.
86. Yilmaz H., Kaya M., Ozbek M., Ureten K., Safa Yildirim I. Hypokalemic periodic paralysis in Sjogren's syndrome secondary to distal renal tubular acidosis // *Rheumatol. Int.* 2013; 33(7): 1879–82. doi: 10.1007/s00296-011-2322-z.
87. Evan A.P., Lingeman J., Coe F., Shao Y., Miller N., Matlaga B. et al. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis // *Kidney Int.* 2007; 71(8): 795–801. DOI: 10.1038/sj.ki.5002113.
88. Aasarod K., Haga H.J., Berg K.J., Hammerstrom J., Jorstad S. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome // *QJM.* 2000; 93(5): 297–304.
89. Ren H., Wang W.M., Chen X.N. et al. Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjogren's syndrome // *J. Rheumatol.* 2008; 35(2): 278–84.
90. Yang M.L., Kuo M.C., Ou T.T., Chen H.C. Primary Sjogren's syndrome with minimal change disease — a case report // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2011; 27(5): 190–194. doi: 10.1016/j.kjms.2010.07.003.
91. Ciccia F., Giardina A., Rizzo A. et al. Rituximab modulates the expression of IL-22 in the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 53(7): 1313–20. doi: 10.1093/rheumatology/keu004.
92. Mammen A.L. Dermatomyositis and polymyositis: clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1184: 134–153. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05119.x.
93. Kuo C.F., See L.C., Yu K.H. et al. Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population study // *Br. J. Dermatol.* 2011; 165(6): 1273–1279. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10595.x.
94. Yen T.H., Lai P.C., Chen C.C., Hsueh S., Huang J.Y. Renal involvement in patients with polymyositis and dermatomyositis // *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59(2): 188–193. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2004.00248.x.
95. Xie Q., Liu Y., Liu G., Yang N., Yin G. Diffuse proliferative glomerulonephritis associated with dermatomyositis with nephrotic syndrome // *Rheumatol. Int.* 2010; 30(6): 821–825. doi: 10.1007/s00296-009-1003-7.
96. Couvrat-Desvergnés G., Masseur A., Benveniste O. The spectrum of renal involvement in patients with inflammatory myopathies // *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(1): 33–41. doi: 10.1097/MD.0000000000000015.
97. Frost N.A., Morand E.F., Hall C.L., Maddison P.J., Bhalla A.K. Idiopathic polymyositis complicated by arthritis and mesangial proliferative glomerulonephritis: case report and review of the literature // *Br. J. Rheumatol.* 1993; 32: 929–931.
98. Gilani S.T., Khan D.A., Khan F.A., Ahmed M. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients // *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2012; 22: 101–4. doi: 10.2012/JCPSP.101104.
99. Yoshida A., Morozumi K., Takeda A., Koyama K., Oikawa T. Membranous glomerulonephritis in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Ther.* 1994; 16: 1000–1006.

Рецензенти: д.м.н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3 ДУ «ДМА МОЗ України»

О.А. Ханюков; д.м.н., проф., член-кор. НАМН України, зав. кафедри внутрішньої медицини № 1 ДонНМУ О.В. Синяченко.

Отримано 10.09.2018, отримано у виправленому вигляді 19.09.2018, прийнято до друку 20.09.2018 ■

Головач І.Ю.<sup>1</sup>, Єгудіна Є.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

### Особливості ураження нирок при системних захворюваннях сполучної тканини

**Резюме.** Системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ) — досить велика гетерогенна група захворювань, що мають певні характерні клінічні прояви і порушення імунорегуляції, що призводять до утворення аутоантитіл. Субклінічні або явні ознаки залучення нирок мають значний негативний вплив на клінічний перебіг СЗСТ. Порушення функції нирок характерно для таких СЗСТ, як системний червоний вовчак (СЧВ), ревматоїдний артрит (РА), системна склеродермія, синдром Шегрена, аутоімунні міопатії (дерматоміозит і поліміозит). На сучасному етапі, враховуючи доступність багатьох діагностичних маніпуляцій і можливості етіопатогенетичного лікування, терапевтам, ревматологам і нефрологам необхідно своєчасно запідозрити наявність патології нирок у пацієнтів із СЗСТ і вжити необхідних заходів з діагностики та лікування. Сучасні стратегії класифікації та лікування СЧВ скориговані з урахуванням результатів біопсії нирок, що значно поліпшило прогноз при цьому захворюванні. Одне з найважчих уражень нирок у пацієнтів з СЗСТ — це нирковий склеродермічний криз (НСК), що характеризується тяжкою гіпертонією, прогресуючим зниженням функ-

ції нирок і тромботичною мікроангіопатією; своєчасне призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту таким пацієнтам демонструє значний ефект у боротьбі з НСК. Контроль активності основного захворювання покращує функцію нирок у більшості пацієнтів із синдромом Шегрена, аутоімунними міопатіями і РА. З іншого боку, хронічне використання імунодепресантів і нестероїдних протизапальних препаратів, а також супутні захворювання, такі як цукровий діабет, гіпертензія і серцево-судинні недуги, можуть бути основними причинами ураження нирок у пацієнтів із ревматичними захворюваннями. Крім того, первинні захворювання нирок з тривалим анамнезом можуть привести до проявів, що імітують первинні ревматологічний розлади. У цьому огляді ми фокусуємо увагу на діагностиці порушення функції нирок внаслідок основного захворювання, побічних ефектах препаратів і прийнятті рішень про своєчасне лікування.

**Ключові слова:** ураження нирок; системні захворювання сполучної тканини; системний червоний вовчак; ревматоїдний артрит; склеродермічний нирковий криз; синдром Шегрена; дерматоміозит/поліміозит

*I.Yu. Golovach<sup>1</sup>, Ye.D. Yehudina<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Features of renal involvement in systemic connective tissue diseases

**Abstract.** Connective tissue diseases (CTDs) are a heterogeneous group of disorders that have certain clinical presentations and a disturbed immunoregulation, leading to autoantibody production. Subclinical or overt renal manifestations are frequently observed and complicate the clinical course of CTDs. Lesion of kidney function are typical for such CTDs as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, Sjogren syndrome, autoimmune myopathies (dermatomyositis and polymyositis). At the present stage, considering the availability of many diagnostic manipulations and the possibility of etiopathogenetic treatment, therapists, rheumatologists and nephrologists must suspect in advance the presence of kidney disease in patients with CTD and assume measures for diagnosis and treatment. In systemic lupus erythematosus, renal prognosis is significantly improved based on specific classification and treatment strategies adjusted to kidney biopsy findings. One of the most severe kidney lesions is scleroderma renal crisis, which is usually characterized by severe hypertension, progressive decline of renal function and thrombotic mi-

croangiopathy. Early administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in these patients shows a significant benefit in particular and strict blood pressure control in general. Treatment of the underlying autoimmune disorder or discontinuation of specific therapeutic agents improves kidney function in most patients with Sjogren syndrome, autoimmune myopathies, and rheumatoid arthritis. On the other hand, chronic use of immunosuppressive agents and non-steroidal anti-inflammatory drugs, as well as comorbidities, such as diabetes, hypertension, and cardiovascular complications, are the main causes of renal involvement in patients with rheumatic diseases. Apart from this, long-standing primary kidney disease can lead to manifestations simulating primary rheumatologic disorders. In this review, we focus on impairment of renal function in relation to underlying disease or adverse drug effects and implications on treatment decisions.

**Keywords:** renal involvement; connective tissue diseases; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; scleroderma renal crisis; Sjogren syndrome; dermatomyositis/polymyositis



## Науково-практична конференція «Клінічний випадок у нефрології. 11<sup>th</sup> REENA™ CME Course»: огляд ключових питань

14 вересня 2018 року в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика відбулася науково-практична конференція «Клінічний випадок в нефрології. 11<sup>th</sup> REENA™ CME Course», яка в Україні стала визначною подією для нефрологів, дитячих нефрологів і лікарів суміжних спеціальностей. Цей захід щорічно відбувається 8-й рік поспіль у рамках нефрологічної ініціативи кафедри нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика. Конференція відбулась згідно з реєстром МОЗ/НАМН України, вона представлена на офіційному сайті НМАПО й [www.nephrology.kiev.ua](http://www.nephrology.kiev.ua). Цього року захід був підтриманий Всесвітнім товариством дитячих нефрологів (IPNA) і Міжнародною асоціацією нефрологів (ISN). Місцем проведення конференції традиційно став «Гранд Адмірал Resort and SPA» (м. Ірпінь), який визначений два роки поспіль як кращий SPA України та Східної Європи.

Програма конференції включала чотири дводенних блоки, у другий день роботи проводилися клінічні семінари.

Перші два блоки були присвячені рідкісним дитячим хворобам нирок і персоніфікації їх лікування. Лекції «Fanconi Syndrome — the most common sign of rare kidney disease» і «Rare CKD in children: personalized approach in cystinosis, cystinuria, PTA» були представлені президентом Європейської асоціації дитячих нефрологів Elena N. Levchenko, MD, Prof, Head of Dep of Pediatric Nephrology, Leven, Belgium.

Синдром Фанконі — це генералізоване ураження проксимальних каналців, що супроводжується глюкозурією й мікропротеїнурією в поєднанні з гіпокаліємією, гіпофосфатемією, гіпоурикемією

(рідко — гіпонатріємією), проксимальним нирково-кальцієвим ацидозом (втрата натрію, калію, кальцію, фосфору, сечової кислоти, альбумінів, амінокислот, глюкози, бікарбонатів із сечею), затримкою росту, поліурією, полідипсією, блюванням і низьким апетитом, гіпотензією, зневодненням, рахітом і відставанням розвитку в дітей і остеомаляцією в дорослих.

Причиною синдрому Фанконі є набуті (частіше) і вроджені порушення мембранного транспорту й рецепторного ендцитозу, метаболічні хвороби, інші невідомі чинники. Генетична діагностика включає при зрозумілому діагнозі секвестрування генів або дослідження генетичної панелі на синдром Фанконі, у більш складних випадках — секвестрування екзону.

Лікування синдрому Фанконі включає симптоматичну терапію заміщення втрат (відновлення води, натрію, калію, наприклад, застосування калію хлориду (2–10 ммоль/кг/добу) або натрій-калію фосфату (40–60 мг/кг/добу)), прийом вітаміну 25(OH)D у вигляді активних метаболітів (alphacalcidol або calcitriol), можливо, з кальцієм і специфічну терапію при хворобах, асоційованих із синдромом Фанконі.

Цистиноз, автосомно-рецесивне захворювання, що характеризується наявністю глюкозурії й протеїнурії (найбільш часта серед генетичних причин розвитку синдрому Фанконі) і лізосомальним накопиченням кристалів цистину, які виявляються як діагностичний тест, зокрема в рогівці, у 90 % дітей маніфестує саме синдромом Фанконі із розвитком термінальної хронічної ниркової недостатності до 10 років.

Діагностика цистинозу проводиться на підставі генетичного аналізу, наявних гранул цистину в ро-

гівці протягом одного року й рівня цистину в гранулоцитах, а саме: норма < 0,3 нмоль 1/2 цистину/мг білка, гетерозиготи < 1 нмоль 1/2 цистину/мг білка, діагностичне значимий рівень > 2 нмоль 1/2 цистину/мг білка, пацієнти, які отримують терапію, — < 1 нмоль 1/2 цистину/мг білка.

Лікування включає прийом цистеаміну 1,3–1,9 г/м<sup>2</sup>/добу, відновлення водного балансу, призначення індометацину й гормональної замісної терапії за необхідності (гормон росту, тироксин, тестостерон тощо), блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Виділяють 2 типи цистинурії: автономно-рецесивний тип А (мутація гена SLC3A1) та автономно-домінантний тип В (мутація гена SLC7A9).

Лікування цистинурії передбачає гіпергідратацію, обмеження натрію, олуження сечі (цитрат натрію), застосування цистинзв'язуючих агентів, видалення цистинових каменів.

Диференціальна діагностика цистинозу й цистинурії наведена в табл. 1.

Третя лекція проф. Elena N. Levchenko була присвячена нирковому нецукровому діабету, який має зчеплену з Х-хромосомою (90 %) автосомно-рецесивну (9 %) й автономно-домінантну (1 %) форми. Лікування залишається класичним: гідрохлортиазид

(3 мг/кг/добу), амлорид (0,3 мг/кг/добу) і індометацин (2 мг/кг/добу).

Діагностиці, клінічному спостереженню й веденню пацієнтів із туберозним склерозом, а також сучасному стану допомоги й реєстру таких пацієнтів був присвячений виступ декана терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика доцента С.В. Кушніренко. Лектор навела клінічні випадки, наголосила на ураженні нирок, продемонструвала можливості активної співпраці із батьками хворих дітей.

«Primary hyperoxaluria: modern diagnostic and treatment» була представлена Larisa S. Prikhodina, MD, Prof, Head of Dep of Pediatric Nephrology, Moscow, Russian Federation. Це група ультрарідких автосомно-рецесивних захворювань із підвищеною продукцією оксалатів унаслідок порушеного синтезу ферментів печінки з розвитком нефрокальцинозу і/або уролітіазу, прогресуванням у хронічну ниркову недостатність при типах 1 і 2. Резюме виступу наведено в табл. 2.

У другому виступі «Steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new insights in genetics» Larisa S. Prikhodina зробила акцент на молекулярно-генетичному тестуванні, що дає можливість не верифікувати морфологічний варіант при нефробиопсії в

Таблиця 1. Цистиноз і цистинурія

Клінічні прояви	Цистиноз	Цистинурія
Затримка росту	Так	Ні
Синдром Фанконі	Так	Ні
Сечокам'яна хвороба	Рідко	Так
Хронічна ниркова недостатність	У дитячому віці	У дорослому віці
Позаренальні прояви	Так	Ні
Спадковість	АР	АР, АД

Таблиця 2. Первинна гіпероксалурія

	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Ген	AGXT (MIM # 259900) Purdue P., 1991	GRHPR (MIM #260000) Cramer S.D., 1999; Rumsby G., Cregeen D.P., 1999	HOGA1 (MIM #613616) Belostotsky R., 2010
Локалізація	2q37.3 (> 200 мутацій)	9p13.2 (> 40 мутацій)	10q24.2 (> 30 мутацій)
Вік маніфестації	Діти до 18 років (> 80 %)	Діти, дорослі	Діти, дорослі
Клінічна картина	Нефрокальциноз, уролітіаз, хронічна ниркова недостатність	Уролітіаз, хронічна ниркова недостатність у дітей зрідка	Уролітіаз, хронічна ниркова недостатність?
Лабораторна діагностика	↑ екскреція Ох/Сr, гліколату	↑ екскреція Ох/Сr, L-гліцерату	↑ екскреція Ох/Сr, гліколева ацидурія
Терапія	Піридоксин	?	?
Замісна ниркова терапія	Тх печінки (ізольована комбінована)	Тх печінки? Ізольована Тх нирки?	?

дітей з уродженим або інфантильним нефротичним синдромом, асоційованим з NPHS1 або NPHS2 мутаціями.

Доповідь завідувача кафедри нефрології та нирково-замісної терапії професора Д.Д. Іванова (НМАПО імені П.Л. Шупика) була присвячена лікуванню найчастіших захворювань, що спричиняють розвиток хронічної ниркової недостатності, і сучасній тактиці ренопротекції.

Інфекції сечових шляхів, що супроводжують вроджені аномалії розвитку сечової системи і КАСУТ-синдром, залишаються важливою проблемою в сучасній нефрології. Якщо тактика лікування пієлонефриту на сьогодні не викликає труднощів (цефалоспорини 3-ї генерації в дітей і фторхінолони в дорослих), то призначення коректної терапії при циститах, особливо рецидивуючих, викликає жваву полеміку з причини антибіотикорезистентності. Ця проблема не стоїть так гостро в Україні з причини незастосування антибіотиків при інфекціях нижніх сечових шляхів, зокрема рекомендованого фосфоміцину (лише для вагітних). Препаратом першого вибору залишається уроантисептик Макмірор, що

особливо ефективний при рецидивуючому вульвовагініті, тому що діє на грамнегативну й грампозитивну флору (рис. 1). Фактично на сьогодні це препарат номер один серед тих, що застосовують як для лікування циститів, так і для призначення профілактичної нічної дози з причини високої ефективності й відсутності резистентності до нього.

Рецидивуючим характером інфекції допомагає керувати вакцина уривак, що містить антигени 5 найбільш частих збудників.

Сучасна тактика ренопротекції й диференційований підхід до її призначення залежно від розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) (і функціонального ниркового резерву) подані на рис. 2.

Серед блокаторів РААС було зроблено наголос на доцільності застосування їх комбінації БРІМО-НЕЛ: БРАапфМО(ксонідин)НЕбілетЛ(еркамен).

Prof Lionel Rostaing (Grenoble, France), лектор ISN, який входить у топ-20 трансплантологів світу, зробив доповідь «Як розширити пул донорів нирки?». Тема є надзвичайно актуальною. Попит на нирковий трансплантат у світі значно перевищує

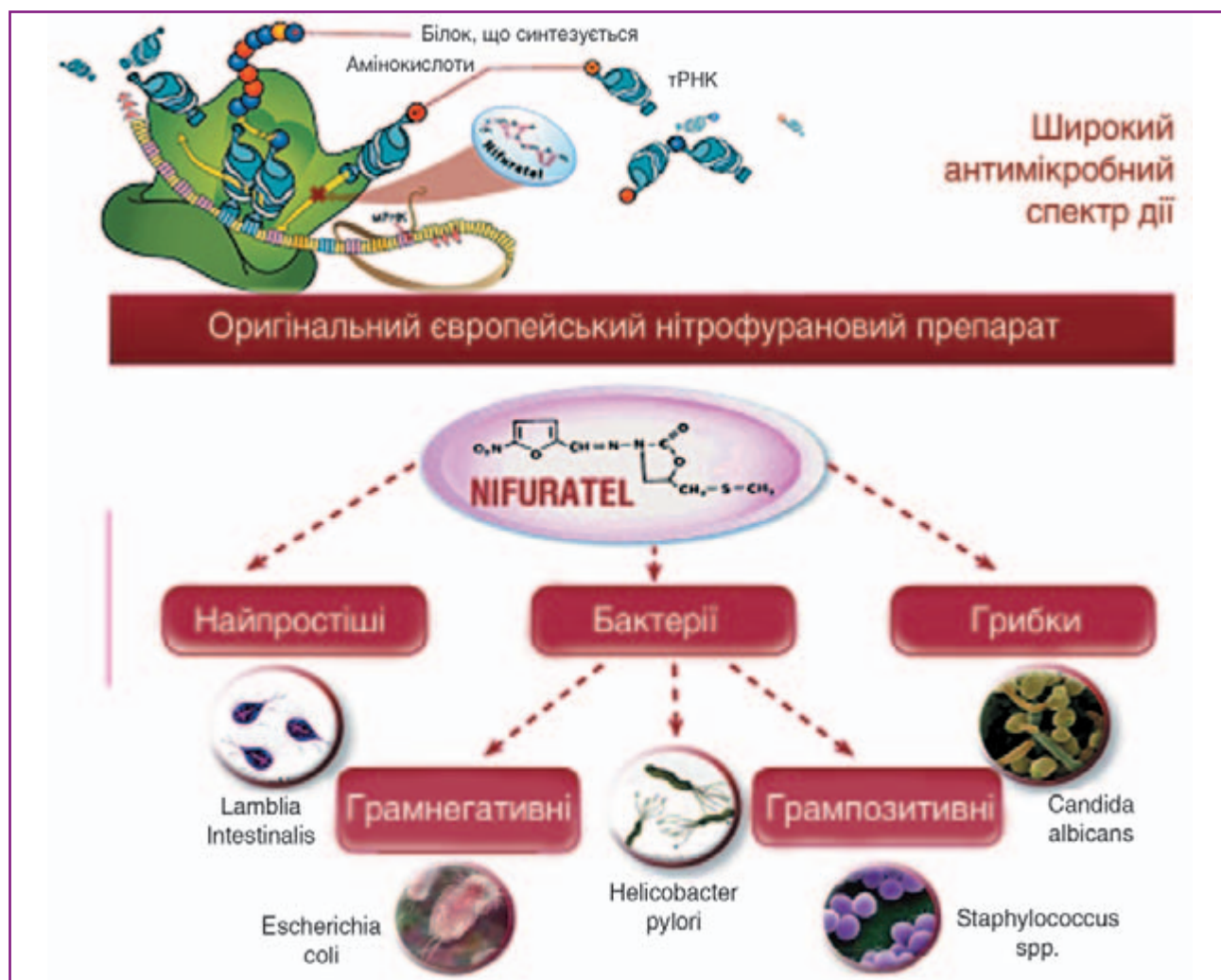
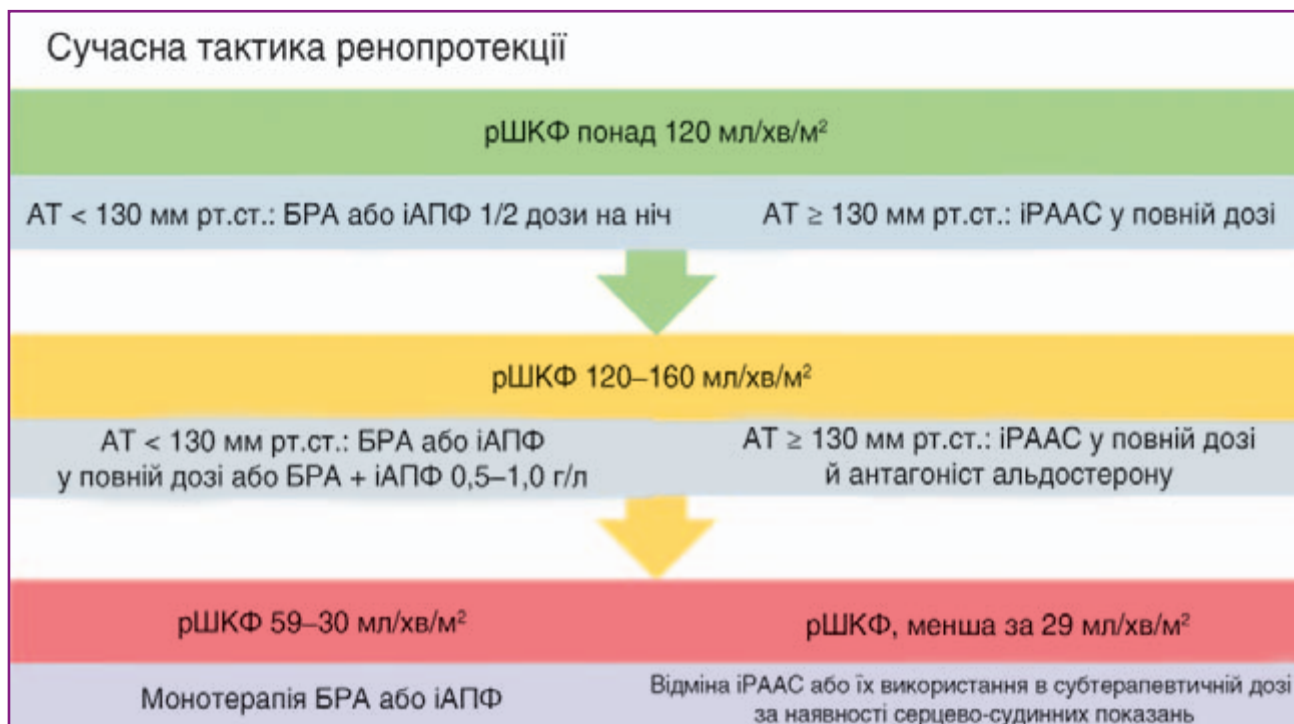


Рисунок 1



**Рисунок 2**

**Примітки:** АТ — артеріальний тиск; іРААС — інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

пропозицію. Так, у Франції близько 15 000 пацієнтів знаходяться у списку очікування на трансплантацію нирки; щорічно проводиться близько 3500 ниркових трансплантацій. Шляхи вирішення проблеми: субоптимальні донори, у тому числі після кардіальної смерті й віком 60–90 років, парне донорство, донори із розширеними показаннями, альтруїстичне донорство, несумісна трансплантація (імуноадсорбція й ритуксимаб).

