

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

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ®

ПОЧКИ KIDNEYS

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

www.mif-ua.com

Том 8,
№ 3, 2019



Не бійтеся говорити правду

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня^{2,4}

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

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 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;1-14

Склад діючої речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакогруппа.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперурикемія до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** Подібно. Рекомендована доза АДЕНУРІК® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІК® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу з'являється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти в сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність.** У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирки. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводиться із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводиться з калом. Лікування хронічної гіперурикемії: фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Лобічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 р.

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

Р. П. № UA/13527/01/01, UA/13527/01/02.

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

UA_Adn_02_2019_V1_Print

Дата затвердження до друку: 21.03.2019

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Не рекомендовано

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

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Нирки

Флагман нефрології

Почки

Флагман нефрологии

Kidneys

The leadership of nephrology

Рoчки

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

Том 8, № 3, 2019

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, OAJI, Index Copernicus, EBSCO



mif.ua.com



journals.urau.ua



Співзасновники:
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Іванов Д.Д.
Заславський О.Ю.

Шеф-редактор Заславський О.Ю.
Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

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

**З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:**

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
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 Укра-
їни, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних
робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НМАПО імені П.Л. Шупика від
11.09.2019 р., протокол № 9

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 11,16.
Зам. 2019-kidneys-29. 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)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасечніков С.П. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації.
Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та
іншої інформації, використаної в публікації, несе автор.
Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в ці-
лому або частково статей, ілюстрацій або інших матері-
алів дозволені тільки при попередній письмовій згоді
редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі
права захищені.

© НМАПО імені П.Л. Шупика, 2019
© Іванов Д.Д., 2019
© Заславський О.Ю., 2019

По́чки

Kidneys

**Specialized Reviewed
Practical Scientific Journal**

Volume 8, № 3, 2019

DOI: 10.22141/2307-1257.8.3.2019

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 publish-
ings of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis.
Order of Ministry of Health of Ukraine dated 11.07.2019, № 975.

Recommended for publication and circulation via the In-
ternet on the resolution of Scientific Council of Shupyk Na-
tional Medical Academy of Postgraduate Education dated
11/09/2019, Protocol № 9

Folio 60x84/8. Printer's sheet 11,16.

Order 2019-kidneys-29. 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)

Korzh O.M. (Kharkiv)

Kuryata O.V. (Dnipro)

Odynets Yu.V. (Kharkiv)

Pasechnikov S.P. (Kyiv)

Pyrig L.A. (Kyiv)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Levtchenko E. (Belgium)

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, 2019

© Ivanov D.D., 2019

© Zaslavsky O.Yu., 2019

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Оригінальні статті

*Іванов Д.Д.*Контраст-індукована нефропатія:
пошук нових рішень для запобігання
її розвитку 8*Вакулєнко Л.І.*Добовий профіль артеріального тиску
в дітей із хронічним пієлонефритом
та хронічною хворобою нирок I–III стадій 11, 18*Шевчук О.О., Кушніренко С.В., Возіанов О.С.,
Кушніренко О.В.*Вплив фітотерапії на метаболічний статус
і мікробіоту сечі в пацієнтів із сечокам'яною
хворобою — оксалатно-кальцієвим
нефролітіазом після проведення
ударно-хвильової літотрипсії 27

Настанови

*Мауріціо Галлієні, Маркус Холленбек,
Ніколас Інстон, Мік Кумвенда, Стів Пауелл,
Ян Тордоар, Жульєн Аль Шакарчі, Пол Бергер,
Давіде Боліньяно, Деїрде Кейсіді та ін.*Керівництво з клінічної практики щодо пері-
та післяопераційного догляду
за артеріовенозними фістулами
та трансплантатами для гемодіалізу
у дорослих 33

На допомогу практикуючому лікарю

*Іванова М.Д.*Новые возможности восстановления функции
и целостности уротелия при лечении острого
и хронического цистита с использованием
метилтиониния хлорида 38