Доповіді викликали жваве обговорення, прийнята резолюція. Наступна конференція запланована на 13 вересня (п'ятницю) 2019 року.

Організатором заходу виступила кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Фотоматеріали конференції подано на сайті [www.nephrology.kiev.ua](http://www.nephrology.kiev.ua)

Підготував проф. Д.Д. Іванов ■

Зограб'ян Р.О., Закордонець В.П., Малик А.І., Харченко С.Є.

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

## АВО-несумісна трансплантація нирки: історичні аспекти та актуальні шляхи вирішення проблеми (огляд літератури)

### Актуальність

Кількість пацієнтів із термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН), які потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), щорічно зростає. На сьогодні в Україні приблизно 5600 пацієнтів знаходиться на хронічному діалізі та приблизно 120 хворим щорічно проводиться операція трансплантації нирки, яка в усьому світі вважається оптимальним методом лікування ТХНН. Але число хворих, які потребують ЗНТ, значно більше. В умовах практичної відсутності трупних донорських органів трансплантація нирки від живого родинного донора є одним з найбільш реальних та ефективних методів лікування. Однак далеко не в усіх пацієнтів в родині є сумісний за групою крові донор. Така ситуація не є рідкісною і зустрічається, за даними різних авторів, у 10–30 % випадків [1].

### Історичні аспекти проблеми

В 1955 році Hume і співавт. повідомили про результати 9 трансплантацій нирки від трупного донора, одна з яких була АВО-несумісною (АВО-н): донор мав групу крові В (III), реципієнт — О (I). На 7-му післяопераційну добу розвинулося тяжке, гостре, резистентне до терапії відторгнення трансплантата, що призвело до його швидкої втрати. Автори припустили, що саме несумісність за групою крові стала причиною невдачі [7]. Через п'ять років Muggaу і співавт. при такій самій комбінації груп крові донора та реципієнта описали швидку втрату ниркового трансплантата в результаті кортикального некрозу [12]. Все це призвело до того, що несумісність донора і реципієнта за антигенами АВО стала вважатися протипоказанням для трансплантації.

Дві успішні АВО-н трансплантації були виконані в 1964 році Starzl і співавт., проте в обох випадках ранній післяопераційний період супроводжувався тяжким відторгненням [18]. Автори показали, що донор з О (I)

групою крові — універсальний донор, орган від такого донора може бути безпечно пересаджений реципієнту з будь-якою групою крові. Реципієнт з АВ (IV) групою крові — універсальний реципієнт, йому може бути безпечно пересаджений орган від донора з будь-якою групою крові. При пересадці органа від донора з А (II) групою крові реципієнту, який не має антигена А, існує вкрай великий ризик надгострого відторгнення. Аналогічно неприпустима трансплантація органа від донора з групою крові В (III) реципієнту, який не має антигена В: групи крові О (I) і А (II). Органи, отримані від донора з АВ (IV) групою крові, повинні пересаджуватись тільки реципієнтам з АВ (IV) групою крові. Протягом декількох наступних років з'явилися поодинокі повідомлення про АВО-несумісні трансплантації нирки, однак, як і раніше, більшість з них були невдалими [4, 5, 11]. Окремий інтерес представляє дослідження Cook і співавт., які виділили з 44 000 реципієнтів, включених в базу даних UCLA Kidney Transplant Registry, 25 пацієнтів, отримавших АВО-н орган. Однорічна виживаність трансплантатів в цій групі реципієнтів становила 4 % [3].

Надгостре відторгнення запускається в той момент, коли присутні в крові реципієнта анти-А і/або анти-В антитіла зв'язуються відповідно з антигенами А і/або В, що експресовані на ендотеліальних клітинах трансплантата. Далі відбувається практично миттєва активація системи комплемента, руйнування ендотеліальних клітин, викид прозапальних цитокінів, залучення нейтрофілів і тромбоцитів в зону пошкодження, тромбоз капілярів і більш великих судин трансплантата. Таким чином, протягом максимум кількох годин припиняється ефективне кровопостачання трансплантата, що призводить до незворотної втрати його функції [4, 5].

В 1981 році Slapak і співавт. повідомили про першу успішну трансплантацію нирки від АВО-несумісного

трупного донора. У процесі підготовки до операції була допущена помилка при визначенні групи крові донора: пацієнтові з О (I) групою крові був пересаджений орган групи крові А (II). Через 2 дні після операції були відзначені клінічні і лабораторні ознаки внутрішньосудинної коагуляції крові. негайно було виконано кілька процедур плазмаферезу, які виявилися ефективними, та протягом декількох днів нормалізувалися лабораторні параметри, покращилася функція трансплантата. Також було відзначено швидке зниження рівня циркулюючих анти-А антитіл. Далі була виконана серія біопсій трансплантата, які в жодному випадку не виявили внутрішньосудинних тромбозів або порушення мікроциркуляції. Через 20 місяців після трансплантації пацієнт мав нормальний рівень азотемії і адекватний діурез [16]. Однак очевидно, що виконання АВО-несумісних трансплантацій нирки від трупного донора не дає ніякої вигоди в боротьбі з глобальним дефіцитом органів для трансплантації.

В 1967 році Economidou і співавт. показали, що у людей з групою крові А<sub>2</sub> (II) експресія антигена А на поверхні еритроцитів значно нижча, ніж у індивідумів з групою крові А<sub>1</sub> (II) [6]. Практично в той самий час Visetti і Serpellini в роботах з трансплантації шкіри показали, що трансплантати шкіри від донорів з групою крові А (II) або В (III) при персадці реципієнту з групою крові О (I) негайно відторгаються. Однак якщо шкірний клапоть отримували від донора з групою крові А<sub>2</sub> (II), то при трансплантації реципієнту з першою групою крові відторгнення не відбувалося [2, 24]. У своїй роботі Serpellini припустив можливість успішної трансплантації солідних органів від донорів з групою А<sub>2</sub> (II) реципієнтам з групою крові О (I) [2]. На початку 1970-х років кількість пацієнтів з О (I) групою крові, які очікують на трансплантацію нирки, стала неухильно зростати. Частково це було пов'язано з тим, що нерідко органи від донорів з першою групою крові персаджували пацієнтам з другою, третьою або четвертою групами крові. Такий стан справ стимулював дискусію про можливість і доцільність трансплантації органів від донорів з групою крові А<sub>2</sub> (II) пацієнтам з О (I) групою крові.

Грунтуючись на перерахованих вище фактах, в 1974 році в Гетеборзі було розпочато клінічне дослідження результатів трансплантації нирок від донорів з групою крові А<sub>2</sub> (II) реципієнтам з групою крові О (I). Реципієнти отримували імуносупресивну терапію за стандартною схемою, ніякого додаткового лікування, спрямованого на елімінацію анти-А антитіл, не проводилося. З 20 таких трансплантацій 8 трансплантатів було втрачено протягом першого місяця після операції, інші функціонували протягом тривалого часу [14, 15].

### Актуальні протоколи десенсибілізації перед АВО-н трансплантацією нирки

Незважаючи на те, що на сьогодні досягнуто значних успіхів в проведенні несумісних за групою крові трансплантацій, пошук оптимального протоколу триває, кожен центр тою чи іншою мірою модифікує раніше створені схеми. Багато протоколів ідеологічно

схожі, тому, згідно з Beimler і Zeier, можна виділити три основних підходи: японський, американський та європейський [1].

В Японії з 1989 по 2001 рік було виконано 494 АВО-несумісні трансплантації нирки. Для проведення цих операцій використовувався ряд протоколів підготовки, що включали плазмаферез і різні комбінації імуносупресивних препаратів. У 98 % випадків для зниження рівня анти-А/В антитіл і запобігання їх *de novo* утворенню виконувалася спленектомія. Після трансплантації призначалась трьохкомпонентна підтримуюча імуносупресивна терапія: інгібітори кальциневрину, азатіоприн, глюкокортикоїди. Деякі центри на додаток до базової імуносупресії використовували антитимоцитарний глобулін. У ранньому післяопераційному періоді планові сеанси плазмаферезу, як правило, не проводили. Із впровадженням у 2001 році в клінічну практику мікофенолату і анти-CD25 моноклональних антитіл (базіліксимаб, даклізумаб) результати операцій покращилися: одно- і дворічне виживання трансплантатів становило 96 і 94 % відповідно. Грунтуючись на цих позитивних результатах, більшість центрів трансплантації, в яких виконуються АВО-несумісні трансплантації нирки, вважають спленектомію невід'ємною частиною протоколу десенсибілізації [20].

У США поширена думка про те, що необхідність симультанного виконання спленектомії є серйозною перешкодою до значного поширення АВО-несумісних трансплантацій, значно збільшує кількість післяопераційних ускладнень. Застосування моноклональних анти-CD20 антитіл значно та на тривалий час зменшує кількість в крові реципієнта В-лімфоцитів, які є попередниками плазматичних клітин, продукуючих антитіла, та викликає так званий стан транзиторної біологічної спленектомії. Це дозволяє уникнути втрати трансплантата в ранньому післяопераційному періоді, знизити ризик розвитку гострого гуморального відторгнення і в той же час не провокує розвиток віддалених побічних ефектів, які виникають після видалення селезінки. Одна з провідних північноамериканських клінік — Johns Hopkins University Hospital — запропонувала власний протокол проведення АВО-несумісних трансплантацій нирки від живого донора [17]. Для проведення передопераційного кондиціонування, індукції імуносупресії і підтримуючої імуносупресивної терапії використовуються наступні фармакологічні препарати і еферентні процедури: плазмаферез, ритуксимаб, анти-CD25 моноклональні антитіла (даклізумаб), такролімус, мікофенолат і глюкокортикоїди. За 10 днів до запланованої дати трансплантації починають сеанси плазмаферезу, заміщення плазми крові проводять 5% альбуміном або свіжозамороженою плазмою АВ (IV) групи крові. Прийнятним для проведення трансплантації вважають титр анти-А/В антитіл 1 : 16 і менше. Якщо після п'яти сеансів плазмаферезу не вдалося досягти цільового титру антитіл, трансплантацію відкладають і продовжують лікування плазмаферезом.

Особливістю європейського підходу до передопераційної десенсибілізації є широке застосування се-

лективних методів видалення антигрупових антитіл за допомогою анти-А- або анти-В-імуносорбційних колонок. Так само, як і в США, перевага віддається введенню ритуксимабу, а не спленектомії. Сироватковий імуноглобулін вводиться внутрішньовенно одноразово в дозі 0,5 г/кг маси тіла. Стокгольмська група під керівництвом Г. Туден вперше в Європі повідомила про успішну серію АВО-несумісних трансплантацій нирки з використанням антиген-специфічної імуноадсорбції і ритуксимабу, без виконання спленектомії [21, 22]. Максимальний термін спостереження в цій групі становив 4 роки. Серйозних ускладнень або побічних ефектів від проведеного лікування не спостерігалось, всі пацієнти мали нормальний рівень сироваткового креатиніну. У жодному разі в посттрансплантаційному періоді не спостерігалось зростання титру антигрупових антитіл.

На даний час в Україні АВО-н трансплантації нирки від родинного донора проводяться рідко і тільки в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова. Однак наведені вище результати та досвід закордонних фахівців, а також відсутність трупного органного донорства свідчать на користь поширення практики таких операцій в нашій країні.

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

**Рецензенти:** *Котенко Олег Геннадійович* — д.м.н., керівник відділу трансплантації та хірургії печінки ДУ «НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМНУ»; *Дудар Ірина Олексіївна* — д.м.н., професор, керівник відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМНУ».

## Список літератури

1. Beimler J., Zeier M. ABO-incompatible transplantation — a safe way to per form renal transplantation? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol. 22. — P. 25-7.
2. Ceppellini R., Bigliani S., Curtoni E. S. [et al.] Experimental allo transplantation in man. II. The role of A 1, A 2, and B antigens. 3. Enhancement by circulating antibody // *Transplant. Proc.* — 1969. — Vol. 1. — P. 390-4.
3. Cook D.J., Graver B., Terasaki P.I. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts // *Transplant. Proc.* — 1987. — Vol. 19. — P. 4549-52.
4. Couch N.P., Wilson R. E., Hager E.B. [et al.] Transplantation of cadaver kidneys: experience with 21 cases // *Surgery.* — 1966. — Vol. 59. — P. 183-8.
5. Dunea G., Nakamoto S., Straffon R. A. [et al.] Renal Homo-transplantation in 24 Patients // *Br. Med. J.* — 1965. — Vol. 1. — P. 7-13.
6. Economidou J., Hughes-Jones N.C., Gardner B. Quantitative measurements concerning A and B antigensites // *Vox. Sang.* — 1967. — Vol. 12. — P. 321-8.
7. Hume D.M., Merrill J.P., Miller B.F. [et al.] Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases // *J. Clin. Invest.* — 1955. — Vol. 34. — P. 327-82.
8. Kimura S., Yurugi K., Segawa H. [et al.] Rapid quantitation of immunoglobulin G antibodies specific for blood group antigens A and B by surface plasmon resonance // *Transfusion.* — 2005. — Vol. 45. — P. 56-62.
9. Krishnan N.S., Fleetwood P., Higgins R.M. [et al.] Application of flow cytometry to monitor antibody levels in ABO incompatible kidney transplantation // *Transplantation.* — 2008. — Vol. 86. — P. 474-7.
10. Lindberg L., Johansson S.M., Liu J. [et al.] Is there a clinical need for a diagnostic test allowing detection of chain type-specific anti-A and anti-B? // *Transfusion.* — 2011. — Vol. 51. — P. 494-503.
11. Murnaghan G.F., Jeremy D., Tracy G.D. [et al.] Successful human cadaveric renal homograft with major blood-group incompatibility // *Lancet.* — 1967. — Vol. 2. — P. 852-4.
12. Murray J.E., Merrill J.P., Dammin G.J. [et al.] Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation // *Surgery.* — 1960. — Vol. 48. — P. 272-84.
13. Rieben R., Buchs J.P., Fluckiger E. [et al.] Antibodies to histo-blood group substances A and B: agglutination titers, Ig class, and IgG subclasses in healthy persons of different age categories // *Transfusion.* — 1991. — Vol. 31. — P. 607-15.
14. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation // *Transfus. Med.* — 2001. — Vol. 11. — P. 325-42.
15. Rydberg L., Breimer M.E., Samuelsson B.E. [et al.] Blood group ABO-incompatible (A2 to O) kidney transplantation in human subjects: a clinical, serologic, and biochemical approach // *Transplant. Proc.* — 1987. — Vol. 19. — P. 4528-37.
16. Slapak M., Naik R.B., Lee H.A. Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility: reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis // *Transplantation.* — 1981. — Vol. 31. — P. 4-7.
17. 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. — Vol. 4. — P. 1315-22.
18. Starzl T.E., Marchioro T.L., Holmes J.H. [et al.] Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities // *Surgery.* — 1964. — Vol. 55. — P. 195-200.
19. Stussi G., Huggel K., Lutz H.U. [et al.] Isotype-specific detection of ABO blood group antibodies using a novel flow cytometric method // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 130. — P. 954-63.
20. Takahashi K., Saito K., Takahara S. [et al.] Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan // *Am. J. Transplant.* — 2004. — Vol. 4. — P. 1089-96.
21. Tyden G., Kumlien G., Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab // *Transplantation.* — 2003. — Vol. 76. — P. 730-1.
22. Tyden G., Kumlien G., Genberg H. [et al.] ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoabsorption and rituximab // *Am. J. Transplant.* — 2005. — Vol. 5. — P. 145-8.
23. Yurugi K., Kimura S., Ashihara E. [et al.] Rapid and accurate measurement of anti-A/B IgG antibody in ABO-unmatched living donor liver transplantation by surface plasmon resonance // *Transfus. Med.* — 2007. — Vol. 17. — P. 97-106.
24. Visetti M., Leigheb G., Scudeller G. [et al.] The importance of subgroups A1-A2 and cross reactions A-B for the survival of skin allografts // *Minerva Dermatol.* — 1967. — Vol. 42. — P. 563-9.

Отримано 25.09.2018,

прийнято до друку 01.10.2018 ■

Головач І.Ю.<sup>1</sup>, Єгудіна Є.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

## Склеродермічна ниркова криза: питання патогенезу, клініка та сучасні підходи до лікування

**Резюме.** Склеродермічна ниркова криза (СНК) є одним із найтяжчих ускладнень у пацієнтів із системою склеродермією (ССД). СНК виникає приблизно в 5–25 % всіх хворих на ССД. Вона характеризується злоякісною гіпертензією та оліго-/ануричною гострою нирковою недостатністю. Близько 10 % випадків СНК можуть з'являтися при нормальному артеріальному тиску — це так звана нормотензивна ниркова криза. Припускається, що етіопатогенез СНК обумовлений пошкодженням нирок, що призводить до ушкодження ендотелію, проліферації інтими та звуження ниркових артеріол, зумовлюючи зниження кровотоку, гіперплазію юстагломерулярного апарату, гіперренінемію та розвиток злоякісної артеріальної гіпертензії. Розвиток СНК у пацієнтів із ССД часто провокується нефротоксичними препаратами або зменшенням внутрішньосудинного об'єму крові. СНК частіше реєструється в перші роки захворювання на ССД та при дифузній її формі. Розвиток СНК частіше відзначається в пацієнтів, які отримують глюкокортикоїди, ризик збільшується відповідно до збільшення дози. Характерними є також такі клінічні ускладнення, як лівошлуночкова серцева недостатність та гіпертонічна енцефалопатія. Тромботична мікроангіопатія виявляється в 43 % випадків СНК. Антитіла до РНК-полімерази III наявні в одній третини хворих, у яких розвинулася СНК. За умов класичного перебігу СНК проведення нефробиопсії не рекомендується. Проте цей метод може допомогти визначити прогноз та підходи до лікування при нетипових формах. Прогноз СНК різко покращився з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючих ферментів. Проте виживаність протягом 5 років у пацієнтів із СНК залишається низькою (65 %). Лікування СНК опирається на агресивний контроль артеріального тиску за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючих ферментів, якщо потрібне поєднання з іншими видами антигіпертензивних препаратів. Доволі часто хворі потребують проведення гемодіалізу, але при контролі артеріального тиску він може бути припинений. Пацієнти, яким потрібен діаліз більше 2 років, мають показання до трансплантації нирок. СНК залишається важливою причиною захворюваності та смертності при ССД. Швидка діагностика та лікування можуть допомогти запобігти несприятливим наслідкам та поліпшити виживаність.

**Ключові слова:** склеродермічна ниркова криза; системна склеродермія; функція нирок; нефробиопсія; діагностика; клінічна картина; лікування; інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; огляд

### Вступ

Системна склеродермія (прогресуючий системний склероз, ССД) — це стадійне поліорганне захворювання з характерними вазоспастичними судинними реакціями за типом синдрому Рейно й облітеруючою судинною патологією з ішемічними

порушеннями, при яких розвиваються специфічні автоімунні розлади, що супроводжуються активацією фіброзоутворення та надлишковим відкладанням колагену в тканинах [1]. Ураження нирок є надважливим та прогнозовизначальним клінічним проявом системного склерозу. Зокрема, склеродер-

мічна ниркова криза (СНК) є критичним клінічним проявом ураження нирок при ССД і переважною причиною смерті в таких пацієнтів. Вживаність пацієнтів із СНК останнім часом значно покращилася [2]. Безсумнівно, рутинне застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) в поєднанні з іншими сучасними методами лікування СНК суттєво модифікували наслідки цього стану, що є одним із найважливіших і яскравих досягнень у терапії ССД. Однак, незважаючи на явне зменшення ранньої смертності в результаті СНК, довгостроковий прогноз для цих пацієнтів виявляється вельми несприятливим через супутні ускладнення й наслідки: ураження життєво важливих органів та органів-мішеней при ССД, прогресування хвороби, необхідність тривалої нирковозамісної терапії. Отже, СНК залишається зламним проявом хвороби, з огляду на це необхідність ранньої діагностики цього стану та призначення своєчасної відповідної терапії залишаються актуальною проблемою ревматології та нефрології на сьогодні.

### Ураження нирок при ССД

Незважаючи на те, що СНК є найтяжчим і частим ускладненням ураження нирок при ССД, маніфестуючи, як правило, злоякісною артеріальною гіпертензією (АГ) і гострим ушкодженням нирок (ГУН), необхідно враховувати й інші ураження нирок, властиві ССД. До них відносять інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит, АНЦА-асоційований нирковий васкуліт [3, 4], хронічну ниркову васкулопатію і нирковий паренхіматозний фіброз [5, 6]. Крім того, у хворих на ССД має місце висока частота мікроскопічної гломерулярної або тубулярної протеїнурії, довгострокове значення яких все ще остаточно не з'ясовано.

### Історичні аспекти ураження нирок при ССД

Швидкопрогресуюча ниркова недостатність при ССД уперше була описана Н. Auspitz у 1863 році [7]. Спочатку існували протиріччя щодо специфіки і патогномонічності цього ускладнення саме для ССД, проте зв'язок було встановлено впродовж наступних 90 років. У 1952 році Н.С. Moore і Н.Л. Sheehan [8] уперше відокремили й описали характерні зміни для істинної склеродермічної нирки. Вчені представили трьох пацієнтів із ССД із гостро виниклою АГ та прогресуючою нирковою недостатністю, які померли за 6–8 тижнів від початку клінічної маніфестації. Гістологічно було виявлено концентричне потовщення внутрішньолобулярних артерій, у поєднанні з перерахованими вище клінічними ознаками даний стан був визначений терміном «склеродермічна ниркова криза». Незважаючи на подібності СНК до інших форм тромботичної мікроангіопатії, що асоціюється з ГУН, існували специфічні особливості СНК, які відображали автоімунні процеси і впливали на тяжкість захворювання і прогноз [9]. До кінця 70-х років минулого століття провідною причиною

смерті хворих на ССД була власне справжня склеродермічна нирка, яка реєструвалася у 12–18 % пацієнтів і практично завжди була фатальним проявом ССД [10].

### Визначення

Гостра склеродермічна нефропатія, або СНК, характеризується вперше виявленою злоякісною АГ і/або швидко прогресуючим олігуричним варіантом ниркової недостатності на тлі встановленого ССД. Не слід думати, що злоякісна гіпертензія без уремії або інших проявів ураження нирок є власне нирковою кризою [11]. Аналогічно, зміни в аналізах сечі і/або помірна уремія в пацієнтів із ССД без АГ також не повинні розглядатися як СНК [11]. Існують деякі відмінності між критеріями, які використовували для визначення СНК у різних дослідженнях. Окрім того, СНК, як відмітний прояв ССД, не знайшла відображення в класифікаційних критеріях ACR/EULAR 2013 щодо ССД, оскільки цей симптомокомплекс не додав чутливості й специфічності діагностиці цього захворювання [12]. З іншого боку, у діагностичні критерії ССД були включені антитіла до РНК-полімерази III, які тісно асоційовані з СНК.

### Епідеміологія

Поширеність СНК варіює, за даними різних джерел, від 25 до 5 % [13, 14]. Для дифузної форми ССД (дССД) частота СНК становить у середньому 14 %, для лімітованої форми набагато менше — приблизно 3 % [15]. Захворюваність на ниркову кризу, мабуть, зменшилася відтоді, як почали застосовуватися ІАПФ, хоча в літературі немає прямих доказів того, що ця група препаратів запобігає СНК. Натомість є дані двох незалежних когортних досліджень, що попереднє використання ІАПФ асоціювалося з гіршим довгостроковим прогнозом і більш високою частотою довготривалого діалізу після СНК [16–18]. Механізм цього факту є незрозумілим, ймовірно, низька доза ІАПФ, що використовується в пацієнтів з АГ, виявилася неадекватною для корекції сплеску реніну при запуску СПК, але водночас замаскувала гострі прояви хвороби, які зазвичай приводять пацієнта до лікаря, перетворюючи таким чином це захворювання на менш оборотний і хронічний процес.

Ниркова криза найчастіше спостерігається в жінок та на ранній стадії ССД: до 75 % випадків СНК маніфестує в терміни від 7,5 міс. до 4 років від дебюту захворювання [11]. Дослідження продемонстрували також, що у афроамериканців СНК розвивається в три рази частіше, аніж у європейців [15].

### Патогенез

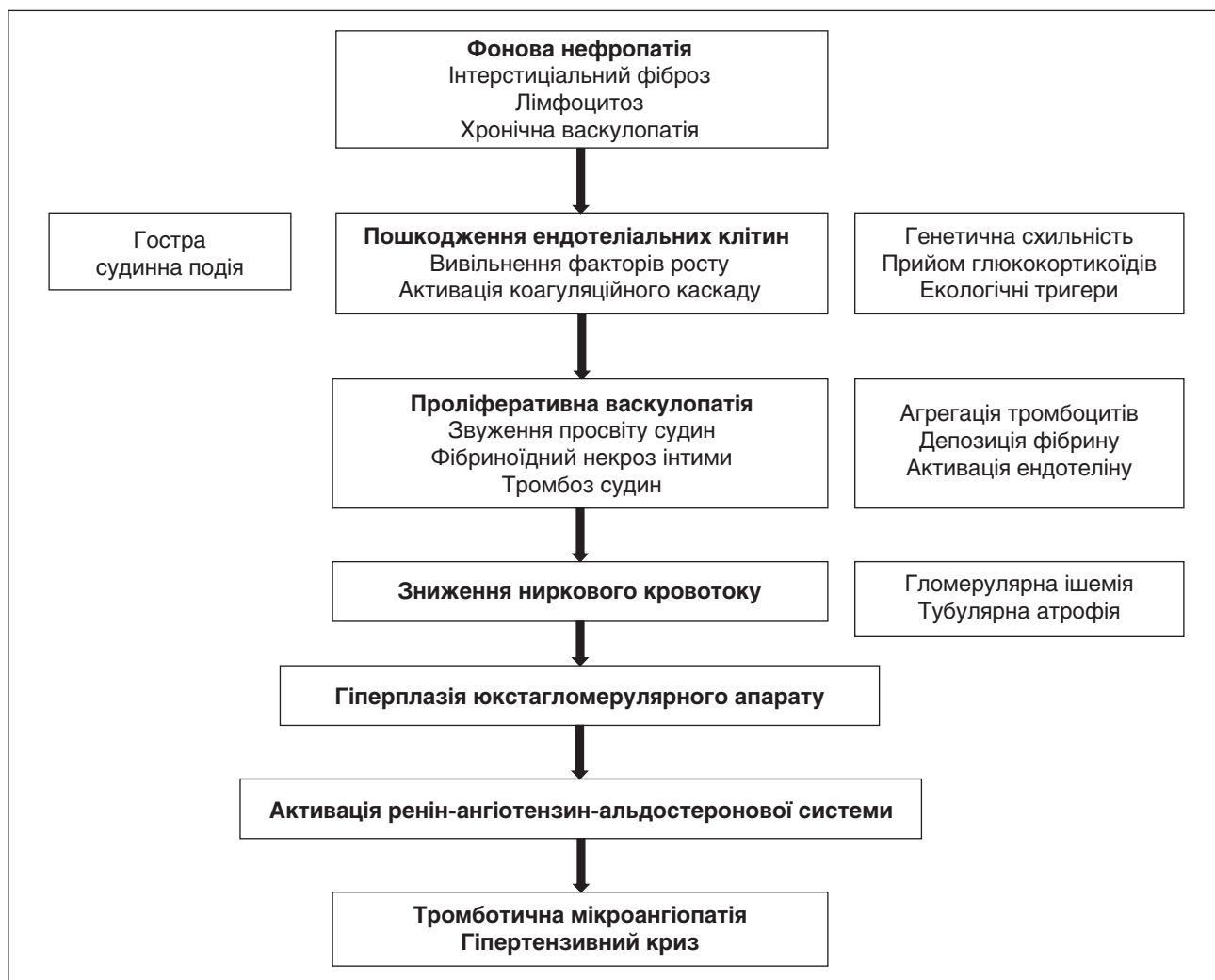
Основними ланками патогенезу ССД є взаємодія вродженої й адаптивної імунних систем, порушений метаболізм сполучної тканини і позаклітинного матриксу, вазопатія мікроциркуляторного русла і порушення артеріального кровотоку в

нирках. Відповідно до теорії V.D. Steen і співавторів [19], у генетично схильних осіб внаслідок розвитку аутоімунних реакцій, васкулопатії і фіброзу виникає специфічне пошкодження органів [20], у тому числі й нирок. При СНК відбуваються пошкодження ендотелію, проліферація інтими та звуження ниркових артеріол, зумовлюючи зниження кровотоку, гіперплазію юкстагломерулярного апарату, гіперренінемію та виникнення АГ [11]. На рис. 1 схематично подано послідовність патогенетичних механізмів, які обумовлюють розвиток СНК.

Тригером розвитку СНК є вазоспазм ниркових судин (нирковий синдром Рейно), що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин, проліферативної васкулопатії переважно дугових й інтралобулярних ниркових артерій із фібриновими тромбами і фібриноїдним некрозом [11]. Надалі відбуваються фіброз і ущільнення екстрацелюлярного матриксу клубочків і каналцевого інтерстицію, мукоїдне набухання інтими судин і концентрична гіпертрофія інтралобулярних артерій за типом «цибулевого

лушпиння» [21]. Адвентиціальний і періадвентиціальний фіброз — ознака хронічної васкулопатії, що спостерігається в пацієнтів із СНК. Цікаво, що на відміну від інших захворювань нирок ступінь інтерстиціального склерозування не має прогностичної цінності, тоді як маркери гострого судинного ушкодження (включаючи фібриноїдний некроз і тромбоз судин) пророкують погані наслідки [21]. Ураження клубочків є вторинним і розвивається внаслідок розладнання внутрішньониркової гемодинаміки зі зростаючою ішемією ниркової тканини.

Кінцевим результатом СНК є ініціація самовідтвореного каскаду гломерулярної гіпоперфузії, активація прозапальних цитокінів і зростання вивільнення реніну з активованого ренін-ангіотензин-альдостеронового циклу за оберненим зв'язком [21]. Гіперпродукція реніну — це один із ключових моментів патогенезу СНК, що зумовлює спазм артеріол ниркових клубочків із подальшим наростанням порушень внутрішньониркової гемодинаміки, які посилюються зростанням



**Рисунок 1. Потенційні патогенетичні механізми склеродермічної ниркової кризи. Гостре пошкодження ендотелію судин ініціює каскад патологічних подій, що призводять до гіпертензивної ниркової кризи з тромботичною мікроангіопатією**

системного артеріального тиску (АТ), додатково негативно впливаючи на гломерулярні капіляри. Водночас гіперренінемія рідко зустрічається перед гострим початком СНК і не може виступати предиктором розвитку СНК.

Окрім пошкодження ендотеліальних клітин і порушення їх бар'єрної функції, в розвиток і прогресування СНК залучена також їх активація з експресією ними маркерів ендотелійзалежної ланки гемостазу і медіаторів фіброгенезу. У пацієнтів із СНК встановлено збільшення рівня вазоконстрикторних молекул (циркулюючого ендотеліну-1 (ЕТ-1) й ангіотензину II), трансформуючого фактора росту і розчинної молекули адгезії (sVCAM) [22]. Маркери пошкодження нирок при СНК суттєво зростають. Крім того, є підтверджені дані щодо підвищення сироваткових рівнів sVCAM-1 та фактора Віллебранда (vWF) як у дебюті СНК, так і на попередніх докризових етапах [22]. Описано також підвищення концентрацій у крові й інших маркерів пошкодження, наприклад таких, як адипокіни. Так, рівень ліпокаліну-2 вірогідно зростає при гострому автоімунному пошкодженні нирок [23], він корелює зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів із ССД. Разом із цим дослідники повідомили про асоціації між сироватковим рівнем ліпокаліну-2 і поширенням ураження шкіри (позитивна кореляція) та систолічним тиском правого шлуночка в суб'єктів із нормальною ШКФ (негативна кореляція). Нарешті, дефіцит транскрипційного фактора Flil1, що бере участь у формуванні васкулопатії при ССД, індукує експресію ліпокаліну-2 на ендотеліальних клітинах [23]. Необхідні подальші дослідження для підтвердження цих результатів, зокрема встановлення значення ліпокаліну-1 як біомаркера для СНК, а також чи відіграє ліпокалін-1 причинну роль у патогенезі ССД.

На рис. 2 схематично зображено послідовність патогістологічних змін та патогенетичних подій, що лежать в основі розвитку СНК.

### **Фактори ризику (предиктори) розвитку СНК**

Характеристики типового пацієнта із СНК добре описані в класичній літературі. Багато з цих ознак або лабораторних показників можуть бути ідентифіковані до розвитку самого невідкладного стану, саме тому необхідна ретельна базова оцінка всіх випадків ССД для вірогідної оцінки ризику розвитку ГУН. ДССД розглядається як один з основних факторів ризику СНК. У групі пацієнтів із дССД у 20–25 % розвивався СНК, що становить 75–80 % усіх випадків СНК [25]. Набагато менше пацієнтів із лімітованою формою склеродермії (CREST-синдромом) мають ризик розвитку СНК. Ще менше випадків ниркової кризи задокументовано в пацієнтів із лімітованою склеродермією і високими титрами антицентромірних антитіл [19]. Таким чином, переважна більшість випадків СНК (75–80 %) припадає на пацієнтів із дифузним ураженням шкіри, крім того,

слід підкреслити, що швидке прогресування потовщення шкіри пов'язано з більш високою ймовірністю розвитку СНК [19].

Однак слід бути вкрай обережними, оскільки СНК може зустрічатися в пацієнтів і з незначно вираженим утягненням шкіри, але у яких згодом розвивається типова дССД, хоча під час діагнозу ниркової кризи вони мали мінімальні зміни шкіри або навіть відсутність дермопатії. Отже, стратифікація пацієнтів, у яких у подальшому, ймовірно, розгорнеться дССД, є вкрай важливою, тому що в таких пацієнтів діагноз СНК зазвичай встановлюється на підставі результатів посмертної біопсії нирок [24]. Існує кілька характерних ознак, які допомагають ідентифікувати таких пацієнтів: це пацієнти, які майже завжди мають короткий анамнез захворювання, часто менше 1 року, поліартрит/поліартралгія, подушкоподібний щільний набряк переважно проксимальних відділів кистей і стоп (puffy fingers), тунельний синдром зап'ястного каналу [26, 27]. Хоча феномен Рейно в кінцевому підсумку майже повсюдно виявляється при склеродермії, його відсутність при ранній дССД не є чимось незвичайним [28]. Наявність шуму тертя (крепітації) сухожилів, що визначається пальпаторно під час руху ліктьових, променевоzap'ясткових, колінних або гомілковостопних суглобів, у 65 % пацієнтів є надзвичайно корисною і прогнозоважливою ознакою дССД ще до розвитку дифузного шкірного ураження; менше 5 % пацієнтів із лімітованою формою склеродермії мають цю ознаку [29]. Цей симптом пов'язаний із відкладенням фібринозних депозитів на поверхні сухожилівних півів і фасцій і нерідко передуює змінам шкіри. Ураження сухожилків нерідко призводить до формування згинальних контрактур. У проспективному дослідженні EUSTAR, яке включало 1301 пацієнта із ССД із тривалістю захворювання  $\leq 3$  роки, підтверджено, що шум тертя сухожилків (HR 2,33, 95% CI 1,03–6,19) є незалежним предиктором розвитку СНК [30].

Автоантитіла можуть бути корисними для оцінки прогнозу СНК. Антинуклеарні антитіла (ANA) спостерігаються в 95 % пацієнтів зі склеродермією, тому їх виявлення в периферичній крові в пацієнтів зі злоякісною гіпертензією може бути важливою ознакою. Антитіла до РНК-полімерази III — це власне склеродермічне специфічне антитіло, що визначається виключно при дССД; у понад 50 % пацієнтів із цим імунологічним показником розвивається СНК [31]. Цікаво відзначити недавній звіт The Royal Free когортного дослідження, в якому порівнювали частоту виявлення антитіл до РНК-полімерази III при СНК [32]: з 150 клінічних випадків із підтвердженим діагнозом СНК 61 (41 %) пацієнт був позитивним за даним імунологічним показником, ці пацієнти з більшою ймовірністю потребували діалізу (51 проти 29 %,  $p = 0,07$ ) та водночас мали кращу виживаність ( $p = 0,003$ ). З огляду на ці дані антитіла до РНК-полімерази III можна

використовувати як надійний предиктор розвитку СНК. Навпаки, тільки в 10 % пацієнтів з антитілами до топоізомерази I, які також пов'язані з дифузним захворюванням шкіри, розвивається ниркова криза [20]. Антицентромерні антитіла, які спостерігаються при класичній лімітованій формі склеродермії (або CREST-синдромі), так само рідко асоціюються з нирковою кризою [33].

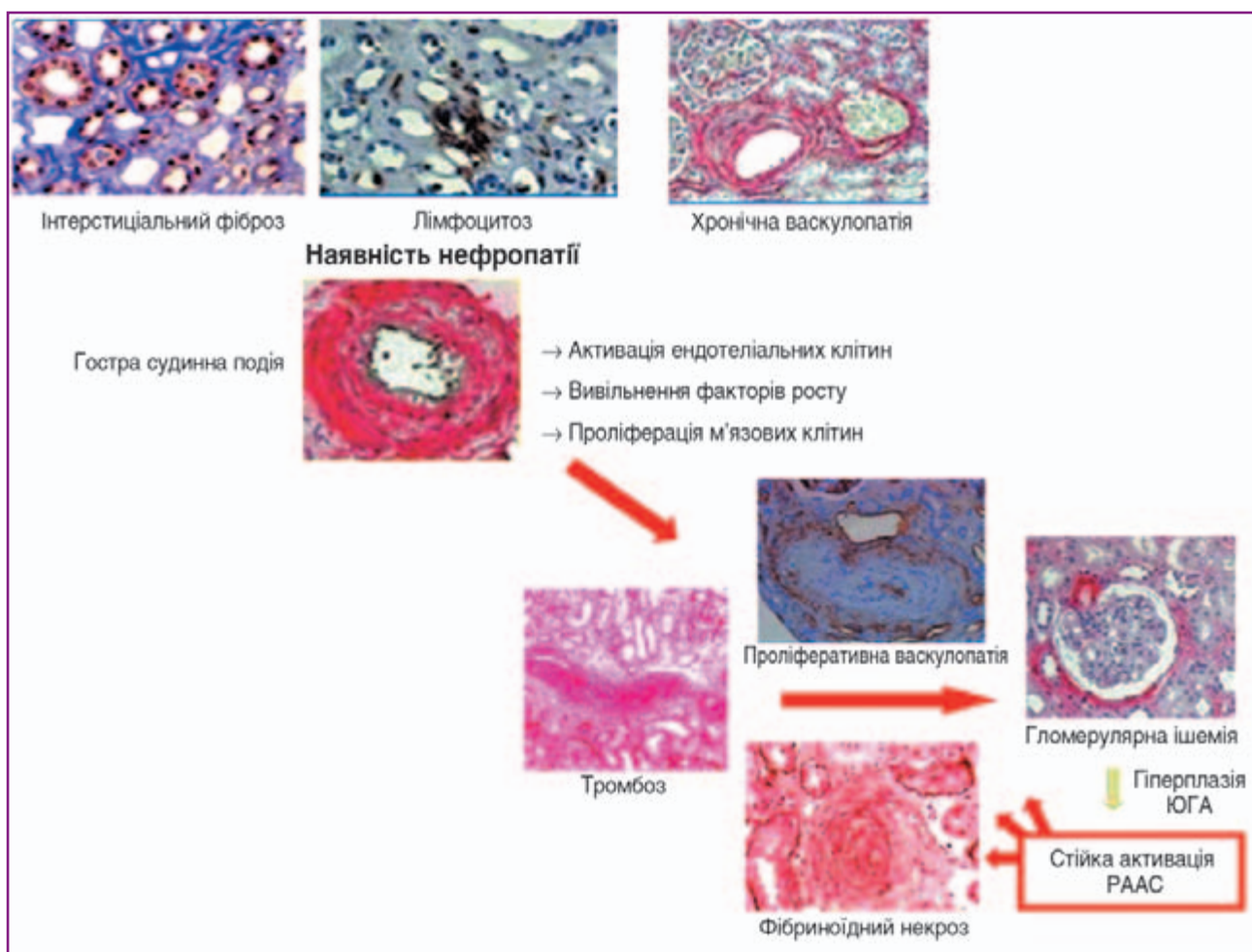
Пацієнтам із ранньою дССД рекомендується регулярно контролювати кров'яний тиск і відразу ж повідомляти своїх лікарів, коли АТ має тенденцію до зростання, тому що в більшості пацієнтів (до 75 %) із дифузною формою системного склерозу СНК розвивається в термін від 7,5 місяця до 4 років [11].

Гіпертензія в анамнезі зазвичай не властива СНК, більш типовою ознакою є вперше виявлена гостра значна АГ — раптове незвичне різке неконтрольоване підвищення (наростання в динаміці) АТ. З огляду на дані клінічних спостережень нормальний кров'яний тиск було зареєстровано протягом 24 годин до початку СНК, крім того, виявлено, що патологія в загальному аналізі сечі та підвищений рівень креатиніну сироватки крові так само не є предикторами розвитку СНК [25].

Деякі позаниркові ураження можуть передувати СНК — це безсимптомний перикардіальний випіт, застійна серцева недостатність та/або аритмія [19]. Анемія — незвичний і нечастий прояв склеродермії, але вона також може бути ранньою ознакою ниркової кризи, особливо за наявності гемолізу і тромбоцитопенії [34].

У багатьох дослідженнях підтверджено, що раннє використання високих доз глюкокортикоїдів (ГК) (> 15 мг/добу в еквіваленті преднізолону) часто передуює розвитку СНК [35, 36]. У дослідженні «випадок — контроль» було виявлено, що ниркова криза розвивалася в три рази частіше протягом наступних 6 місяців у пацієнтів із ССД, які отримували ГК (преднізолон) у дозі > 15 мг/добу. Також є дані про розвиток СНК на тлі прийому циклоспорину [20].

Деякі з найбільш надійних предикторів розвитку, що перераховані вище, знайшли своє підтвердження в недавньому міжнародному дослідженні International Scleroderma Renal Crisis Survey [18]: середня тривалість захворювання від початку перших симптомів ССД до діагнозу СНК становила 1,5 року, у 75 % пацієнтів діагностовано дССД, майже в половині були виявлені антитіла, асоційовані



**Рисунок 2. Патогістологічна модель подій розвитку СНК (за [24], адаптовано нами зі змінами)**  
**Примітки: ЮГА — юстагломерулярний апарат, РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система.**

з дифузним ураженням шкіри (ANA, анти-РНК-полімераза III). Крім того, в цьому дослідженні встановлена асоціація між прийомом ГК і ризиком смерті від СНК: так, кожний міліграм преднізолону збільшував ризик смерті на 4 % [18].

Учені зіткнулися зі складністю виявлення специфічних клінічних і серологічних детермінант цього важкого клінічного стану, так були зроблені спроби визначення генетичної схильності до виникнення СНК. Повідомлялося про асоціацію між СНК і різними гаплотипами МНС класу I, а саме HLA-DRB1\*0407 і HLA-DRB1\*1304 [37]. Був виявлений предикторний взаємозв'язок рівня комплекменту і таких генів, як ERHA5, GRIA3, HECW2 і CTNND2 [38].

Як можливий маркер ризику розвитку СНК розглядається збільшення рівня sCD147 — позаклітинного інгібітора матричної металопротеїнази. У дослідженні К. Yanaba і співавторів зазначено, що в пацієнтів із підвищеним рівнем sCD147 (ELISA) частіше розвивався СНК, ніж у пацієнтів із нормальним рівнем (13 і 0 % відповідно;  $p < 0,05$ ) [39].

У табл. 1 підсумовані предиктори розвитку СНК.

### Діагностичні критерії СНК

Для діагностики СНК на сьогодні не існує золотого стандарту. Були запропоновані критерії, що подані нижче: обов'язкова наявність двох критеріїв злоякісної (гіперренінової) АГ і швидко прогресуючої ниркової недостатності, а також наявність як мінімум одного клініко-інструментального критерію з третьої групи [12, 40].

#### Клінічні критерії склеродермічної ниркової кризи

1. Уперше виявлена артеріальна гіпертензія, АТ  $\geq 150/85^1$ , отриманий щонайменше двічі протягом 24-годинного періоду або збільшення САТ  $\geq 30$  мм рт.ст. і/або ДАТ  $\geq 20$  мм рт.ст. від звичайних цифр.

2. Зниження функції нирок: зменшення ШКФ на не менше ніж 10 %, або ШКФ нижче 90 мл/хв/

1,73 м<sup>2</sup>, або збільшення рівня креатиніну сироватки на 50 %, або більше відносно базального рівня, або 120 % чи вище від верхньої межі норми для даної лабораторії.

3. І будь-яка з нижче перерахованих ознак:

— ретинопатія, типова для гострого гіпертонічного кризу;

— уперше виявлені (за винятком інших причин):

а) протеїнурія 2+ або  $> 500$  мг/добу і більше;

б) гематурія 2+ і більше або  $> 10$  клітин у полі зору;

в) тромбоцитопенія  $< 100 \cdot 10^9/л$ ;

г) гемолітична анемія (у тому числі виявлення фрагментів еритроцитів, шистоцитів або ретикулоцитоз);

— гіпертензивна енцефалопатія;

— гострий набряк легень;

— олігурія або анурія;

— біопсія нирок із типовими особливостями, включаючи потовщення інтими внутрішньониркових артерій й артеріол із клітинної проліферацією («цибулинне лушпиння»), фібриноїдний некроз і зморщування гломерул.