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

Original Articles

*D.D. Ivanov*Contrast-induced nephropathy:
searching for new solutions to prevent its
development 8*L.I. Vakulenko*24-hour blood pressure profile
in children with chronic pyelonephritis
and chronic kidney disease stages I–III 11, 18*O.O. Shevchuk, S.V. Kushnirenko, O.S. Vozianov,
O.V. Kushnirenko*Influence of phytotherapy
on metabolic status and urine microbiota
in patients with urolithiasis —
calcium oxalate nephrolithiasis
after shock wave lithotripsy 27

Guidelines

*Maurizio Gallieni, Markus Hollenbeck, Nicholas Inston,
Mick Kumwenda, Steve Powell,
Jan Tordoir, Julien Al Shakarchi, Paul Berger, Davide
Bolignano, Deirdre Cassidy et al.*Clinical practice guideline on peri-
and postoperative care
of arteriovenous fistulas
and grafts for haemodialysis
in adults 33

To Help the Practitioner

*M.D. Ivanova*New possibilities for restoring the function
and integrity of urothelium in the treatment
of acute and chronic cystitis using
methylthioninium chloride 38

<i>Іванов Д.Д.</i> Хронічна хвороба нирок і анемія: застосування хелату бісгліцинату заліза для корекції залізодефіциту в пацієнтів із хронічною хворобою нирок..... 42	<i>D.D. Ivanov</i> Chronic kidney disease and anemia: application of ferrous bisglycinate chelate for correction of iron deficiency in patients with chronic kidney disease 42
<i>Шуляк А.В.</i> Изучение эффективности повышенной дозировки Канефрона Н капли в лечении острого неосложненного цистита у женщин репродуктивного возраста 47	<i>O.V. Shuliak</i> Studying the effectiveness of the increased dosage of Canephron® N drops in the treatment of acute uncomplicated cystitis in women of reproductive age 47

Огляд**Review**

<i>Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Рекалов Д.Г.</i> Поражение почек на фоне антифосфолипидного синдрома 52	<i>I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina, D.G. Rekalov</i> Kidney damage associated with anti-phospholipid syndrome 52
<i>Мельник А.А.</i> Иммунобиологические препараты в терапии ревматических заболеваний 65	<i>O.O. Melnyk</i> Immunobiological drugs in the treatment of rheumatic diseases 65
<i>Малик А.І., Зограб'ян Р.О.</i> Методи діагностики та елімінації анти-А/В антитіл при АВО-несумісній трансплантації нирки 80	<i>A.I. Malik, R.O. Zohrabian</i> Methods of diagnosis and elimination of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation 80

Офіційна інформація**Official Information**

ПРОГРАМА КУРСУ Щорічний 13-й курс післядипломної освіти REENA™ (Східноєвропейська ниркова академія). Васкуліти у дітей та дорослих: розвиток, перебіг, лікування, спостереження.....85, 88	COURSE PROGRAM Annual 13 th REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy). CME Course Vasculitis: onset, management, follow-up85, 88
--	--

Для наших пацієнтів**For Our Patients**

Ревматологічні захворювання і нирки: на що звернути увагу 91	Rheumatological diseases and kidneys: what you should pay attention to 91
Вимоги до оформлення статей 92	Guidelines for Submitting Articles 92
Медична книга 94	Medical Book 94



Дорогі друзі!

Слоган номеру: «Не бійтеся говорити правду».

Ісус говорив: «Не здорові мають потребу в лікарі, але хворі» (Матвія 9:12). Агностик Монтень висловився на цей рахунок більш жорстко: «Лікарі не обмежаться лише лікуванням хворих, вони змінять і саме поняття здоров'я, зі страху, що люди в будь-який момент зможуть вислизнути з-під їхньої влади».

Не бійтеся говорити правду — говоріть правду пацієнту.