**Примітки:** <sup>1</sup> — цей рівень АТ визначено Нью-Йоркською асоціацією кардіологів як виражена гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

Основною діагностичною перевагою біопсії нирок у разі СНК є виключення інших патологій, оцінка довгострокової перспективи й уявлення про подальший прогноз. Однак біопсія може бути проведена тільки за умови стабільного стану пацієнта з контрольованим АТ і нормальним рівнем тромбоцитів. Біопсія нирок необхідна при сумнівах із приводу остаточного діагнозу, якщо є будь-яка невизначеність щодо діагнозу, нетиповий перебіг, виключення іншої етіології ураження нирок, особливо гломерулонефриту. Біопсія нирок також може дати

Таблиця 1. Предиктори розвитку склеродермічної ниркової кризи

Прогнознегативні	Прогнозnezалежні
Тривалість захворювання $< 4$ роки Дифузне ураження шкіри Швидке прогресування потовщення шкіри Антитіла до РНК-полімерази III Поява гемолітичної анемії Контрактури великих суглобів Кардіоваскулярні події: — перикардіальний випіт — застійна серцева недостатність — аритмії Прийом високих доз кортикостероїдів (більше 15 мг/добу в еквіваленті преднізолону протягом 6 попередніх місяців) Носійство HLA-DRB1*0407 і DRB1*1304	Попередні епізоди підвищення рівня артеріального тиску Зміни в аналізі сечі Стабільний, злегка підвищений рівень креатиніну сироватки крові Антитопоізомеразні або антицентромерні антитіла Патологічні аномалії ниркових судин

цінну прогностичну інформацію щодо подальшого перебігу ураження нирок при ССД.

Близько 10 % випадків СНК можуть з'являтися при нормальному АТ [41]. Повідомляється, що саме такі випадки нормотензивного СНК мають особливо поганий прогноз [41]. Згідно з діагностичними критеріями треба звернути увагу, що в першій групі є не тільки фіксоване збільшення АТ вище 150/90 мм рт.ст., але й збільшення САТ на 30 мм рт.ст. та/або ДАТ на 20 мм рт.ст. від звичайних цифр для кожного конкретного пацієнта, тобто в останньому випадку може мати місце нормотензивний варіант СНК.

### Клінічна картина

Пацієнти можуть скаржитися на сильний головний біль, порушення зору або інші симптоми гіпертензивної енцефалопатії, пов'язані з різким підвищенням АТ. Так само характерна велика кількість неспецифічних симптомів: підвищена втома, втомленість, задишка або загальне нездужання. Пацієнтів із ССД та високим ризиком розвитку СНК згідно з наявністю факторів ризику (прогнознегативних чинників) необхідно навчити пильно відстежувати ці симптоми і самостійно контролювати рівні власного АТ.

Більшість пацієнтів мають значне й раптове підвищення цифр АТ як маніфестний прояв СНК. 90 % пацієнтів мають рівні АТ понад 150/90 мм рт.ст., а в 30 % відмічене підвищення рівня діастолічного АТ понад 120 мм рт.ст. До 10 % клінічних випадків СНК супроводжуються нормальним АТ, хоча нормальне значення АТ має бути інтерпретовано в кожному конкретному випадку, як вже зазначалося вище [41]. Таким чином, будь-яка раптова й неочікувана зміна АТ у бік збільшення повинна насторожити лікаря і пацієнта, спонукати до подальшого спостереження й моніторингу. Для діагностики нормотензивної ниркової кризи необхідна наявність інших ознак, насамперед швидкопрогресуючої незрозумілої азотемії і/або гемолітичної анемії з тромбоцитопенією. У нещодавно опублікованому Міжнародному дослідженні із СНК (International Scleroderma Renal Crisis Survey) наведено 75 клінічних випадків: 70 пацієнтів мали гіпертензивну форму СНК, 5 — нормотензивну, хоча в жодному останньому випадку не було проведено нефробиопсії [18]. Слід зазначити, що за відсутності біопсії нирок діагноз нормотензивної СНК є сумнівним. Усі пацієнти з діагнозом «гіпертензивна СНК» відповідали набору критеріїв, поданих вище, тоді як тільки два з п'яти хворих із нормотензивною СНК мали достатню кількість ознак для встановлення діагнозу СНК. Парадоксально, але, згідно з багатьма дослідженнями, більш високий систолічний або діастолічний АТ пов'язані з кращим довгостроковим прогнозом і наслідками при СНК [21].

Таким чином, хоча діагностика гіпертонічної СНК на сьогодні достатньо обґрунтована, необхідні

подальші дослідження для діагностики нормотензивного варіанта СНК і, зокрема, для визначення необхідності біопсії нирок і/або інших серологічних і генетичних біомаркерів. Питання специфічності також є важливим, оскільки інші форми тромботичної мікроангіопатії можуть мати різочу подібність до СНК, і тому наявність ознак ССД є критичним аспектом діагностики. З огляду на неспецифічність використовуваних критеріїв можливо припустити, що під діагнозом СНК, а особливо нормотензивного СНК, у пацієнтів із ССД можуть ховатися інші варіанти ураження нирок. А високий рівень смертності таких пацієнтів обумовлений труднощами встановлення діагнозу і, як наслідок, помилковими підходами до терапії.

У табл. 2 подана диференціальна діагностика гострих уражень нирок при ССД.

Одним із характерних клінічних проявів, що іноді супроводжують СНК, є легенева кровотеча — рідкісний загрозливий життю стан [45]. Безумовно, дана патологія ускладнює діагностику та є поганою прогностичною ознакою.

Достатньо часто в пацієнтів із СНК можна виявити клінічні ознаки застійної серцевої недостатності (задишка, пароксизмальна нічна задишка або навіть набряк легень), серйозні шлуночкові аритмії (навіть зупинка серця) і/або масивний перикардіальний випіт, розвиток гострого кардіоренального синдрому (1, 3 або 5-го типу) [43, 46, 47]. Безумовно, це зумовлено насамперед стресовим впливом високого АТ на міокард, ефектами гіперреніемії і перевантаженням об'ємом внаслідок олігуричної стадії ниркової недостатності, але робить свій внесок у цей стан і залучення до патологічного процесу міокарда, властивого для ССД. Описано асоціацію СНК із дифузним геморагічним альвеолітом, тромботичною мікроангіопатією і тромбоцитопенічною пурпурою [48, 49]. На відміну від тромбоцитопенічної пурпури для тромботичної мікроангіопатії, асоційованої із ССД, не характерна наявність вираженого дефіциту ферменту металопротеїнази ADAMTS 13 [50], а формування тромбів відбувається не в капілярах клубочків, а в малих ниркових судинах [51].

### Лабораторні феномени

Лабораторне підтвердження ГУН при СНК є основним напрямком початкової діагностики. Як правило, у загальному аналізі сечі можна виявити протеїнурію і мікрогематурію. Протеїнурія є незначною або помірною (зазвичай < 2 г/добу), при мікроскопії сечі кількість еритроцитів становить 5–100 у полі зору, можуть зустрічатися поодинокі гранулоцитарні циліндри [44]. Креатинін сироватки зазвичай становить не менше 150 % від початкового значення. Перераховані вище ознаки є 1-ю стадією ГУН згідно з міжнародними консенсусними рекомендаціями щодо ведення пацієнта з ГУН [43]. Знову ж таки нормальна функція нирок повинна

інтерпретуватися з обережністю, оскільки значення креатиніну може досягти відносного збільшення на 150 %, не піднімаючись вище нормального абсолютного діапазону.

Рівень креатиніну швидко збільшується в перші кілька днів від початку ниркової кризи, як правило, продовжує збільшуватися навіть після адекватного контролю АТ та становить 0,5–1,0 мг/дл креатиніну в день. Часто виникає питання, чи впливають безпосередньо ІАПФ на це збільшення, однак не було пацієнтів, у яких зменшився б рівень креатиніну в сироватці після припинення прийому ІАПФ [46]. На жаль, у клінічній практиці існують ситуації, коли рівень креатиніну продовжує зростати, у пацієнта прогресує ниркова недостатність, незважаючи на адекватний контроль АТ за допомогою ІАПФ. Слід пам'ятати, що призначення ГК, імунодепресантів, проведення плазмаферезу не впливають на прогноз і виживаність при СНК.

Мікроангіопатична гемолітична анемія, що характеризується нормохромними, фрагментованими еритроцитами, ретикулоцитозом і тромбоцитопенією, зустрічається майже в половині пацієнтів із СНК. Кількість тромбоцитів рідко буває нижче за 20 000/мм<sup>3</sup>, і нормалізація рівня цих клітинних елементів є першою ознакою адекватної відповіді на терапію, навіть незважаючи на те, що триває зростання рівня креатиніну в сироватці крові. Тромбоцитопенія при СНК зазвичай малосимптомна, а ось анемія може сприяти розвитку серцевої недостатності. В опублікованих дослідженнях вказується, що частота тромбоцитопенії й анемії є приблизно однаковою в пацієнтів із СНК і становить 50 і 52 % відповідно [21]. Завжди слід упевнитися

в наявності гемолізу в пацієнтів із СНК, доказом тому є зниження рівня гаптоглобіну в сироватці, підвищення концентрації лактатдегідрогенази та білірубину за рахунок непрямой фракції. Оскільки залишаються певні діагностичні невизначеності в цій галузі, то, якщо в пацієнта із ССД підозрюється ТТП або гемолітикоуремічний синдром, рекомендується використовувати ІАПФ у поєднанні з плазмаферезом.

### Лікування

Найважливішим аспектом менеджменту пацієнтів із нирковою кризою є рання діагностика цього стану. Надзвичайно важливими є виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку даного ускладнення, забезпечення навчання цих пацієнтів регулярного самостійного моніторингу АТ щонайменше 2 рази на день і при появі гострих симптомів — головного болю, задишки, запаморочення або синкопе в поєднанні з високим АТ — негайне звернення до лікаря. Також повинна бути регулярна оцінка аналізів сечі і біохімічних показників, що оцінюють функцію нирок. Це особливо важливо при тривалості анамнезу дССД менше 4 років. Якщо пацієнт із ССД спостерігається сімейним лікарем, при виникненні маніфестної АГ або інших відповідних симптомів, аномалії аналізу сечі або ниркової недостатності важливо негайно проконсультувати пацієнта в ревматолога і/або нефролога. Таким чином, можна своєчасно запідозрити СНК і вчасно розпочати лікування.

У разі встановлення діагнозу СНК пацієнт повинен бути негайно госпіталізований. Відповідно до сучасних рекомендацій [52] АГ при СНК повин-

**Таблиця 2. Диференціальна діагностика гострих уражень нирок при системній склеродермії (адаптовано нами за [42–44])**

	Склеродермічна ниркова криза	ANCA-асоційоване ураження нирок	Тромбоцитопенічна пурпура
АГ	++++/-	+/-	+
Петехіальний висип	-	+/-	++++
Мікроангіопатична гемолітична анемія	+	-	++
Неврологічна симптоматика	+++	+++	+
Легенево-серцева недостатність	++	+++	+
Тромбоцитопенія	+	+	+++
Мультимери фактора фон Віллебранда	-	-	+++
Зниження ADAMTS 13	-	-	++
Біопсія нирок	Проліферація, тромбоз і некроз інтралобулярних і дугових ниркових артерій; колапс клубочків	Екстракапілярний гломерулонефрит із напівмісяцями, при ІГХ — світіння ANCA	Внутрішньоклубочкові тромби; ІГХ — депозити фібрину в капілярах артеріол і клубочків
Лікування	ІАПФ, простаноїди, антагоністи ET	Високі дози ГК, циклофосфамід	Плазмообмін, ГК 1 мг/кг або пульс-терапія, внутрішньовенно людський імуноглобулін

на коригуватися призначенням ІАПФ або збільшенням їх дози при попередньому прийомі. ІАПФ короткого дії краще використовувати при гемодинамічно нестабільних ситуаціях. Зниження цифр АТ є стрижневою метою в терапії СНК, проте для цього може знадобитися кілька днів, протягом яких необхідно збільшити дози ІАПФ до максимальних, можливо подвоювати кожні 24 години. Необхідний також ретельний моніторинг пацієнта з щоденними оцінками загального аналізу крові і функції нирок. Потрібно пам'ятати, що функція нирок може прогресивно погіршуватися впродовж перших кількох діб, незважаючи на розпочате лікування. Це ключовий момент, оскільки доктор може необгрунтовано скасувати або зменшити дозу ІАПФ, міркуючи про їх неефективність або побічні ефекти, але цього не треба робити.

При збереженні високої АГ на тлі максимальної дози ІАПФ до лікування додають блокатори кальцієвих каналів, альфа-блокатори (доксозазин), моксонідин, нітропрусид і клонідин. Метою лікування СНК є досягнення нормального АТ. Блокатори рецепторів ангіотензину при ізольованому прийомі є менш ефективними, ніж ІАПФ для лікування СНК що, ймовірно, пов'язано з відсутністю брадикінін-потенційного ефекту [53]. Бета-блокатори протипоказані при СНК через вплив на периферичний кровообіг. Зазвичай для лікування АГ при СНК немає необхідності в парентеральних антигіпертензивних засобах, хоча інфузія нітратів може бути необхідна при виникненні гострої лівошлуночкової недостатності і набряку легень на тлі СНК.

Останнім часом з'явилися дані про використання антагоністів ендотелінових рецепторів (бозентану та ситаксентану) при СНК [54], що є обгрунтованим підходом, зважаючи на високі рівні циркулюючого ендотеліну-1 (ЕТ-1), а також підвищену експресію рецепторів і лігандів ендотеліну [55].

Було проведено одне відкрите дослідження бозентану, доданого до стандартного лікування при СНК, де виявлена його значна ефективність [54]. Подібність патогенезу СНК і прекапілярної легеневої артеріальної гіпертензії дозволяє припустити необхідність і дієвість застосування антагоністів рецепторів ендотеліну в лікуванні як гострого стану при СНК, так і у післякризовому періоді для відновлення судин.

Додатково рекомендується використовувати при СНК ілопрост — стабільний аналог простагліцину, що має вазодилатуючі й антиагрегантні властивості. При довінному використанні ілопрост збільшує нирковий плазмотік, розширюючи приносну та виносну артеріоли [56].

За потреби замісної ниркової терапії методами вибору є гемодіаліз або гемодіаліз. Результати останніх досліджень показують, що гемодіаліз потрібний половині пацієнтів із СНК або через перевантаження об'ємом внаслідок зниження ниркової функції або для контролю АТ при резистентній АГ

[57]. За оптимальної терапії діаліз можливо перервати в 16–55 % хворих на СНК. Іноді при повільно прогресуючих варіантах СНК можна скористатися перитонеальним діалізом як ініціальною терапією. Водночас при несприятливих варіантах перебігу СНК єдиним варіантом лікування може бути трансплантація нирки [58]. У зв'язку з існуючою можливістю відновлення ниркової функції операцію слід проводити не раніше ніж через 18–24 місяців після розвитку СНК. Проте частота повторного розвитку СНК у нирковому трансплантаті сягає 20–50 % [59].

Різні біологічні агенти, включаючи інгібітори TGF- $\alpha$ , анти-CD20 (ритуксимаб), моноклональні антитіла до інтерлейкіну-6 (IL-6), екулізумаб й інгібітори тирозинкінази, проходять дослідження для оцінки ефективності і безпечності при СПК [60].

Плазмаферез на сьогодні не розглядається як метод вибору при СНК, оскільки ефективність даного методу лікування при СНК є вкрай низькою. Однак плазмаферез є провідним методом лікування при деяких асоційованих станах, як, наприклад, ТТП, тяжка мікроангіопатична гемолітична анемія і коагулопатія споживання [61].

Лікування ускладнень СНК у вигляді ураження життєво важливих органів, таких як набряк легень, гіпертензивна енцефалопатія, повинні проходити відповідно до чинних стандартів і рекомендацій для лікування цих станів. На рис. 3 наведений узагальнений алгоритм ведення хворих із СНК.

### Профілактика

Навчання пацієнтів разом зі стратифікацією ризику і пильним моніторингом АТ, аналізів сечі і рівнів креатиніну має вирішальне значення в профілактиці СНК. Немає жодних доказів того, що ІАПФ мають профілактичний ефект. Нещодавні результати британського та французького когортного дослідження вказують на гірший довгостроковий прогноз у вигляді необхідності діалізу в пацієнтів, які приймали ІАПФ або БРА під час діагностики СНК [18, 34]. Велике контрольоване дослідження ІАПФ квінаприлу продемонструвало, що останній не справляв профілактичного ефекту щодо судинних ускладнень при ССД [62]. Однак у це дослідження були включені тільки пацієнти з лімітованою формою ССД або феноменом Рейно, тобто обидві групи належали до когорти з низьким ризиком виникнення СНК. Таким чином, на сьогодні питання про профілактичну роль ІАПФ для СНК залишається невирішеним.

### Прогноз

Завдяки широкій доступності ІАПФ виживаність при СНК значно покращилася і становить 10 % протягом першого року і 60 % протягом наступних 5 років [38]. 35–45 % пацієнтів із нирковою кризою не вимагають діалізу. Рівень креатиніну повільно нормалізується або знижується, отже, у пацієнтів рідко

розвивається хронічна ниркова недостатність у разі, якщо АТ контролюється достатньою мірою [63]. Використання ІАПФ повинно бути достатньо тривалим.

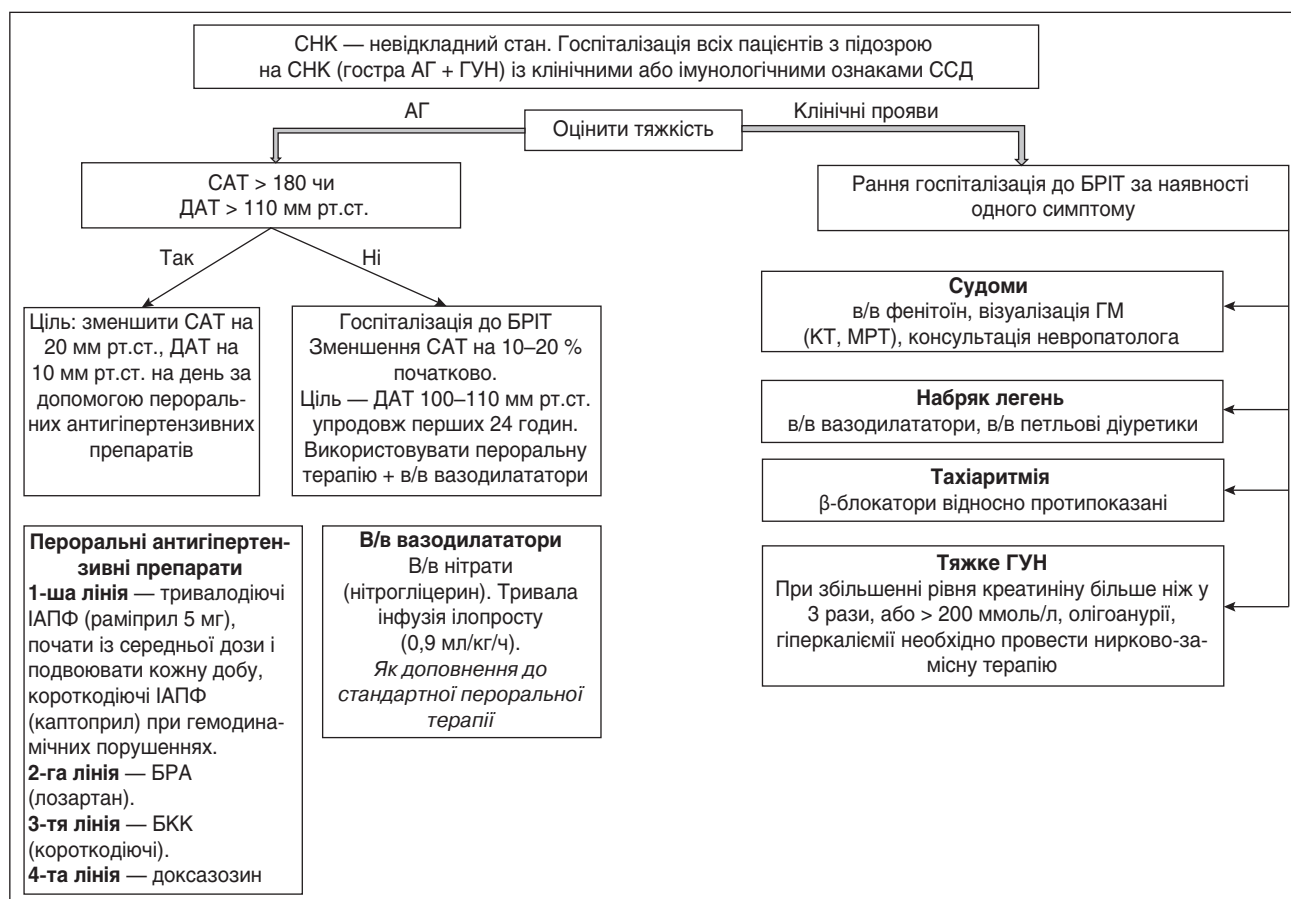
Більше половини пацієнтів, які спочатку потребували діалізу, припиняють його за 3–18 місяців. Більшість пацієнтів після припинення діалізу мають достатню функцію нирок, що не погіршується ще до тих пір, поки контролюється АТ.

Спонтанне відновлення ниркової функції у хворих на системний склероз зустрічалось значно частіше, ніж при інших нефропатіях (10 і 1 %;  $p < 0,001$  відповідно) [64]. Згідно з даними національного реєстру Австралії і Нової Зеландії ANZDATA [63], середня виживаність у хворих із термінальною хронічною нирковою недостатністю на тлі системного склерозу виявилася значно нижчою, ніж у пацієнтів з іншими причинами хронічної ниркової недостатності (2,43 і 6,02 року відповідно), а середній час відновлення ниркової функції після СНК становив 1 рік; у подальшому ймовірність знижується і наближається до нуля через три роки проведення нирково-замісної терапії [63]. До поганих прогностичних факторів щодо наслідків СНК належить збільшення

рівня N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NP-proBNP) більше 360 пг/мл ( $p = 0,019$ ), а зростання рівня NP-proBNP більше 1494 пг/мл високо корелює з неминучістю проведення гемодіалізу ( $OR = 70$ ;  $p < 0,005$ ) [65]. Про несприятливий прогноз СНК свідчить виникнення аритмії, міокардиту або перикардиту [25] у період розвитку ниркової кризи та післякризовий період.

Незважаючи на значне збільшення виживаності пацієнтів із СНК із початком ери ІАПФ, гостра склеродермічна нефропатія є високофатальним проявом ССД. Пацієнти цієї групи вимагають ретельного лікарського контролю, починаючи від виділення груп ризику, своєчасного і правильного встановлення діагнозу, проведення інтенсивної терапії з тісною міждисциплінарною взаємодією разом із проведенням нирково-замісної терапії і трансплантації нирки.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, при цьому автори не отримували від окремих осіб й організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів та інших форм винагород.



**Рисунок 3.** Алгоритм ведення хворих на СНК

**Примітки:** СНК — склеродермічний нирковий криз; АГ — артеріальна гіпертензія; ГУН — гостре ураження нирок; ССД — системна склеродермія; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; БРІТ — блок реанімаційної та інтенсивної терапії; ІАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; в/в — внутрішньовенно; ГМ — головний мозок; КТ — комп'ютерна томографія; МРТ — магнітно-резонансна томографія.

**Інформація про внесок кожного учасника:** І.Ю. Головач — концепція і дизайн роботи, огляд літератури з проблеми, корекція тексту; Є.Д. Євудіна — огляд літератури з проблеми, написання тексту, підготовка статті до друку.

**Рецензенти:** проф. О.В. Сіняченко, проф. А.А. Ханюков.

## Список літератури

1. Desbois A.C. Systemic sclerosis: an update in 2016 / A.C. Desbois, P. Cacoub // *Autoimmun. Rev.* — 2016. — Vol. 15. — P. 417-426.
2. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls / Guillevin L., Bézézné A., Seror R. et al. // *Rheumatology (Oxford)*. — 2012. — Vol. 51, № 3. — P. 460-7.
3. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К., 2004. — 156 с.
4. ANCA-related crescentic glomerulonephritis in systemic sclerosis: revisiting the “normotensive scleroderma renal crisis” / L. Arnaud, A. Huart, E. Plaisier et al. // *Clin. Nephrol.* — 2007. — Vol. 68, № 3. — P. 165-70.
5. Нейко Є.М., Яцишин Р.І. Патологія нирок при системній склеродермії // *Галицький лікарський вісник*. — 2001. — № 3. — С. 77-79.
6. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma / V.D. Steen, A. Syzd, J.P. Johnson et al. // *J. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 32, № 4. — P. 649-55.
7. Auspitz H. Ein beiß zur lehre vom haute-sklerem der erwachsenen / H. Auspitz // *Wrin. Med. Wschr.* — 1863. — Vol. 13. — P. 739-55.
8. Moore H.C. The kidney of scleroderma / H.C. Moore, H.L. Sheehan // *The Lancet*. — 1952. — 259.6698. — Vol. 12, № 1. — P. 68-70.
9. Scleroderma renal crisis or thrombotic thrombocytopenic purpura: seeing through the masquerade / E. Keeler, G. Fioravanti, B. Samuel, S. Longo // *Lab. Med.* — 2015. — Vol. 46, № 2. — P. 39-44.
10. Steen V.D., Medsger T.A. Change in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002 // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66, № 7—P. 940-944.
11. Shanmugam V.K. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management / V.K. Shanmugam, V.D. Steen // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 24, № 6. — P. 669-676.
12. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative / F. van den Hoogen, D. Khanna, J. Fransen et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72, № 11. — P. 1747-55.
13. Steen V.D. Assessment of kidney involvement / V.D. Steen, M.D. Mayes, P.A. Merkel // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 21, № 3. — P. 29-31.
14. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls / L. Guillevin, A. Bézézné, R. Seror et al. // *Rheumatology (Oxford)*. — 2012. — Vol. 51, № 3. — P. 460-7.
15. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis / S.I. Nihtyanova, B.E. Schreiber, V.H. Ong et al. // *Arthritis Rheumatol.* — 2014. — Vol. 66, № 6. — P. 1625-35.
16. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes / H. Penn, A.J. Howie, E.J. Kingdon et al. // *QJM.* — 2007. — Vol. 100, № 8. — P. 485-94.
17. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients / L. Teixeira, L. Mouthon, A. Mahr et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67, № 1. — P. 110-6.
18. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis—results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey / M. Hudson, M. Baron, S. Tatibouet et al. // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2014. — Vol. 43, № 5. — P. 666-72.
19. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis / V.D. Steen, T.A. Medsger Jr, T.A. Osial Jr et al. // *Am. J. Med.* — 1984. — Vol. 76, № 5. — P. 779-86.
20. Renal complications and scleroderma renal crisis / C.P. Denton, G. Lapadula, L. Mouthon, U. Muller-Ladner // *Rheumatology (Oxford)*. — 2009. — Vol. 48, № 3. — P. 32-5.
21. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes / H. Penn, A.J. Howie, E.J. Kingdon et al. // *QJM.* — 2007. — Vol. 100, № 8 — P. 485-494.
22. Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rational and feasibility / N. Penn, N. Quillinan, K. Khan et al. // *QJMed.* — 2013. — Vol. 106, № 9. — P. 839-848.
23. A possible contribution of lipocalin-2 to the development of dermal fibrosis, pulmonary vascular involvement, and renal dysfunction in systemic sclerosis / T. Takahashi, Y. Asano, S. Noda et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2015. — Vol. 173, № 3. — P. 681-9.
24. Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management / J. Varga, C.P. Denton, F.M. Wigley, Y. Allanore, M. Kuwana // *Springer*. — 2016. — 743 p.
25. Shanmugam V.K. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management / V.K. Shanmugam, V.D. Steen // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 24, № 6. — P. 669-76.
26. Нейко Є.М. Основні дебютні прояви системної склеродермії / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин // *Галицький лікарський вісник*. — 2001. — Т. 8, № 2. — С. 45-47.
27. Bellando-Randone S. Very early diagnosis of systemic sclerosis / S. Bellando-Randone, S. Guiducci, M. Matucci-Cerinic // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2012. — Vol. 122, № 1. — P. 18-23.
28. Головач І.Ю. Феномен Рейно і дигітальні язви при системній склеродермії: питання патофізіології і менеджмента на сучасному етапі / І.Ю. Головач, Т.М. Чипко, Н.Н. Корбут // *Український ревматологічний журнал*. — 2017. — № 70(4). — С. 15-23.
29. Early systemic sclerosis: short-term disease evolution and factors predicting the development of new manifestations of organ involvement / V. Gabriele, S. Vettori, G. Cuomo et al. // *Arthritis Res. Ther.* — 2012. — Vol. 14, № 4. — P. 188.
30. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study / J. Avouac, U.A. Walker, E. Hachulla et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75, № 1. — P. 103-9.
31. Association of RNA polymerase III antibodies with scleroderma renal crisis / B. Nguyen, S. Assassi, F.C. Arnett, M.D. Mayes // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37, № 5. — P. 1068.

32. The prognosis of scleroderma renal crisis in RNA- polymerase III antibody-positive compared to RNA-polymerase III antibody-negative patients / B. Lynch, H. Penn, J. Harvey et al. // *The Rheumatology*. — 2014. — Vol. 53, № 1. — P. 179.
33. Sugimoto T. Is scleroderma renal crisis with anti-centromere antibody-positive limited cutaneous systemic sclerosis overlooked in patients with hypertension and/or renal dysfunction? / T. Sugimoto, M. Sanada, A. Kashiwagi // *Nephrology (Carlton)*. — 2008. — Vol. 13, № 2. — P. 179-80.
34. Bose N. Scleroderma renal crisis / N. Bose, A. Chiesa-Vottero, S. Chatterjee // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2015. — Vol. 44, № 6. — P. 687-94.
35. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review / G. Trang, R. Steele, M. Baron, M. Hudson // *Rheumatol Int.* — 2012. — Vol. 32(3). — P. 645-653.
36. Steen V.D. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis / V.D. Steen, T.A. Medsger // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 1613-19.
37. HLA-DRB1\*0407 and \*1304 are risk factors for scleroderma renal crisis / B. Nguyen, M.D. Mayes, F.C. Arnett et al. // *Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 63, № 2. — P. 530-4.
38. Endothelin axis polymorphisms in patients with scleroderma / C. Fonseca, E. Renzoni, P. Sestini et al. // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 54, № 9. — P. 3034-42.
39. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis: association with scleroderma renal crisis / K. Yanaba, Y. Asano, Y. Tada et al. // *Clin. Rheum.* — 2012. — Vol. 31, № 5. — P. 835-839.
40. Towards developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review / S. Hoa, E.P. Stern, C.P. Denton, M. Hudson // *Autoimmun Rev.* — 2017. — Vol. 16, № 4. — P. 407-415.
41. Denton C.P. Renal manifestations of systemic sclerosis — clinical features and outcome assessment / C.P. Denton // *Rheumatology*. — 2008. — Vol. 47, № 5. — P. 54-56.
42. Manadan A.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis / A.M. Manadan, C. Harris, J.A. Block // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 34, № 4. — P. 683-8.
43. KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury (AKI) // *Kidney Int. Suppl.* — 202. — Vol. 2, № 1. — P. 4.
44. Penn H. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease / H. Penn, C.P. Denton // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 20, № 6. — P. 692-6.
45. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis / J. Bar, M. Ehrenfeld, J. Rozenman et al. // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 30, № 6. — P. 403-10.
46. Angiotensin-converting enzyme gene does not contribute to genetic susceptibility to systemic sclerosis in European Caucasians / J. Wipff, G. Gallier, P. Dieude et al. // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 36, № 2. — P. 337-40.
47. Sachin S.S. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology and treatment / S.S. Sachin, C. Ronco, R. Pophale // *Semin. Nephrol.* — 2012. — Vol. 32, № 1. — P. 49-56.
48. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis: a report of three cases and review of the literature / T. Naniwa, S. Banno, Y. Sugiura et al. // *Mod. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 17, № 1. — P. 37-44.
49. Differentiating scleroderma renal crisis from other causes of thrombotic microangiopathy in a postpartum patient / M. Abudiyab, M.L. Krause, M.E. Fidler et al. // *Clin. Nephrol.* — 2013. — Vol. 80, № 4. — P. 293-297.
50. Lian E.C. Pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS13 deficiency and beyond / E.C. Lian // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2005. — Vol. 31, № 6. — P. 625-32.
51. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective / I. Batal, R.T. Domsic, T.A. Medsger, S. Bastacky // *Int. J. Rheumatol.* — 2010. — P. 543705.
52. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) / O. Kowal-Bielecka, R. Landewe, J. Avouac et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 5. — P. 620-8.
53. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade / W.Y. Cheung, I.W. Gibson, D. Rush et al. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2005. — Vol. 45, № 5. — P. 930-4.
54. Izzedine H. Endothelin receptor antagonism- based treatment for scleroderma renal crisis / H. Izzedine, P. Rouvier, G. Deray // *Am. J. Kidney Dis.* — 2013. — Vol. 62(2). — P. 394-395.
55. Endothelin-1 expression in scleroderma renal crisis / L. Mouthon, M. Mehrenberger, L. Teixeira et al. // *Hum. Pathol.* — 2011. — Vol. 42, № 1. — P. 95-102.
56. Long-term cyclic intravenous iloprost in systemic sclerosis: clinical experience from a single center / R.S. Casigliani, R.A. Della, P. Pepe et al. // *Reumatismo.* — 2012. — Vol. 64, № 3. — P. 158-65.
57. Scleroderma renal crisis / L. Mouthon, G. Bussone, A. Be-rezné et al. // *J. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 41. — P. 1040-1048.
58. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis / T.G. Woodworth, Y.A. Suliman, D.E. Furst, P. Clements // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2016. — Vol. 12. — P. 678-691.
59. Late recurrence of scleroderma renal crisis: poor outcome despite angiotensin II blockade / W.Y. Cheung, I.W. Gibson, D. Rush et al. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2005. — Vol. 45. — P. 930-934.
60. Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis / A. Devresse, S. Aydin, M. Le Quintrec et al. // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — Vol. 95, № 30. — P. 4459.
61. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a case of scleroderma renal crisis treated with twice-daily therapeutic plasma exchange / E.M. Kfoury, Baz, R.A. Mahfouz, A.F. Masri, G.W. Jamaledine // *Ren. Fail.* — 2001. — Vol. 23, № 5. — P. 737-42.
62. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril / A.E. Gliddon, C.J. Doré, C.M. Black et al. // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56, № 11. — P. 3837-46.
63. End-stage kidney disease due to scleroderma—outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases / B. Siva, S.P. McDonald, C.M. Hawley et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — Vol. 26, № 10. — P. 3165-3171
64. Chu J.K. Renal function recovery in chronic dialysis patients / J.K. Chu, V.W. Folkert // *Semin Dial.* — 2010. — Vol. 23, № 6. — P. 606-613.
65. N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide as predictor of outcome in scleroderma renal crisis / C.B. Chighizola, F. Pregnolato, P.L. Meroni et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 34, № 100. — P. 122-128.

Отримано 15.09.2018 ■

Головач И.Ю.<sup>1</sup>, Егудина Е.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

### Склеродермический почечный криз: вопросы патогенеза, клиника и современные подходы к лечению

**Резюме.** Склеродермический почечный криз (СПК) является одним из самых тяжелых осложнений у пациентов с системной склеродермией (ССД). СПК возникает примерно у 5–25 % пациентов, страдающих склеродермией. Он характеризуется злокачественной гипертензией и олиго-/анурической острой почечной недостаточностью. Около 10 % случаев СПК могут сопровождаться нормальным артериальным давлением — это так называемый нормотензивный почечный кризис. Предполагается, что этиопатогенез СПК обусловлен повреждением почек, что приводит к поражению эндотелия, пролиферации интимы и сужению почечных артериол, вызывая снижение кровотока, гиперплазию юкстагломерулярного аппарата, гиперренинемию и развитие злокачественной артериальной гипертензии. Развитие СПК у пациентов с ССД часто провоцируется нефротоксичными препаратами или уменьшением внутрисосудистого объема крови. СПК наиболее часто встречается в первые годы развития склеродермии и при диффузной ее форме. Появление СПК чаще встречается у пациентов, получающих глюкокортикоиды, риск увеличивается с увеличением дозы. Характерные также такие клинические признаки, как левожелудочковая сердечная недостаточность и гипертоническая энцефалопатия. Тромботическая микроангиопатия появляется в 43 % случаев СПК. Анти-

тела к РНК-полимеразе III присутствуют у одной трети больных, у которых развился СПК. При классическом течении СПК проведение нефробиопсии не рекомендуется. Однако этот метод исследования может помочь определить прогноз и методы лечения при нетипичных формах. Прогноз СПК резко улучшился с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Однако выживаемость в течение 5 лет у пациентов с СПК остается низкой (65 %). Лечение СПК опирается на агрессивный контроль артериального давления с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, если необходимо сочетание с другими видами антигипертензивных препаратов. Довольно часто больные нуждаются в проведении гемодиализа, но при контроле артериального давления он может быть прекращен. Пациентам, которым необходим диализ более 2 лет, показана трансплантация почек. СПК остается важной причиной заболеваемости и смертности при склеродермии. Быстрая диагностика и лечение могут помочь предотвратить неблагоприятные последствия и улучшить выживаемость таких пациентов.

**Ключевые слова:** склеродермический почечный криз; системная склеродермия; функция почек; нефробиопсия; диагностика; клиническая картина; лечение; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; обзор

I.Yu. Golovach<sup>1</sup>, Ye.D. Yehudina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Scleroderma renal crisis: pathogenesis issues, disease pattern and modern approaches to the treatment

**Abstract.** Scleroderma renal crisis (SRC) is a major complication in patients with systemic sclerosis. SRC occurs in about 5–25 % of all patients with scleroderma. It is characterized by malignant hypertension and olig-/anuric acute renal failure. Around 10 % of SRC cases may present with normal blood pressure, termed normotensive renal crisis. The etiopathogenesis is presumed to be a series of insults to the kidneys resulting in endothelial injury, intimal proliferation, and narrowing of renal arterioles leading to decreased blood flow, hyperplasia of the juxtaglomerular apparatus, hyperreninemia, and accelerated hypertension. SRC is often triggered by nephrotoxic drugs and/or intravascular volume depletion. SRC occurs particularly in the first years of disease and in its diffuse form. The occurrence of SRC is more common in patients treated with glucocorticoids, the risk increases with increasing dose. Left ventricular insufficiency and hypertensive encephalopathy are typical clinical features. Thrombotic microangiopathy is detected in 43 % of the cases. Anti-RNA-polymerase III antibodies are present in one third of patients who develop SRC. Renal biopsy is

not necessary if SRC presents with classical features. However, it can help to establish prognosis and approaches to the treatment in atypical forms. The prognosis of SRC has dramatically improved with the introduction of angiotensin-converting enzyme inhibitors. However, 5-year survival in patients with systemic sclerosis who develop the full picture of SRC remains low (65 %). The treatment of SRC is based on aggressive control of blood pressure with angiotensin-converting enzyme inhibitors, if needed, in combination with other types of antihypertensive drugs. Dialysis is frequently indicated, but can be stopped in approximately half of patients, mainly in those with good control of blood pressure. Patients who need dialysis for more than 2 years qualify for renal transplantation. SRC still remains an important cause of morbidity and mortality in scleroderma. Prompt diagnosis and treatment may help prevent adverse outcomes and improve survival.

**Keywords:** scleroderma renal crisis; systemic scleroderma; kidney function; nephrobiopsy; diagnosis; clinical manifestations; treatment; angiotensin-converting enzyme inhibitors; review

Мельник А.А.

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

## Гипоксией индуцированный фактор для лечения анемии при хронической болезни почек

**Резюме.** Исследования в области кислородзависимой регуляции эритропоэза предоставили новые данные о патогенезе анемии, связанной с хронической болезнью почек, что привело к разработке терапевтических средств для лечения. Новым классом агентов для лечения анемии при хронической болезни почек являются ингибиторы фермента пролилгидроксилазы, которые стабилизируют гипоксией индуцируемый фактор, являющийся ключевым регулятором эритропоэза и метаболизма железа. В настоящее время клинические исследования III фазы проходят такие препараты, как Roxadustat (FG-4592), Vadadustat (AKB-6548), Daprodustat (GSK1278863) и II фазы — Molidustat (BAY 85-3934).

**Ключевые слова:** анемия; хроническая болезнь почек; гипоксией индуцированный фактор; ингибитор пролилгидроксилазы; роксадустант; вададустант; дапродустант; молидустант; обзор

### Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это нарушения структуры и функции почек, которые присутствуют в течение 3 и более месяцев с последствиями для здоровья. ХБП является огромной проблемой общественного здравоохранения во всем мире с существенным увеличением роста новых случаев. В исследовании Global Burden of Disease [1], опубликованном в 2015 г., отмечается, что смертность от ХБП за последние 10 лет увеличилась на 31,7 % и занимает 17-е место среди ведущих причин летальных исходов [2].

Хроническая болезнь почек приводит к различным системным расстройствам, включая анемию, которая начинает проявляться, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (стадия III) [3]. При ХБП анемия встречается в 2 раза чаще (15,4 %) по сравнению с основной популяцией (7,6 %). Распространенность анемии возрастает на каждой стадии ХБП: 1-я стадия — 8,4 %, 2-я стадия — 14,6 %, 3–4-я стадии — 26,4 % и 5-я стадия — 53,4 % [4]. Анемия у пациентов с ХБП может быть вызвана одним или комбинацией из нескольких факторов. К этим факторам относятся дефицит эритропоэтина, потеря крови,

снижение продолжительности жизни эритроцитов, хроническое воспаление, инфекционные заболевания, гемолитическая болезнь, увеличение гепсидина, вторичный гиперпаратиреоз, гипотиреозидизм, гемолиз эритроцитов, недостаток питания (дефицит витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, железа), увеличение воспалительных цитокинов. Симптомами анемии являются усталость, бледность кожи, одышка, головокружение, учащенное сердцебиение. До 1990 г. для лечения тяжелой анемии, особенно у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, использовали введение лекарственных препаратов на основе железа, андрогены (нандролон) и переливание крови. К сожалению, это приводило к осложнениям в виде трансфузионных реакций, сенсibilизации и перенасыщения организма железом [5]. Так, при введении железа возможны проявления его токсичности, потенциального неблагоприятного стимулирующего действия на рост бактерий, а также прямого влияния на клетки и их повреждение [6]. Существенным недостатком препаратов железа является образование реактивных форм кислорода — гидроксильных радикалов (окисление Fe<sup>2+</sup> → Fe<sup>3+</sup>).

Основными причинами анемии при ХБП считаются относительный дефицит в продуцировании эритропоэтина (ЭПО), а также дефицит железа и воспаление [7] (рис. 1).

ЭПО является одним из гормонов почек и представляет собой гликопротеин (40% углеводного компонента) с м.в. 34 кДа, который стимулирует выработку эритроцитов. Его роль заключается в том, чтобы контролировать продукцию эритроцитов путем регуляции дифференциации и пролиферации эритроидного предшественника клеток в костном мозге (рис. 2).

В последние три десятилетия при недостатке ЭПО применяют эритропоэзстимулирующие агенты (ЭСА), обычно в комбинации с железом. Классификация ЭСА представлена в табл. 1.

Впервые ЭПО был идентифицирован как медиатор клеточного ответа на гипоксию в 50-х годах XX века [8]. После очистки ЭПО из 2550 л мочи пациентов с анемией [9] была идентифицирована его 165-я аминокислотная последовательность [10], что привело к эффективному клонированию гена ЭПО в 1985 г. [11, 12]. Рекombинантный человеческий эритропоэтин был одобрен FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) в 1989 г. [13, 14]. В исследованиях было показано, что лечение пациентов с использованием человеческо-

го эритропоэтина повышает уровень гемоглобина, уменьшает необходимость переливания крови и улучшает качество жизни [15]. В последнее время появились новые возможности лечения анемии у пациентов с ХБП, которые включают использование эритропоэтиновых агентов длительного действия, а также агонистов рецептора эритропоэтина (табл. 2) [16].

Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с терапией ЭСА, являются гипертония и тромбоэмболические осложнения [17, 18]. У пациентов, получавших ЭСА, отмечались головная боль, тахикардия, отек, одышка, тошнота, рвота, диарея, местные реакции на инъекцию препаратом. Целью дальнейшей работы исследователей, работающих в этой области, было найти «святой Грааль», т.е. целевые агенты для терапии анемии, которые бы не имели побочных эффектов. Как показали научные исследования, проводимые на протяжении последних лет, такими лекарственными препаратами могут стать ингибиторы фермента пролилгидроксилазы.

### Гипоксией индуцированный фактор

Эритропоэзстимулирующие агенты, которые применяются для лечения анемии при ХБП, имеют большое количество недостатков и могут спровоцировать неблагоприятные события, что приведет

**Таблица 1. Классификация различных эритропоэзстимулирующих агентов**

<b>Экзогенные ЭПО</b>	Эпоэтин и аналоги
	ЭПО-миметики
<b>Агенты, стимулирующие ЭПО</b>	Ингибиторы пролилгидроксилазы
	GATA-ингибиторы (семейство транскрипционных факторов)
<b>Агенты с другим механизмом действия</b>	Антигепсидин-агенты
	Антиактивин-агенты

**Таблица 2. Рекombинантные эритропоэтиновые агенты и агонисты рецепторов эритропоэтина для лечения анемии**

Лекарственный препарат	Молекула	Способ введения	Рекомендуемая доза	Побочные эффекты
<b>Первая генерация</b>				
Эпоэтин альфа (Epoen®/Procrit®)	Рекombинантный эритропоэтин	Подкожно/внутри-венно	50–100 IU/кг три раза в неделю	Помутнение зрения, боли в теле, диспноэ, головокружение, лихорадка
<b>Вторая генерация</b>				
Дарбэпоэтин альфа (Aranesp®)	Рекombинантный эритропоэтин	Подкожно/внутри-венно	0,45 мкг/кг 1 раз в неделю	Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний
		Подкожно	0,75 мкг/кг 1 раз в 2 недели	
<b>Третья генерация</b>				
Метоксиполиэтилен-гликоль-эпоэтин бета (Mircera®)	Активатор рецептора эритропоэтина	Подкожно/внутри-венно	0,6 мкг/кг 1 раз в 2 недели	Гипертензия, диарея, головная боль, инфекция верхних дыхательных путей
Пегинесатид (Omontys®)	Агонист рецептора эритропоэтина	Подкожно/внутри-венно	0,04–0,08 мг/кг 1 раз в месяц	

к повышенному риску тромбоза, сердечно-сосудистым осложнениям, инфаркту миокарда, тромбоэмболии и смерти [19, 20]. Новые прогрессивные научные исследования показали, что в ответ на снижение напряжения кислорода в крови продуцируются факторы, которые регулируют экспрессию генов, участвующих в эритропоэзе. Так, в 1992 г. был идентифицирован продуцируемый гипоксией фактор (HIF), а в 1995 г. это соединение выделено в чистом виде [21, 22]. HIF представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из 2 компонентов: лабильной HIF- $\alpha$  и стабильной HIF- $\beta$  субъединиц. HIF- $\alpha$  имеет 3 субъединицы — HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ . В синтезе эритропоэтина HIF-1 $\alpha$  принимает участие в эмбриональном состоянии и теряет свои функциональные свойства после рождения. Он также принимает участие в процессах ангиогенеза, опосредуемых VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), и анаэробном метаболизме глюкозы. HIF-2 $\alpha$  является наиболее важной субъединицей, которая экспрессируется в больших количествах в клетках организма, включая эндотелиальные клетки, гепатоциты, кардиомиоциты, глиальные клетки, пневмоциты и перитубулярные интерстициальные клетки почек. HIF-2 $\alpha$  отвечает за контроль синтеза ЭПО у взрослых и метаболизм железа.