З вами, професор Д.Д. Іванов ■



D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Contrast-induced nephropathy: searching for new solutions to prevent its development

Abstract. Contrast-induced nephropathy (CIN) is the main cause of acute kidney injury and worsens the prognosis of chronic kidney disease. To evaluate the clinical risk score of CIN development, various medical calculators are proposed. The main criterion for assessing the possible development of CIN is the initial glomerular filtration rate presented by estimated glomerular filtration rate. Toxic effect of contrast substances is realized through the properties of the molecule of contrast itself (tubular cell damage) and induced ischemia with oxidative stress and vasoconstriction. Existing methods for preventing the development of CIN are based on reducing the toxic effect of a contrast agent and preventing hypoxic kidney shock. The drugs currently proposed are acetylcysteine, statins, and some other approaches as well as hemodialysis. However, the evidence base is the most informative for hydration, which should be used before the introduction of a contrast agent, along with the minimization of the dose of contrast. Nevertheless, no final solution has been found to prevent the development of CIN. We have proposed the use of edaravone, which has an evidence base for ischemic stroke, to prevent the development of CIN. Three patients with chronic kidney disease stage 3b were given 30 mg edaravone twice a day before contrast media infusion and during two days after contrast administration. In two patients, CIN was avoided. The proposed approach requires future research to evaluate its effectiveness.

Keywords: contrast-induced nephropathy; hydration; chronic kidney disease; edaravone

Contrast-induced nephropathy (CIN) is the major cause of acute kidney injury in chronic kidney disease (CKD) [1] and a third most common cause of acute kidney injury (AKI) in hospitalized patients following volume depletion and medication [2].

Contrast-induced nephropathy is defined as the impairment of renal function measured as either a 25% increase in serum creatinine from baseline or a 0.5 mg/dL (44 $\mu\text{mol/L}$) increase in absolute serum creatinine value within 48–72 hours after intravenous contrast administration [3].

For evaluation of percutaneous coronary intervention (PCI) risk, the following calculators are recommended: <https://bmc2.org/calculators/multi> and <https://bmc2.org/calculators/cin> for CIN risk calculation in particular [4].

Several guidelines provide CIN patient surveillance; one of the latest (2018) is represented by the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) [5] that defines post-con-

trast acute kidney injury as an increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dl (or ≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$), or ≥ 1.5 times from baseline, within 48–72 h of intravascular administration of contrast medium (CM).

The key recommendations of this guideline are the following:

1. Nephrotoxic medication

In CKD patients receiving CM, optimal nephrology care involves minimizing the use of nephrotoxic drugs (level of evidence A).

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers do not have to be stopped before CM administration (level of evidence D).

There is insufficient evidence to recommend withholding nephrotoxic drugs such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antimicrobial agents or chemotherapeutic agents before CM administration (level of evidence B).

Table 1. Management of CIN prevention

Glomerular filtration rate, mL/min	Management
≥ 60–90	Conduction of the study with preventive actions
≥ 45–60	Assessment of study necessity
≥ 30–45	According to vital signs
Less than 30	No study is conducted

2. Hydration

Preventive hydration should be used to reduce the incidence of post-contrast acute kidney injury in patients at risk (level of evidence B).

Intravenous saline and bicarbonate protocols have similar efficacy for hydration (level of evidence A).

For intravenous and intra-arterial CM administration with the second pass renal exposure, hydrate the patient with either: a) 3 mL/kg/h 1.4% bicarbonate (or 154 mmol/L solution) for 1 h before CM; or b) 1 mL/kg/h 0.9% saline for 3–4 h before and 4–6 h after CM (level of evidence D).

For intra-arterial CM administration with the first pass renal exposure, hydrate the patient with either: a) 3 mL/kg/h 1.4% bicarbonate (or 154 mmol/L solution) for 1 h before CM followed by 1 mL/kg/h 1.4% bicarbonate (or 154 mmol/L) for 4–6 h after CM; or b) 1 mL/kg/h 0.9% saline for 3–4 h before and 4–6 h after CM (level of evidence D).

Oral hydration as the sole means of prevention is not recommended (level of evidence D).

No other drug recommendations (acetylcysteine, statins) and dialysis for CIN prevention were presented in the guidelines; it is associated with their poor evidential base. However, a positive effect of nebivolol that is used to reduce the risk of CIN and is prescribed before contrast study was not evaluated [6].