### Механизм действия HIF

Активность HIF регулируется путем гидроксирования 2 пролиновых остатков (в положении 402 и 564). Это осуществляется ферментом пролилгидроксилазой из семейства HIF-PH, также известным как фермент пролилгидроксилазный домен (PHD), который состоит из PHD1, PHD2 и PHD3 [23, 24].

При нормоксии HIF-2 $\alpha$  не принимает участие, поэтому он инактивируется гидроксированием через протеасомный процесс деградации, индуцированный пролилгидроксилазой. Напротив, в ситуации гипоксии, когда необходимо увеличить количество эритроцитов для улучшения транспорта кислорода, стабилизация HIF-2 $\alpha$  осуществляется через ингибирование пролилгидроксилазы. В ряде исследований показано, что HIF-2 $\alpha$  является главной субъединицей, участвующей в регуляции экспрессии гена ЭПО и транспорте железа при гипоксии [25–27]. HIF активирует продуцирование эритропоэтина, трансферрина, церулоплазмينا и рецептора трансферрина, что способствует увеличению транспорта железа из плазмы к тканям (рис. 3). HIF-1 $\alpha$  играет решающую роль в регуляции клеточного цикла гемопоэтических стволовых клеток, которые локализованы при гипоксии в нишах костного мозга. В ответ на стресс, каковым является кровопотеря, гемопоэтические стволовые клетки быстро дифференцируются для регенерации эритроцитов. Стабилизация HIF-1 $\alpha$  при действии HIF-PH стимулирует гемопоэз через влияние на стволовые клетки костного мозга *in vivo*, которые не

зависимы от ЭПО. Поэтому ингибиторы HIF-PH могут увеличить гемоглобин по сравнению с обычными эритропоэзстимулирующими агентами.

HIF-2 $\alpha$  экспрессируется в перитубулярных фибробластах, которые считаются основным местом продуцирования ЭПО в почках, и является ключевым фактором ответа на гипоксию. Однако в определенных ситуациях HIF-1 $\alpha$  контролирует ранний ответ на гипоксию. Убиквитин лигаза связывается с супрессором опухолевого белка Гиппеля — Линдау (VHL — von Hippel — Lindau) вместе с куллином-2, элонгином C, Rbx1 и распознает HIF-1 $\alpha$ , подготавливая его для протеасомного разрушения. PHD1–PHD3 являются негемо-железосодержащими диоксигеназами, для которых необходимы кислород, 2-оксоглутарат как косубстраты и железо, аскорбат как кофакторы для проявления их ферментативной активности. Кроме того, активность PHD может модулироваться рядом метаболических промежуточных продуктов, включая реактивный кислород, аскорбат, сукцинат, фумарат и оксид азота. Кислородзависимая регуляция HIF в основном связана с деградацией HIF- $\alpha$ -субъединиц, которая начинается с гидроксирования ферментами HIF-PH субъединицы HIF- $\alpha$  [28]. Так как для регуляции гипоксией индуцированного фактора ферментами HIF-PH требуется кислород, то при снижении его уровня пролил-гидроксирования не происходит. Это приводит к димеризации HIF- $\alpha$  с HIF- $\beta$  и их аккумуляции в ядре для регуляции HIF целевых генов [29] (рис. 4).

### Ингибиторы HIF-пролил-4-гидроксилазы

Ингибиторы HIF-пролил-4-гидроксилазы являются соединениями, которые обратимо ингибируют каталитическую активность PHD, представляют собой новый перспективный класс лекарственных препаратов, которые активируют HIF и увеличивают эндогенный ЭПО, одновременно стимулируя метаболизм железа [30] (табл. 3).

#### I. Roxadustat (FG-4592)

Roxadustat (роксадустат), также известный как FG-4592, представляет собой первую в своем классе небольшую молекулу, которая является ингибитором пролилгидроксилазы (HIF-PH) и в настоящее время проходит клинические исследования фазы III для лечения анемии при ХБП [31]. Это совместная разработка компаний Fibrogen, Inc., Astellas Pharma и Astra Zeneca [32]. Молекула роксадустата — это аналог 2-оксоглутарата, который стабилизирует HIF- $\alpha$  (рис. 5).

#### Фармакодинамика роксадустата

Роксадустат ингибирует деградацию HIF- $\alpha$ , после чего HIF- $\alpha$  димеризуется с HIF- $\beta$  и транслоцируется в ядро, где происходит активирование транскрипционного ответа на гипоксию путем активации

эритропоэза (рис. 6). В клинических исследованиях фазы I и II было показано, что роксадустат стимулирует эритропоэз с продуцированием эндогенного эритропоэтина и подавлением гепсидина как непрямого регулятора абсорбции железа. При супрессии гепсидина увеличивается всасывание железа из тонкой кишки и происходит его выделение из мест хранения.

### Фармакокинетика

Роксадустат вводится перорально и имеет период полувыведения 12 ч. Для оценки действия роксадустата проводилось измерение эндогенного эритропоэтина и таких показателей железа, как общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), степень насыщения трансферрина железом (СНТЖ) и уровни гепсидина. При введении роксадустата в дозе 1,0 или 2,0 мг/кг два или три раза в неделю эндогенный ЭПО увеличивался после 4 часов от момента введения и достигал пика через 10 часов. К исходному уровню эндогенный ЭПО возвращался через 24–48 часов независимо от полу-

ченной дозы. После 6-недельного наблюдения отмечались снижение СНТЖ и увеличение ОЖСС, а также значительное снижение гепсидина [33].

### Клинические исследования роксадустата

#### Лечение анемии у пациентов с ХБП, не проходящих диализ

В фазе II рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [34] была проведена оценка лечения роксадустатом у пациентов с ХБП на стадии 3–4 (СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с анемией (гемоглобин (Hb) ≤ 11,0 г/дл)). Пациенты, включенные в исследование для получения роксадустата в дозах 0,7, 1,0, 1,5 и 2,0 мг/кг, были рандомизированы для получения роксадустата или плацебо дважды в неделю в течение 4 недель или трижды в неделю в течение 26 дней. Последующие 12 недель после лечения проводилось наблюдение. Пациенты не получали аналоги ЭПО, железо внутривенно, андрогены или трансфузию эритроцитов. В исследовании отмечено увеличение Hb ≥ 1 г/дл с первого дня и последующие 2 недели. В общей сложности было рандомизировано 117 пациентов, у которых были сопоставимые исходные данные. Отмечено увеличение Hb (в зависимости от вводимой дозы) у пациентов, получавших роксадустат, по сравнению с плацебо. При введении дозы роксадустата 1,5–2,0 мг/кг трижды в неделю зафиксирован более быстрый ответ Hb по сравнению с группами, получавшими ее дважды в неделю. В отчетах сообщалось о 52 побочных реакциях. Серьезные побочные реакции зарегистрированы у 5 % пациентов, получавших роксадустат, и 4 % — плацебо. Серьезные побочные реакции включали сосудистые события, перелом шейки бедра, боли в груди некардиального характера и одышку. Не отмечено случаев сердечно-сосудистого поражения или тромбоэмболии. Общими побочными эффектами для роксадустата были диарея, головная боль, боли в спине и усталость.

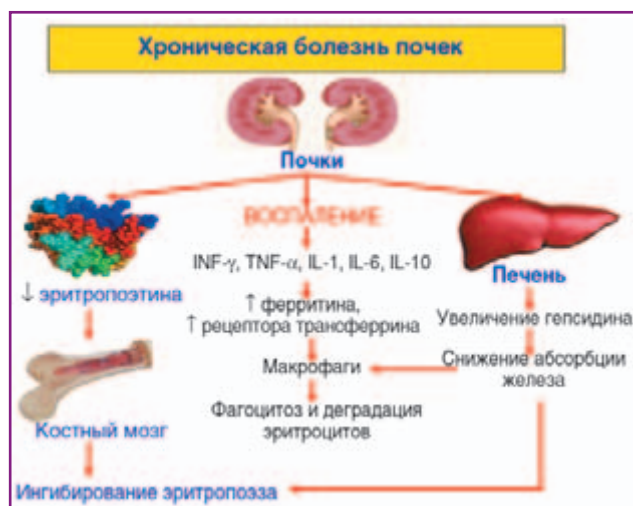


Рисунок 1. Патофизиология анемии при хронической болезни почек

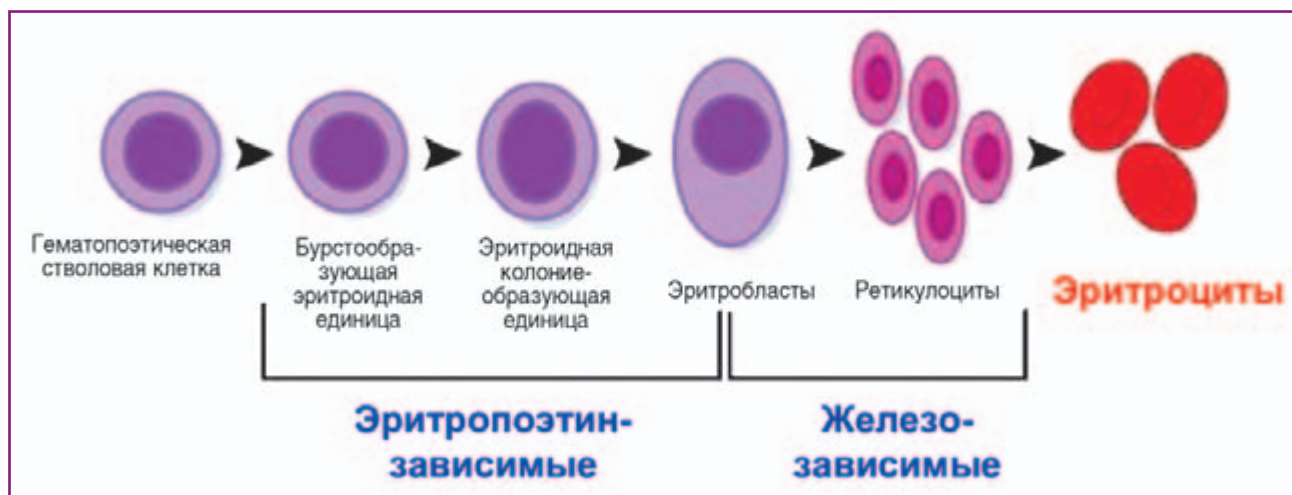


Рисунок 2. Нормальный эритропоэз

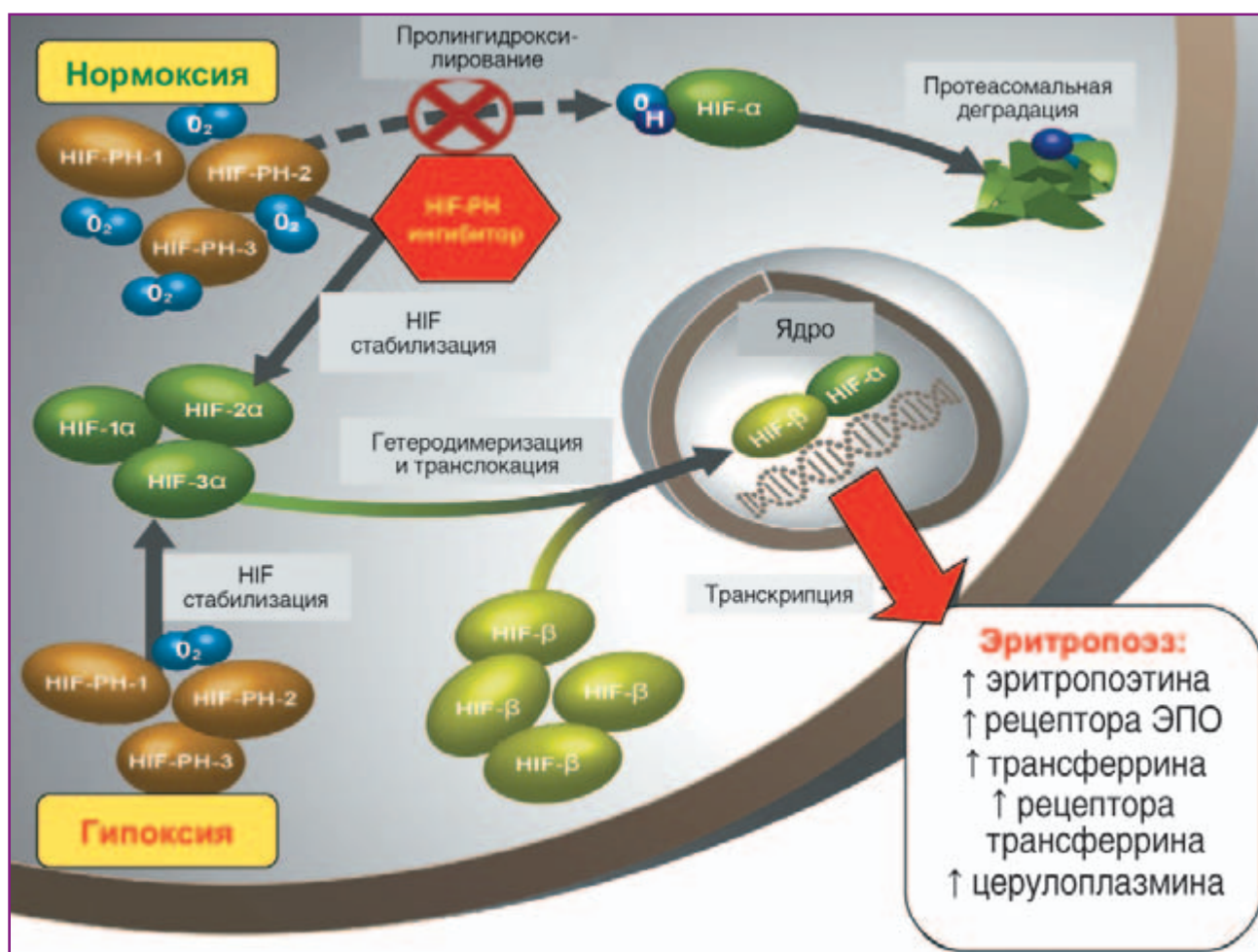
**Лечение анемии у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе**

В открытом рандомизированном исследовании изучали действие роксадустата и экзогенного железа на анемию у пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД) [35]. В исследование были включены 60 пациентов. Из них — 24 пациента, проходящих ГД и не получающих дополнительно экзогенного железа, 12 пациентов находились на ГД, 12 пациентов — на перитонеальном диализе, получающих железо перорально, и 12 пациентов — на ГД, получающих железо внутривенно. Средняя доза железа перорально составляла  $71 \pm 50$  мг, тогда как доза внутривенного железа была 50 или 62,5 мг в неделю. Роксадустат в дозе 4–4,3 мг/кг вводили 3 раза в неделю. Пациенты, включенные в данное исследование, имели средний возраст  $50 \pm 15$  лет, из них 52 % — мужчины со средним временем от начала первого ГД  $2,2 \pm 0,9$  месяца, базовым уровнем Hb  $8,3 \pm 1,0$  г/дл. Среднее значение Hb увеличилось  $\geq 2$  г/дл в течение 7 недель. Кроме того, общее среднее изменение от базовой линии Hb составило  $3,1 \pm 0,2$  г/дл. Ответ Hb был выше у пациентов, получавших железо, чем у тех, кто его не получал. Реакция была одинаковой

независимо от пути введения железа. Уровни гепсидина уменьшились во всех группах. При этом наибольшее снижение (80 %) наблюдалось у пациентов на ГД, не получавших железа. Неблагоприятные события отмечались у 50 % пациентов (характерны для пациентов, находящихся на диализе). Наиболее частыми неблагоприятными событиями были гипертензия (10 %) и снижение СНТЖ (6,7 %). Было два сообщения о смертельных исходах, которые не были связаны с роксадустатом.

**Лечение анемии у пациентов с ХБП, находящихся на диализе, которые ранее принимали эпоэтин альфа**

В фазе II рандомизированного открытого исследования оценили безопасность и эффективность роксадустата у пациентов на поддерживающей диализной терапии, которым внутривенно вводился эпоэтин альфа. Часть I исследования была проведена у пациентов в течение 6 недель с последующим 8-недельным наблюдением и оценкой роксадустата в дозах 1,0, 1,5, 1,8 и 2,0 мг/кг три раза в неделю по сравнению с эритропоэтином. Часть II составляла 19 недель с последующим 4-не-



**Рисунок 3. HIF — ключевой фактор транскрипции, который продуцирует физиологический ответ на снижение уровня кислорода в тканях, активируя экспрессию определенных генов**

дельным наблюдением у 90 пациентов в 6 когортах с различными стартовыми дозами роксадустата для сравнения с аналогами ЭПО, равными 90 U/кг/неделю. В части I исследования пациенты, получавшие самую низкую дозу роксадустата 1,0 мг/кг трижды в неделю, имели сопоставимую скорость ответа Hb от -0,5 г/дл или выше от базовой линии по сравнению с аналогом ЭПО. У пациентов, получавших пулированный роксадустат, отмечено среднее увеличение Hb от исходного на 0,3 г/дл по сравнению с пациентами, получавшими только аналог ЭПО. В части II исследования пациенты, получавшие роксадустат, достигли уровень Hb в течение 4 недель из 19 недель лечения по сравнению с аналогами ЭПО. Таким образом, роксадустат был более эффективен по сравнению с аналогами ЭПО для поддержания уровня Hb у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, не получавших внутривенно железо в дозе 1,5 мг/кг, при введении трижды в неделю. Профили безопасности были сопоставимы между роксадустатом и аналогами ЭПО.

**Текущие клинические исследования**

В настоящее время проводятся 9 клинических исследований III фазы изучения безопасности, эффективности и долгосрочных эффектов роксадустата у пациентов с различными стадиями ХБП, включая пациентов на диализе и не проходящих диализ. В исследованиях сравнивают применение роксадустата по сравнению с плацебо и контролем, таким как дарбэпоэтин альфа и эпоэтин альфа. Данные исследования должны прежде всего оценить роль роксадустата в возникновении побочных эффектов при сердечно-сосудистых событиях и злокачественных образованиях.

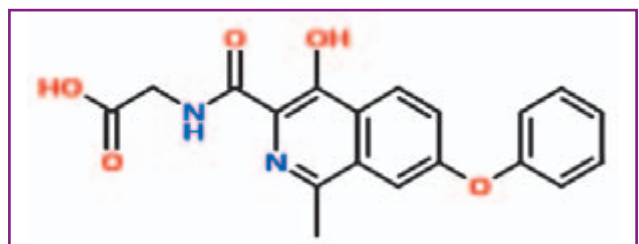
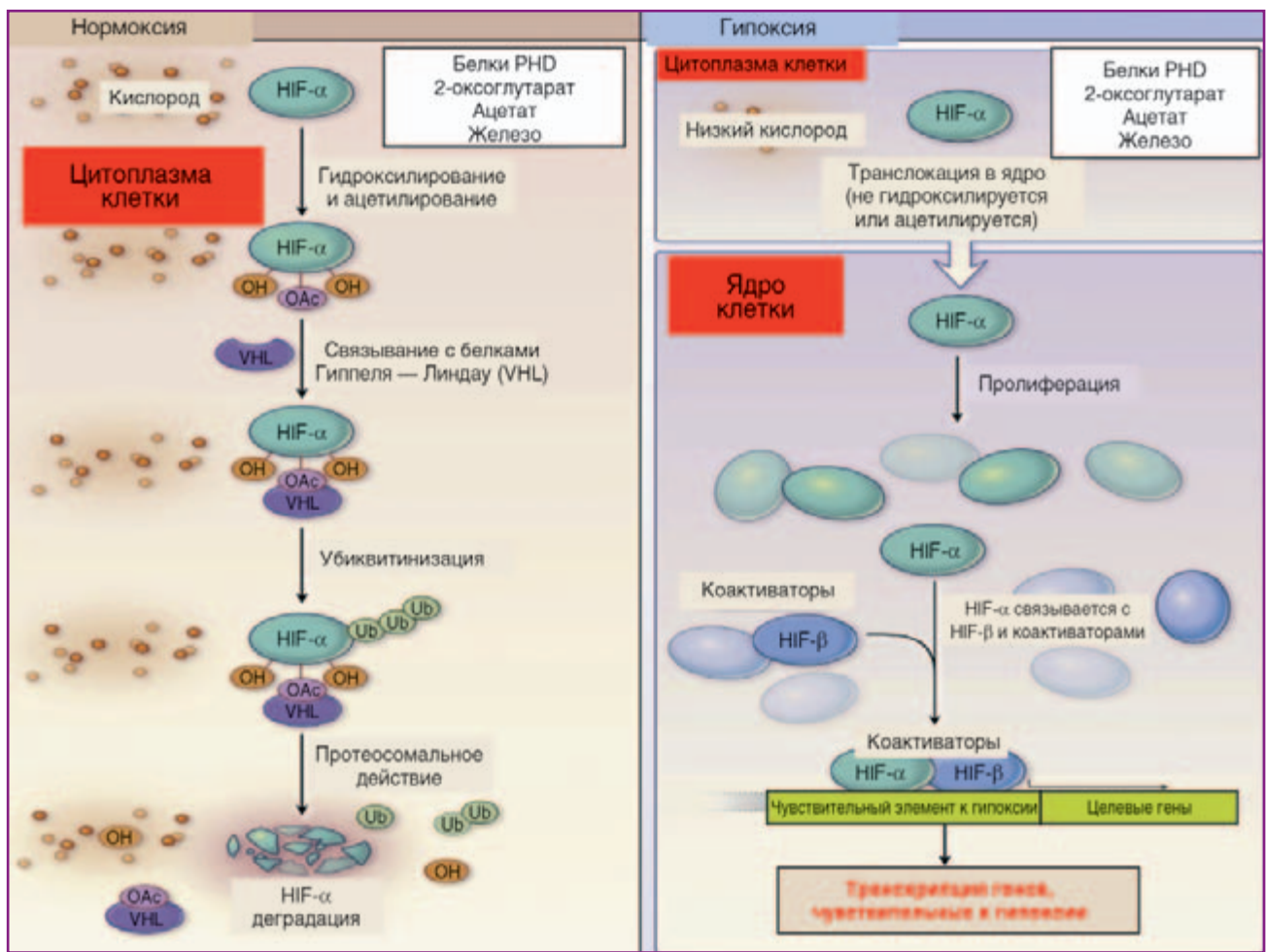


Рисунок 5. Структурная формула роксадустата



В условиях нормоксии HIF-α гидроксилируется пролилгидроксилазой и подвергается протеосомной деградации

В гипоксических условиях HIF-α не подвергается деградации, транслицирует в ядро, связывается с HIF-β и инициирует транскрипцию генов эритропоэтина

Рисунок 4. Регуляция HIF при нормоксии и гипоксии

## II. Vadadustat (AKB-6548)

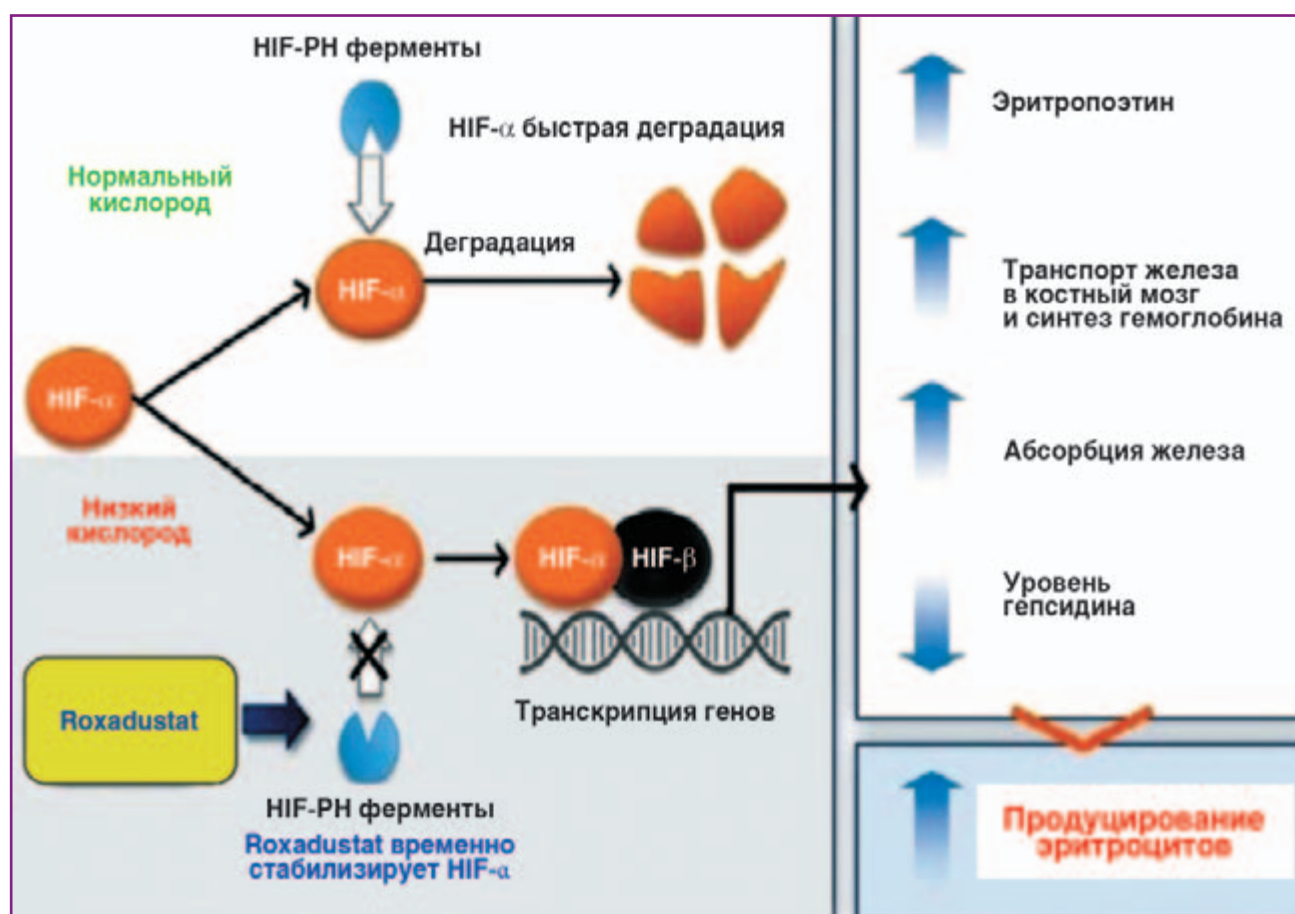
Vadadustat (вададустат), известный как АКВ-6548 (компания Akebia Therapeutics), представляет собой молекулу, которая является мощным ингибитором гипоксией индуцируемого фактора пролилгидроксилазы (HIF-PH) (рис. 7).

Механизм действия вададустата заключается в ингибировании HIF-PH, что приводит к стабилизации и увеличению HIF. В свою очередь, HIF повышает продуцирование гемоглобина и эри-

троцитов, сохраняя при этом нормальные уровни эритропоэтина (рис. 8). Данный дифференцированный механизм действия является более безопасным, чем у инъекционных рекомбинантных стимуляторов эритропоэтина, что позволяет избежать супрафизиологических уровней ЭПО и насыщения ЭПО-рецепторов в течение длительного периода времени. Стабилизация HIF2- $\alpha$  отмечается при пероральном применении вададустата один раз в день.

**Таблица 3. Клинические исследования лекарственных препаратов — ингибиторов пролилгидроксилазы**

Название лекарственного препарата	Молекула	Компания-производитель	Ингибитор фермента	Период полувыведения (часы)	Дозировка	Фаза клинических исследований
Roxadustat	FG-4592	Fibro Gen, Inc./Astellas Pharma Inc./Astra Zeneca	HIF-PHD1-3	12	3 р/нед	Фаза III
Vadadustat	AKB-6548	Akebia Therapeutics	Неспецифичный	4,5	Ежедневно	Фаза III
Daprodustat	GSK1278863	GlaxoSmithKline	HIF-PHD2, 3	4	Ежедневно	Фаза III
Molidustat	BAY 85-3934	Bayer	HIF-PHD2	Данных нет	Ежедневно	Фаза II
	JTZ-951	Japan Tobacco, Inc.	Неспецифичный			Фаза II
	JNJ-42905343	Janssen Pharmaceuticals	Неспецифичный			Доклинические исследования



**Рисунок 6. Механизм действия роксадустата**

## Клинические исследования вададустата

Участники исследования (недиализные пациенты) с ХБП ( $n = 93$ ) были рандомизированы для приема возрастающих доз вададустата (240, 370, 500, 630 мг) или плацебо один раз в день в течение 6 недель [36]. Все участники получали 50 мг перорального железа ежедневно. Вададустат значительно увеличивал уровни Hb дозозависимым образом по сравнению с плацебо. 78 % участников в группе 630 мг достигли ответа  $Hb \geq 1$  г/дл в течение 6 недель. Кроме того, индексы железа изменились в сторону повышения эритропоэза дозозависимым образом через снижение гепсидина и ферритина и увеличение общей железосвязывающей способности. В последующей стадии IIb двойного слепого плацебо-контролируемого исследования участники были рандомизированы на три когорты, получающие титруемые дозы вададустата (начальная доза — 450 мг) или плацебо один раз в день в течение 20 недель [37]. В конце 20-й недели большинство участников, получающих вададустат, достигли первичной конечной точки (средний уровень  $Hb \geq 11,0$  г/дл или увеличение  $Hb \geq 1,2$  г/дл выше исходного уровня) по сравнению с плацебо (53,9 % против 10,3 %,  $p < 0,001$ ). В исследовании фазы II была отмечена хорошая переносимость препарата, а побочные явления сравнимы с типичными проявлениями при ХБП. Вададустат находится на этапе

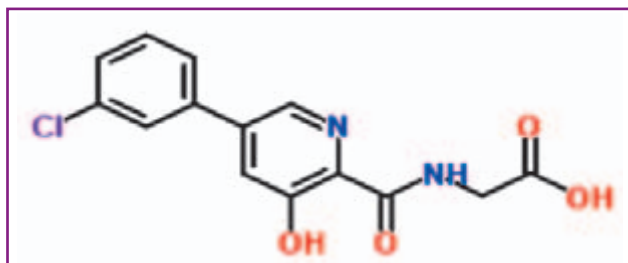


Рисунок 7. Структурная формула вададустата

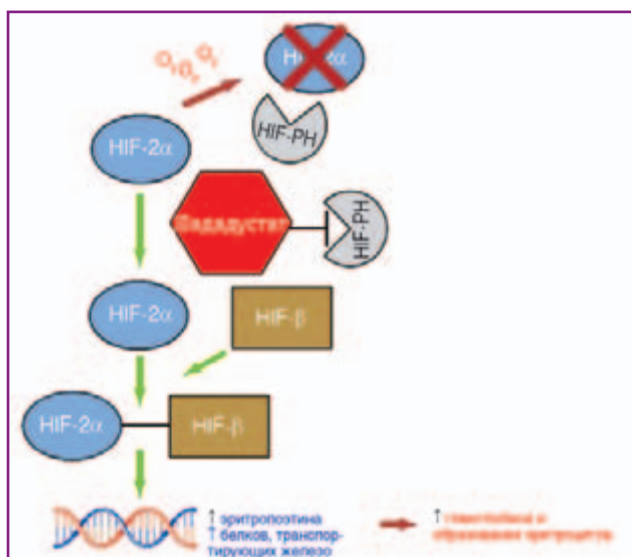


Рисунок 8. Механизм действия вададустата

III фазы клинических исследований, которая состоит из двух программ — «недиализные пациенты» и «пациенты на диализе» — соответственно под названиями PRO2TECT ( $n = \sim 3100$ ) и INNO2VATE ( $n = \sim 2600$ ), где одним из компонентов является дарбэпоэтин альфа [38].

## III. Daprodustat (GSK-1278863)

Daprodustat (дапродустат), GSK1278863, компании GlaxoSmithKline — это молекула для ингибирования гипоксией индуцируемого фактора пролилгидроксилазы (рис. 9).

Дапродустат обладает способностью к образованию прочных связей с ферментом и подвергается окислительному метаболизму в печени при действии CYP2C8 с периодом полувыведения 4 ч в дозе 100 мг.

### Фармакодинамика дапродустата

Дапродустат продемонстрировал дозозависимое увеличение различных фармакодинамических маркеров, таких как ЭПО, абсолютное количество ретикулоцитов, уровень Hb, ОЖСС и дозозависимое снижение гепсидина, ферритина.

## Клинические исследования дапродустата

В доклинических исследованиях было показано, что дапродустат ингибирует PHD2 и PHD3 и, таким образом, стабилизирует как HIF-1 $\alpha$ , так и HIF-2 $\alpha$  *in vitro* [39]. В фазе I с возрастающей дозой дапродустата до 300 мг проводились исследования у пациентов с анемией, имеющих 3-ю и 4-ю стадии ХБП, и у здоровых пациентов [40]. Концентрации гемоглобина и эндогенный ЭПО увеличивались дозозависимым образом. Кроме того, лечение дапро-

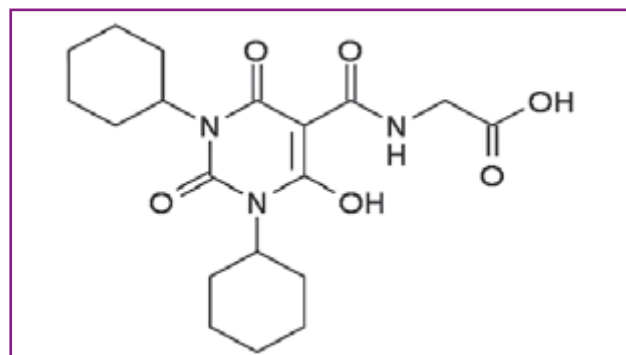


Рисунок 9. Структурная формула дапродустата

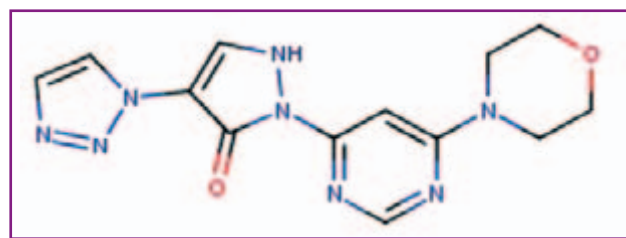


Рисунок 10. Структурная формула молидустата

дустатом приводило к дозозависимым изменениям эритропоэза и снижению уровня гепсидина в сыворотке без изменения уровней VEGF у пациентов на ГД и не получавших ГД с 3–5-й стадией ХБП [41]. Эти результаты были подтверждены в двухфазных исследованиях Па [42]. В данных исследованиях пациенты были разделены на негемодиализных и гемодиализных, получавших дапродустат в течение 4 недель в дозах 0,5, 2,0 и 5 мг для оценки его безопасности и эффективности. В первом, недиализном, исследовании пациенты с 3–5-й стадией ХБП не использовали рекомбинантный человеческий эритропоэтин в течение последних 7 недель. Второе исследование (группа пациентов на ГД) проводилось у лиц, получавших диализ 3 раза в неделю и адекватно реагирующих на рекомбинантный человеческий эритропоэтин. 73 пациента были рандомизированы в исследовании на недиализных, из них 59 (81 %) завершили исследования в последующие 5 и 54 недели. 100 % недиализных пациентов имели сердечно-сосудистые факторы риска на исходном уровне, включая гипертонию (97 %), гиперлипидемию (76 %) и диабет (69 %). В исследовании пациентов на ГД было рандомизировано 83 пациента, из которых 70 (84 %) завершили исследование с последующим наблюдением. Аналогичным образом 95 % участников на гемодиализе имели сердечно-сосудистые факторы риска, включая гипертонию (95 %), гиперлипидемию (57 %) и диабет (45 %). В течение 4-недельного периода лечения в исследовании недиализных пациентов среднее наблюдаемое изменение от исходного уровня (CFB) — скорость повышения гемоглобина для дапродустата в дозе 0,5, 2,0 и 5 мг — составило 0,121, 0,121 и 0,951 г/дл соответственно по сравнению с –0,15 г/дл для плацебо. Были отмечены 5 нежелательных эффектов у пациентов, получавших дапродустат: тошнота у 2 пациентов в недиализной группе и у 3 — анемия в гемодиализной группе. Однако побочные явления, связанные с действием препарата в данных исследованиях, не были четко различимы. Несмотря на это, случаи смерти не зафиксированы в обеих группах.

#### IV. Molidustat BAY 85-3934

Molidustat (молидустат), BAY 85-3934, компании Bayer HealthCare является новым ингибитором гипоксией индуцируемого фактора пролилгидроксилазы, который стимулирует образование эритропоэтина и эритроцитов (рис. 10).

#### Клинические исследования молидустата

В исследовании фазы IIb пациенты (n = 121) со стадиями ХБП 3–5, которые не находились на гемодиализе, лечились по одной из пяти схем дозирования молидустата, при которой варьировались доза и частота введения (n = 101), или плацебо (n = 20) [43]. Молидустат увеличил уровни ЭПО в сыворотке

в зависимости от дозы после 16-недельного периода исследования. В другой фазе исследования 124 пациента, получавших стабильное лечение дарбэпоэтином, были рандомизированы либо для перехода на молидустат (начальная доза — 25,50 и 75 мг), либо остались на дарбэпоэтине в течение 16 недель. Средний уровень гемоглобина был увеличен в большей степени у пациентов, получавших молидустат [44]. Молидустат, как правило, хорошо переносился и имел профиль неблагоприятных событий, сопоставимый с таковым для плацебо. Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями, возникающими при лечении, были инфекции, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, сосудистые и ренально/уренальные расстройства.

#### Другие кандидаты HIF-PHI

В настоящее время активно проводятся исследования препаратов для лечения анемии у пациентов с ХБП такими компаниями, как Japan Tobacco, Inc. (молекула JTZ-951), Janssen Pharmaceuticals (молекула JNJ-42905343) и Akros Pharma, Inc. (молекула NCT0197164) [45].

#### Выводы

Понимание процессов кислородзависимой регуляции эритропоэза и взаимосвязь между эритропоэтином, содержанием железа, хроническим воспалением открывают новые возможности для внедрения в практическую медицину новых терапевтических лекарственных препаратов для лечения анемии у пациентов с ХБП. Этими средствами в самое ближайшее время могут стать ингибиторы HIF-PHI. Данные препараты имеют пероральный путь введения, что является существенным преимуществом перед внутривенным/подкожным введением эритропоэзстимулирующих агентов. Хотя многочисленные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что стратегия стабилизации HIF для стимулирования эритропоэза у пациентов с заболеванием почек клинически эффективна, тем не менее существует несколько проблем в плане безопасности их применения. К ним относятся проангиогенное действие, неблагоприятные сердечно-сосудистые и метаболические эффекты, которые необходимо тщательно оценить в долгосрочных исследованиях. Также одной из существенных проблем, связанных с долгосрочным использованием данных агентов, является воздействие на опухоль, поскольку активация HIF в гипоксических условиях помогает уже существующей опухоли выживать и продолжать рост. Знания о влиянии системной активации HIF на физиологию и патофизиологию человека все еще являются ограниченными и остаются активной областью изучения.

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

## Список литературы

1. Wang H., Naghavi M., Allen C. et al. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. — 2016. — 388. — P. 1459-544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
2. Neuen B.L., Chadban S.J., Demaio A.R. et al. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda // *BMJ Glob Health*. — 2017. — 2. — e000380. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000380.
3. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of Anemia in CKD // *J. Am. Soc. Nephrol*. — 2012. — 23. — P. 28. doi: 10.1681/ASN.2011111078.
4. Li Y., Shi H., Wang W.M., Peng A., Jiang G.R., Zhang J.Y., Ni Z.H., He L.Q., Niu J.Y., Wang N.S. et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: First multicenter, cross-sectional study // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — 95. — e3872. doi: 10.1097/MD.0000000000003872.
5. Macdougall I.C., Obrador G.T. How important is transfusion avoidance in 2013? // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2013. — 28. — P. 1092-1099. doi: 10.1093/ndt/gfs575.
6. Vaziri N.D. Safety issues in iron treatment in CKD // *Semin. Nephrol*. — 2016. — 36. — P. 112-118. doi:10.1016/j.semnephrol.2016.02.005.
7. Artunc F., Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2007. — 22. — P. 2900-2908. doi: 10.1093/ndt/gfm316.
8. Windsor J.S., Rodway G.W. Heights and haematology: the story of haemoglobin at altitude // *Postgrad. Med. J*. — 2007. — 83. — P. 148-151. doi: 10.1136/pgmj.2006.049734.
9. Miyake T., Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin // *J. Biol. Chem*. — 1977. — 252. — P. 5558-5564.
10. Goldwasser E. Erythropoietin and its mode of action // *Blood Cells*. — 1984. — 10. — P. 147-162.
11. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R., Neill S.D., Kaufman R.J., Mufson A., Seehra J., Jones S.S., Hewick R., Fritsch E.F. et al.: Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin // *Nature*. — 1985. — 313. — P. 806-810.
12. Lin F.K., Suggs S., Lin C.H., Browne J.K., Smalling R., Egrie J.C., Chen K.K., Fox G.M., Martin F., Stabinsky Z. et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 1985. — 82. — P. 7580-7584.
13. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R. et al. The Use of Recombinant Human Erythropoietin (r-HuEPO): Effect in End-Stage Renal Disease (ESRD) // Friedman, Beyer, DeSanto, Giordano, eds. *Prevention of Chronic Uremia*. — Philadelphia, PA: Field and Wood Inc., 1989. — P. 148-155.
14. Takeuchi M., Kobata A. Structures and functional roles of the sugar chains of human erythropoietins // *Glycobiology*. — 1991. — 1(4). — P. 337-346. doi: 10.1093/glycob/1.4.337.
15. Stone W.J., Graber S.E., Krantz S.B. et al. Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: a randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Med. Sci*. — 1988. — 296(3). — P. 171-179.
16. Horowitz J., Collazo-Maldonado R. *Ironing Out the Details: New Anemia Treatments for Patients with Chronic Kidney Disease* // *Graduate Medical Education Journal of Methodist Health System, Dallas, Texas, Spring*. — 2016. — Vol. 13, № 2. — P. 1-7.
17. AHFS Drug Information, ed AHFS 2013 Drug Information. — Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2013.
18. Lexi-Comp I., ed. *Drug Information Handbook*. — 21<sup>st</sup> ed. — Hudson, OH: Lexi-Comp, 2013.
19. Del Vecchio L., Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease // *Expert Opin Drug Saf*. — 2016. — 15(8). — P. 1021-30. doi: 10.1080/14740338.2016.1182494.
20. Unger E.F., Thompson A.M., Blank M.J., Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents — time for a reevaluation // *N. Engl. J. Med*. — 2010. — 362(3). — P. 189. doi:10.1056/NEJMp0912328.
21. Semenza, G.L., Wang, G.L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation // *Mol. Cell. Biol*. — 1992. — 12. — P. 5447-5454.
22. Wang G.L., Semenza G.L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1 // *J. Biol. Chem*. — 1995. — 270. — P. 1230-1237.
23. Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.M. et al. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O<sub>2</sub>-regulated prolyl hydroxylation // *Science*. — 2001. — 292(5516). — P. 468-472. doi: 10.1126/science.1059796.
24. Ivan M., Kondo K., Yang H. et al. HIF $\alpha$  targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O<sub>2</sub> sensing // *Science*. — 2001. — 292(5516). — P. 464-468. doi:10.1126/science.1059817.
25. Vogel S., Wottawa M., Farhat K. et al. Prolyl hydroxylase domain (PHD) 2 affects cell migration and F-actin formation via RhoA/rho-associated kinase-dependent cofilin phosphorylation // *J. Biol. Chem*. — 2010. — 285(44). — P. 33756-33763. doi: 10.1074/jbc.M110.132985.
26. Lee D.C., Sohn H.A., Park Z.Y. et al. A lactate-induced response to hypoxia // *Cell*. — 2015. — 161(3). — P. 595-609. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.011.
27. Tanaka T., Nangaku M. Recent advances and clinical application of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents // *Exp. Cell. Res*. — 2012. — 318(9). — P. 1068-1073. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.035.
28. Epstein A.C., Gleadle J.M., McNeill L.A. et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation // *Cell*. — 2001. — 107(1). — P. 43-54.
29. Gupta N., Wish J.B. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD // *Am. J. Kidney Dis*. — 2017. — 69(6). — P. 815-826. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.011.
30. Locatelli et al. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients // *Am. J. Nephrol*. — 2017. — 45. — P. 187-199. doi: 10.1159/000455166.
31. Besarab A., Provenzano R., Hertel J. et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2015. — 30(10). — P. 1665-73. doi: 10.1093/ndt/gfv302.