An important aspect is also the absence of the need to prescribe diuretics both in CIN and in acute kidney injury (see below) [7].

Difference in diuretics management in AKI and CKD

1. Sudden stop of diuresis:

— acute kidney injury: diuretics are contraindicated, euvolemia maintenance is recommended.

2. Chronic fluid retention:

— chronic kidney disease: long-term diuretic therapy is indicated (loop diuretics and aldosterone antagonists), vascular hypovolemia should be avoided.

Before deciding to perform PCI, our clinic has chosen the following algorithm (Table 1).

Therefore, **nowadays the only method of CIN prevention is hydration** [5, 8], and risks are determined by glomerular filtration rate and by the state of the cardiovascular system.

Toxic effect of contrast substances is realized through:

1) properties of the molecule of contrast itself (tubular cell damage);

2) induced ischemia with oxidative stress and vasoconstriction [9].

Serum creatinine levels peaking 2–3 days after administration of contrast medium and returning to baseline within

7–10 days after administration are accompanied by ischemic changes [10].

While evaluating CIN pathogenesis, our attention was paid to another aspect about ischemia — the successful use of edaravone, an agent blocking the ischemic cascade; nowadays, it is used for treatment of acute ischemic stroke [11]. It is to be recalled some facts about edaravone:

— this agent was involved in clinical studies with a high level of evidence that have been conducted in Japan since 2001;

— every third patient having received the drug during the first 24 hours after onset of ischemia will have no consequence of stroke at all;

— this is the first drug over the past 23 years that is approved by the Food and Drug Administration in 2017 for treatment of amyotrophic lateral sclerosis [12].

In our clinic, three patients with stage 3b CKD have received 30 mg of edaravone (Xavron, Ukraine) intravenously twice a day before PCI and two days after the procedure. Development of CIN was observed in one patient; two patients have shown less than a 1.5-fold increase in serum creatinine level during 5 days of monitoring.

We believe that the initiation of use of **edaravone for CIN prevention** provides a clinical perspective. Nevertheless, future trials need to be done to prove the possibility of preventing CIN with edaravone.

Conflicts of interests. The author declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. National Kidney Foundation “K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification”. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002. 39(1, suppl. 2). S1-266.
2. Junseok Jeon, Suhyun Kim, Heejin Yoo, Kyunga Kim, Yaerim Kim et al. Risk Prediction for Contrast-Induced Nephropathy in Cancer Patients Undergoing Computed Tomography under Preventive Measures. *Journal of Oncology*. Vol. 2019, ID 8736163, 7 p. <https://doi.org/10.1155/2019/8736163>.
3. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P. et al., for the KDIGO Work Group. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. *Kidney Int*. 2012 Mar. 2(1). 1-138.
4. Gurm H.S., Seth M., Kooiman J. et al. A novel tool for reliable and accurate prediction of renal complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013 Jun 4. 61(22). 2242-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.026. (Original) PMID: 23721921.
5. Aart J. van der Molen, Peter Reimer, Ilona A. Dekkers et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin

and chronic dialysis patients: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *European Radiology*. Epub 2018 February 7.

6. Shamekhi Amiri F. Recent advances in the treatment of renal diseases with nebulivolol: A literature review. *Nephrol. Ther.* 2016 Jun. 12(3). 140–8. doi: 10.1016/j.nephro.2016.01.011. Epub 2016 Apr 22.

7. Ivanov D.D., Rostaing L. Diuretics and advanced features of nephroprotection. *Kidneys*. 2019. 8(1). 9–14.

8. Maioli M., Toso A., Leoncini M., Musilli N., Grippo G., Ronco C., McCullough P.A., Bellandi F. Bioimpedance-Guided Hydration for the Prevention of Contrast-Induced Kidney Injury: The HYDRA Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018 Jun 26. 71(25). 2880–2889. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.022.