32. U.S. National Institutes of Health. Roxadustat. ClinicalTrials.gov // <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 18 Nov 2016.
33. Provenzano R., Besarab A., Wright S. et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a Phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study // *Am. J. Kidney Dis.* — 2016. — 67(6). — P. 912-24. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.020.
34. Becker K., Saad M. A New Approach to the Management of Anemia in CKD Patients: A Review on Roxadustat // *J. Kidney.* — 2017. — 3. — 1. doi: 10.4172/2472-1220.1000139.
35. Besarab A., Chernyavskaya E., Motylev I., Shutov E., Kumbar L.M., Gurevich K., Chan D.T., Leong R., Poole L., Zhong M., Saikali K.G., Franco M., Hemmerich S., Yu K.H., Neff T.B. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2016. — 27. — P. 1225-1233. doi: 10.1681/ASN.2015030241.
36. Martin E.R., Smith M.T., Maroni B.J., Zuraw Q.C., deGoma E.M. Clinical trial of Vadadustat in patients with anemia secondary to stage 3 or 4 chronic kidney disease // *Am. J. Nephrol.* — 2017. — 45. — P. 380-388. doi: 10.1159/000464476.
37. Pergola P.E., Spinowitz B.S., Hartman C.S., Maroni B.J., Haase V.H. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease // *Kidney Int.* — 2016. — 90. — P. 1115-1122. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.019.
38. European Medicines Agency (EMA) vadadustat PIP decision. — Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PIP\\_decision/WC500223972.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500223972.pdf). Accessed 31 July 2017.
39. Brigandi R.A., Biju M., Ariazi J.L., Kumar S., Duffy K.J., Erickson-Miller C.L. Prolyl hydroxylase inhibitors reduce hepcidin levels and affect multiple iron-modulating proteins // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — 21. — 722A.
40. Brigandi R.A., Russ S.F., Oei C., Westerman M., Olbina G., Robson R., Kumar S. Modulation of erythropoietin by prolyl hydroxylase inhibitor in renal impaired patients in a single dose cross-over study // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — 23. — 203A.
41. Brigandi R.A., Johnson B., Oei C., Westerman M., Olbina G., de Zoysa J., Roger S.D., Sahay M., Cross N., McMahon L., Guptha V., Smolyarchuk E.A., Singh N., Russ S.F., Kumar S. PH112844 Investigators: A novel hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor (GSK1278863) for anemia in CKD: a 28-day, phase 2a randomized trial // *Am. J. Kidney Dis.* — 2016. — 67. — P. 861-871. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.021.
42. Holdstock L., Meadowcroft A.M., Maier R., Johnson B.M., Jones D., Rastogi A., Zeig S., Lepore J.J., Cobitz A.R. Four-week studies of oral hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863 for treatment of anemia // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2016. — 27. — P. 1234-1244. doi: 10.1681/ASN.2014111139.
43. Macdougall I.C., Akizawa T., Berns J., Lentini S., Bernhardt T. Molidustat increases hemoglobin in erythropoiesis stimulating agents (ESA)-naive anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis (CKD-ND). — Vienna, 53<sup>rd</sup> Congress European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association, 2016. — SO036.
44. Macdougall I.C., Akizawa T., Berns J., Lentini S., Bernhardt T., Kruger T. Safety and efficacy of molidustat in erythropoiesis stimulating agents (ESA) pre-treated anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis (CKD-ND). — Vienna, 53<sup>rd</sup> Congress European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association, 2016. — SP309.
45. Barrett T.D., Palomino H.L., Brondstetter T.I., Kanelakis K.C., Wu X., Yan W., Merton K.P., Schoetens F., Ma J.Y., Skaptason J., Gao J., Tran D.T., Venkatesan H., Rosen M.D., Shankley N.P., Rabinowitz M.H. Prolyl hydroxylase inhibition corrects functional iron deficiency and inflammation-induced anaemia in rats // *Br. J. Pharmacol.* — 2015. — 172. — P. 4078-4088. doi: 10.1111/bph.13188.

Получено 20.08.2018 ■

Мельник О.О.

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

**Гіпоксією індукований фактор для лікування анемії при хронічній хворобі нирок**

**Резюме.** Дослідження в галузі кисеньзалежної регуляції еритропоезу надали нові дані про патогенез анемії, пов'язаної з хронічною хворобою нирок, що призвело до розробки терапевтичних засобів для лікування. Новим класом агентів для лікування анемії при хронічній хворобі нирок є інгібітори ферменту пролілгідроксилази, які стабілізують гіпоксією індукований фактор, що є ключовим

регулятором еритропоезу та метаболізму заліза. Сьогодні клінічні дослідження III фази проходять такі препарати, як Roxadustat (FG-4592), Vadadustat (AKB-6548), Daprodustat (GSK1278863) і II фази — Molidustat (BAY 85-3934).

**Ключові слова:** анемія; хронічна хвороба нирок; гіпоксією індукований фактор; інгібітор пролілгідроксилази; роксадустат; вададустат; дапродустат; молідустат; огляд

O.O. Melnyk

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

**Hypoxia-inducible factor for the treatment of anemia in chronic kidney disease**

**Abstract.** Studies in the field of oxygen-dependent regulation of erythropoiesis provided new data on the pathogenesis of anemia associated with chronic kidney disease, which led to the development of therapeutic agents for treatment. A new class of agents for the treatment of anemia in chronic kidney disease are prolyl hydroxylase inhibitors, which stabilize hypoxia-inducible factor that is the key regulator of

erythropoiesis and iron metabolism. Currently, drugs such as roxadustat (FG-4592), vadadustat (AKB-6548), daprodustat (GSK1278863) are undergoing phase III clinical trials, and molidustat (BAY 85-3934) — phase II.

**Keywords:** anemia; chronic kidney disease; hypoxia-inducible factor; prolyl hydroxylase inhibitor; roxadustat; vadadustat; daprodustat; molidustat; review



## Пам'ятка пацієнту, який переніс трансплантацію нирки

Часто мийте руки. Миття рук є ефективним способом, що зменшує вплив мікробів. Особливо важливо це робити перед їжею.

Уникайте людей, які хворі. Краще обмежити контакти з усіма, хто має застуду чи будь-яку іншу інфекцію, особливо кір або вітрянку, чи ті, що передаються повітряно-крапельним шляхом.

Уникайте людей, яким були нещодавно зроблені щеплення. Деякі вакцини, наприклад, проти грипу або кору, містять ослаблені живі віруси. Вони можуть становити небезпеку для людей з ослабленою імунною системою.

Тримайтеся подалі від скупчення людей. Наприклад, намагайтеся не відвідувати торговельні центри і кінотеатри у час пік.

Не доглядайте за домашніми тваринами. Домашні тварини мають мікроби, і слід обмежити їх вплив на вас. Перекладіть турботу про тварин на ваших домочадців.

Не займайтеся городом або захищайте себе спецодягом. Деякі небезпечні бактерії живуть у ґрунті.

Користуйтеся зубною щіткою і зубною ниткою (за потреби) щодня. Вони допоможуть тримати рот вільним від інфекцій. Нехай ваші зуби регулярно будуть чистими.

Не ігноруйте порізи або подряпини. Очистіть їх, продезінфікуйте, покрийте пластиром. Зв'яжіться з вашим лікарем, якщо у вас є які-небудь ознаки інфекції.

Практикуйте безпечний секс. Венеричні захворювання, вірусні хвороби (герпес, цитомегаловірус, папіломавірус) можуть бути небезпечні для людей, які перенесли пересадку органів. Презервативи не завжди забезпечують достатній захист.

Пам'ятайте, що слина може передавати інфекцію і віруси.

Не ігноруйте ці прості правила, вони можуть врятувати вас від втрати трансплантата і зберегти вам життя.

*Підготував проф. Д. Іванов* ■

## 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** начертанням 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](mailto: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 РУКОПИСУ

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, PИHЦ 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 впливати 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 посилення 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 самоцитовання 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 (транслітерація 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 записання 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 AdvegoPlagiatus. 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») ■

**Если вы хотите приобрести одну из книг наложенным платежом, вам нужно позвонить к нам в интернет-магазин и сделать заказ:  
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.**

**Книги можно приобрести в фирменном магазине медицинской литературы «БУКВАМЕД»:**

Киев, 04112, ул. Дорогожицкая, 9, НМАПО им. П.Л. Шупика  
Телефоны: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

**Подробнее о книгах на сайте [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)**

<b>НЕВРОЛОГИЯ</b>		
<b>Н01323</b>	Актуальні питання нервових хвороб у практиці сімейного лікаря / Свиридова Н.К. — 239 с.	<b>150,00</b>
<b>НЕФРОЛОГИЯ</b>		
<b>Н04047</b>	Анемия при хронической болезни почек: руководство / Давыдкин И.Л., Шутов А.М., Ромашева Е.П. и др. — 64 с.	<b>107,00</b>
<b>Н04039</b>	Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с.	<b>317,00</b>
<b>Н04035</b>	Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с.	<b>335,00</b>
<b>Н04024</b>	Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В.Шатохина. — 288 с.	<b>168,00</b>
<b>Н04027</b>	Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с.	<b>150,00</b>
<b>Н04042</b>	Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с.	<b>261,00</b>
<b>Н04053</b>	Мочекаменная болезнь. Руководство для врачей / И.С.Колпаков. — 368 с.	<b>387,00</b>
<b>Н04037</b>	Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с.	<b>446,00</b>
<b>Н04018</b>	Нефрология: главные аспекты. - 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с.	<b>50,00</b>
<b>Н04030</b>	Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с.	<b>142,00</b>
<b>Н04043</b>	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	<b>250,00</b>
<b>Н04051</b>	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-є вид., переробл.) м'який переплет / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 460 с.	<b>200,00</b>
<b>Н04052</b>	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-є вид., переробл.) твердий переплет / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 464 с.	<b>300,00</b>
<b>Н04054</b>	Нефрологія. Національний підручник / Іванов Д.Д. Пирого Л.А. — 315 с.	<b>350,00</b>
<b>Н04059</b>	Нефрологія: термінологічний-тлумачний словник / Іванов Д.Д., Кушніренко С.В., Пиріг Л.А., Ротова С.О., Таран О.І. — 116 с.	<b>150,00</b>
<b>Н04012</b>	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	<b>189,00</b>
<b>Н04008</b>	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	<b>193,00</b>
<b>Н04005</b>	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у дітей і підлітків / С.П. Яцьк. — 176 с.	<b>111,00</b>
<b>Н04006</b>	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	<b>125,00</b>
<b>Н04009</b>	Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин.	<b>116,00</b>

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)

<b>Н04001</b>	Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите /О.В.Синяченко, С.В.Зяблицев, П.А. Чернобrivцев. — 152 с.	<b>50,00</b>
<b>ТЕРАПИЯ, СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА</b>		
<b>T01270</b>	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю. — 348 с.	<b>160,00</b>
<b>T01268</b>	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	<b>150,00</b>
<b>T01277</b>	Актуальні питання внутрішніх хвороб в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Хомін Л.В. — 602 с.	<b>330,00</b>
<b>T01265</b>	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. и др. — 528 с.	<b>250,00</b>
<b>T01272</b>	Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / Рощін Г.Г, Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 288 с.	<b>150,00</b>
<b>T01267</b>	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	<b>150,00</b>
<b>T01280</b>	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Рикова С.О. — 258 с.	<b>180,00</b>
<b>T01273</b>	Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря / Губський Ю.І. Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 208 с.	<b>150,00</b>
<b>T01264</b>	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	<b>150,00</b>
<b>T01278</b>	Актуальні питання психіатрії / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Мішиєв В.Д. — 144 с.	<b>120,00</b>
<b>T01271</b>	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шекера О.Г., Вороненко Ю.В., Мечева. — 208 с.	<b>120,00</b>
<b>T01274</b>	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шерера О.Г. — 414 с.	<b>230,00</b>
<b>T01269</b>	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Феценко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	<b>100,00</b>
<b>T01113</b>	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	<b>100,00</b>
<b>T01229</b>	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки - ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С.Песиков. — 260 с.	<b>400,00</b>
<b>T01195</b>	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	<b>564,00</b>
<b>T01126</b>	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	<b>100,00</b>
<b>T01103</b>	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зинovieв. — 128 с.	<b>32,00</b>
<b>T01203</b>	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	<b>300,00</b>
<b>T01202</b>	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	<b>400,00</b>
<b>T01205</b>	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	<b>124,00</b>
<b>T01026</b>	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	<b>61,00</b>
<b>T01232</b>	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	<b>100,00</b>
<b>T01104</b>	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	<b>173,00</b>
<b>T01017</b>	Внутренние болезни (4-е изд.) / Под ред. С.И. Рябова.	<b>289,00</b>
<b>T01175</b>	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А.	<b>460,00</b>
<b>T01130</b>	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	<b>135,00</b>
<b>T01062</b>	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	<b>304,00</b>
<b>T01131</b>	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	<b>351,00</b>

<b>T01132</b>	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	<b>466,00</b>
<b>T01040</b>	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	<b>668,00</b>
<b>T01201</b>	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	<b>454,00</b>
<b>T01055</b>	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 1 (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 672 с.	<b>429,00</b>
<b>T01056</b>	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 2 (2-е изд., испр. и доп.) (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 592 с.	<b>429,00</b>
<b>T01194</b>	Восстановительная медицина: учебник / Епифанов В.А. — 304 с.	<b>335,00</b>
<b>T01275</b>	Гиперчувствительность к лекарственным препаратам / Кайдашев И.П. — 288 с.	<b>180,00</b>
<b>T01133</b>	Госпитальная терапия. Курс лекций: учебное пособие / Люсов В.А., Байкова О.А., Евсиков Е.М. и др. — 480 с.	<b>459,00</b>
<b>T01080</b>	Депрессии и неврозы в общемедицинской практике. Клиника. Диагностика. Лечение. Клинические случаи. / М.Б. Никишова. — 136 с.	<b>62,00</b>
<b>T01263</b>	Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / Поворознюк В.В. — 261 с.	<b>150,00</b>
<b>T01246</b>	Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / Поворознюк. — 261 с.	<b>150,00</b>
<b>T01142</b>	Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 456 с.	<b>104,00</b>
<b>T01143</b>	Диагностика болезней внутренних органов: Т.7. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 404 с.	<b>104,00</b>
<b>T01144</b>	Диагностика болезней внутренних органов: Т.8. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 418 с.	<b>104,00</b>
<b>T01050</b>	Дифференциальная диагностика при болях в грудной клетке / Н.А. Черкасова. — 48 с.	<b>50,00</b>
<b>T01166</b>	Діуретики: класифікація, фармакодинаміка та фармакокінетика, тактика застосування (навчальний посібник) / В.О. Бобров, І.В. Давидова. — 100 с.	<b>50,00</b>
<b>T01208</b>	Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты / М.Б.Щербинина. — 224 с.	<b>60,00</b>
<b>T01216</b>	Збірник тестів з професійних хвороб (блакит.) / Ткачишин В.С. — 131 с.	<b>100,00</b>
<b>T01060</b>	Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. — 240 с.	<b>135,00</b>
<b>T01031</b>	История болезни в терапевтическом стационаре. Методические рекомендации. Гриф УМО / Г.Н. Голухов. — 64 с.	<b>50,00</b>
<b>T01276</b>	Как избежать сердечно-сосудистых катастроф / Коваленко В.В. — 80 с.	<b>80,00</b>
<b>T01172</b>	Клинический диагноз: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 224 с.	<b>358,00</b>
<b>T01176</b>	Клиническое исследование ЭЛИЗА / Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др. — 64 с.	<b>50,00</b>
<b>T01164</b>	Клінічна гепатологія: Навчальний посібник / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. — 424 с.	<b>100,00</b>
<b>T01177</b>	Клінічне дослідження ЕЛІЗА / Г.Д. Радченко, К.В. Міхеєва, Ю.М. Сіренко. — 64 с.	<b>50,00</b>
<b>T01266</b>	Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці / Катеренчук І.П. — 223 с.	<b>170,00</b>
<b>T01086</b>	Конспект терапевта. Часть 1. Антимикробная терапия / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 112 с.	<b>50,00</b>
<b>T01197</b>	Краткое пособие к клиническому исследованию больного / М.С.Сокол. — 80 с.	<b>50,00</b>
<b>T01146</b>	Лекарственные средства в практике врача (2-е изд., перераб. и доп.) / В.Ю. Мартов, А.Н. О कोरोков. — 994 с.	<b>549,00</b>
<b>T01147</b>	Лечение болезней внутренних органов: Т.1. Лечение болезней органов дыхания. Лечение болезней органов пищеварения (2-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. О कोरोков. — 548 с.	<b>104,00</b>
<b>T01158</b>	Медицинская реабилитация. Книга 1 / Боголюбов В.М.	<b>169,00</b>
<b>T01160</b>	Медицинская реабилитация. Книга 3 / Боголюбов В.М.	<b>169,00</b>
<b>T01012</b>	Медсестринство в сімейній медицині/ За редакцією професора Є.Х. Заремби. — 214 с.	<b>80,00</b>
<b>T01003</b>	Метаболитотропные препараты. / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н.А. Волошин, Н.А. Горчакова, Л.И. Кучерено. — 304 с.	<b>50,00</b>

<b>T01244</b>	Миастения и врожденные миастенические синдромы / Б.В.Агафонов. — 224 с.	<b>290,00</b>
<b>T01206</b>	Миастения и миастенические синдромы: руководство / Санадзе А.Г. — 256 с.	<b>343,00</b>
<b>T01219</b>	Непосредственное исследование больного / Гребенев А.Л. — 176 с.	<b>112,00</b>
<b>T01106</b>	Непосредственное исследование больного в клинике внутренних болезней. Система органов дыхания. Часть 1 / В.И. Алекса, А.И. Шатихин. — 192 с.	<b>86,00</b>
<b>T01070</b>	Общая врачебная практика по Джону Нобелю / Под ред. Дж. Нобеля.	<b>1546,00</b>
<b>T01221</b>	Общая врачебная практика: руководство. В 2 томах. Том 1 / Под ред. И.Н.Денисова. — 976 с.	<b>1320,00</b>
<b>T01242</b>	Організаційні основи загальної практики - сімейної медицини / Г.С.Черешнюк, Л.В.Черешнюк. — 144 с.	<b>70,00</b>
<b>T01121</b>	Основа внутрішньої медицини. Том 1. Підручник для студентів / А.Г. Передерій, С.М. Ткач. — 640 с.	<b>243,00</b>
<b>T01120</b>	Основа внутрішньої медицини. Том 2. Підручник для студентів / А.Г. Передерій, С.М. Ткач. — 784 с.	<b>259,00</b>
<b>T01001</b>	Особенности цитологических и гематологических показателей та їх корекція в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС /Л.П.Кіндзельський. — 94 с.	<b>50,00</b>
<b>T01052</b>	Отечный синдром: клиническая картина, дифференциальная диагностика, лечение / Г.Ю. Суворова. — 224 с.	<b>117,00</b>
<b>T01156</b>	Патология внутренних органов и беременность: Учебное пособие для врачей-терапевтов и врачей общей практики / Под ред. Б.А. Реброва. — 324 с.	<b>200,00</b>
<b>T01032</b>	Патология внутренних органов при травме в терапевтической клинике / А.Ф. Шепеленко. — 336 с.	<b>129,00</b>
<b>T01107</b>	Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. А.М. Никифорова. — 304 с.	<b>100,00</b>
<b>T01189</b>	Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения: монография / С.М. Черенко. — 148 с.	<b>148,00</b>
<b>T01192</b>	Перечитываемая С.П. Боткина. Избранные лекции по внутренним болезням / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 96 с.	<b>149,00</b>
<b>T01006</b>	Питання експериментальної та клінічної медицини / Збірник статей, випуск 12, том 1. — 340 с.	<b>50,00</b>
<b>T01007</b>	Питання експериментальної та клінічної медицини / Збірник статей, випуск 12, том 2. — 318 с.	<b>50,00</b>
<b>T01204</b>	Питання експериментальної та клінічної медицини / Збірник статей, випуск 16, том 1. — 316 с.	<b>50,00</b>
<b>T01058</b>	Поликлиническая терапия: учебник для вузов / Г.И. Сторожаков, И.И. Чукаева, А.А. Александров. — 640 с.	<b>679,00</b>
<b>T01279</b>	Постоянная электрокардиостимуляция и дефибрилляция в клинической практике / Ардашев А.В., Джанджгава А.О. — 224 с.	<b>475,00</b>
<b>T01033</b>	Практическое руководство по пропедевтике внутренних болезней. Гриф УМО / С.Н. Шуленгин. — 256 с.	<b>99,00</b>
<b>T01115</b>	Проблема боли в общей врачебной практике (учебно-методическое пособие для семейных врачей) / Г.И. Лысенко, В.И. Ткаченко. — 196 с.	<b>50,00</b>
<b>T01048</b>	Пропедевтика внутренних болезней (2-е изд.) (Мягк. обл.) / В.Т. Ивашкин.	<b>90,00</b>
<b>T01049</b>	Пропедевтика внутренних болезней (2-е изд.) (Тв. обл.) / В.Т. Ивашкин.	<b>97,00</b>
<b>T01238</b>	Пропедевтика внутренних болезней. Нефрология : учеб. пособие / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. — 184 с.	<b>504,00</b>
<b>T01239</b>	Пропедевтика внутренних болезней. Пульмонология: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 176 с.	<b>398,00</b>
<b>T01059</b>	Пропедевтика внутренних болезней: учебник (2-е изд., доп. и перераб.) (книга + CD-диск) / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев. — 848 с.	<b>1134,00</b>

**Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД  
на сайте: [www.bookvamed.com.ua](http://www.bookvamed.com.ua)**

---

# ЭТЮДЫ ИСТОРИИ КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ETUDES OF CLASSICAL NEUROLOGY HISTORY

---

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

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



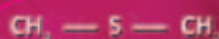
ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ  
КНИГИ ОБРАЩАЙТЕСЬ:

WWW.AKSIMED.UA • (067) 675 71 04

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

# МАКМИРОР

нифуратель, табл. 200 мг



нитрофуран  
последнего  
поколения<sup>1</sup>

## АБСОЛЮТНАЯ УВЕРЕННОСТЬ В ПОБЕДЕ НАД ЦИСТИТОМ!<sup>2</sup>

- Быстрейшее купирование клинических симптомов цистита<sup>3</sup>
- Профилактика рецидивов<sup>4</sup>
- Восстановление биоценоза кишечника<sup>5</sup>

6-9  
лет

9-12  
лет

12 лет и  
взрослые



**Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР таблетки, покрытые оболочкой.** Р/С № 04/5045/01/01, приказ МЗ Украины № 07 от 05.01.2017 г. **Состав:** 1 таблетка содержит нифурателя 200 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания:** вульвовагинальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, трихомонадами, трибадами, дрожжами, кламидиями, трибадами рода *Sarbitia*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пилосомит, пиелит). **Противопоказания:** острая индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** **Вульвовагинальные инфекции.** Взрослые: 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения женщины и ее партнера при возможности. Для местного лечения использовать Макмирор комплекс, капсулы вагинальные вагинальные или Макмирор комплекс, крем вагинальный. **Важно:** партнерам, которые используют для лечения только таблетки, необходимо увеличить дозу до 4 таблеток в сутки. Необходимо воздерживаться от половых 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 парасимпатического тракта: редко (< 1/10 000); тошнота, горечь во 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*/*in vitro* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также оказана антипротозойная и оралогрибковая 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% нифурателя 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. Kozlovskiy S.B., Stepanov G.A. Эффективность применения нифурата при лечении рецидивирующей уретры. *Вестник фармацевтической науки*. 2006. Том 1, № 4. 5. Инструкция для медицинского применения 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. Адрес: Фармацевтический С.р.л. Виа Вольтурно, 90 - Палермо Де Станья - 20088 Реджана (МФ) - Италия.



04119, г. Келье, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404. Тел: (044) 538-01-26. Факс: (044) 538-01-27.