9. Yang J., Peng Y., Tsai S., Tyan Y., Lu C. et al. The molecular mechanism of contrast-induced nephropathy (CIN) and its link to in vitro studies on iodinated contrast media (CM). *Biomedicine (Taipei)*. 2018 Mar. 8(1). 1. doi: 10.1051/bmdcn/2018080101.

10. Hossain M.A., Costanzo E., Cosentino J., Patel C., Qaisar H., Singh V., Khan T., Cheng J.S., Asif A., Vachharajani T.J. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2018. 29. 1–9.

11. Masaya E., Endo A., Yatsushige H., Fushimi K., Otomo Y. Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy. *Stroke*. 2019. 50(3). 652–658. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023815.

12. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2018 Jan. 62(1). 20–38. doi: 10.3164/jcbn.17-62.

Received: 08.07.2019

Revised 17.07.2019

Accepted 18.07.2019 ■

Information about author

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: drivanovdd@gmail.com; ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2609-0051

Иванов Д.Д.

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

Контраст-индуцированная нефропатия: поиск новых решений для предотвращения ее развития

Резюме. Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является основной причиной острого повреждения почек и ухудшает прогноз хронической болезни почек. Для определения клинического риска развития КИН предлагаются различные медицинские калькуляторы. Основным критерием оценки возможного развития КИН является начальная скорость клубочковой фильтрации, представленная расчетной скоростью клубочковой фильтрации. Токсическое действие контрастных веществ реализуется через свойства самой молекулы контраста (повреждение тубулярных клеток) и посредством индуцированной ишемии с окислительным стрессом и вазоконстрикцией. Существующие методы предотвращения развития КИН основываются на снижении токсического действия контрастного вещества и предотвращении гипоксического почечного шока. В настоящее время предложено применение ацетилцистеина, статинов,

некоторых других подходов, например гемодиализа. Однако доказательная база является наиболее информативной в отношении гидратации, которую следует использовать перед введением контрастного вещества наряду с минимизацией дозы контраста. Тем не менее достоверных рекомендаций по снижению КИН не разработано. Мы предложили использовать эдаравон, который имеет доказательную базу при ишемическом инсульте, для предотвращения развития КИН. Три пациента с хронической болезнью почек стадии 3b получали по 30 мг эдаравона 2 раза в день перед инфузией контрастного вещества и в течение двух дней после введения контраста. У двух пациентов развития КИН удалось избежать. Предложенный подход требует дальнейших исследований для оценки его эффективности.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия; гидратация; хроническая болезнь почек; эдаравон

Иванов Д.Д.

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

Контраст-індукована нефропатія: пошук нових рішень для запобігання її розвитку

Резюме. Контраст-індукована нефропатія (КИН) є основною причиною гострого ураження нирок і погіршує прогноз хронічної хвороби нирок. Для визначення клінічного ризику розвитку КИН пропонуються різні медичні калькулятори. Основним критерієм оцінки можливого розвитку КИН є початкова швидкість клубочкової фільтрації, представлена розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації. Токсичний ефект контрастних речовин реалізується через властивості самої молекули контрасту (пошкодження тубулярних клітин) і шляхом індукованої ішемії з окислювальним стресом і вазоконстрикцією. Існуючі методи запобігання розвитку КИН ґрунтуються на зниженні токсичної дії контрастної речовини і запобіганні гіпоксичному нирковому шоку. На даний час запропоноване застосування ацетилцистеїну, статинів, деяких інших підхо-

дів, наприклад гемодіалізу. Однак доказова база є найбільш інформативною щодо гідратації, яку слід використовувати перед введенням контрастної речовини разом із мінімізацією дози контрасту. Однак вірогідних рекомендацій щодо зниження КИН не розроблено. Ми запропонували застосовувати едаравон, що має доказову базу за ішемічного інсульту, для запобігання розвитку КИН. Три пацієнти з хронічною хворобою нирок стадії 3b отримували по 30 мг едаравону 2 рази на день перед інфузією контрастної речовини і протягом двох днів після введення контрасту. У двох пацієнтів розвитку КИН вдалося уникнути. Запропонований підхід вимагає подальших досліджень для оцінки його ефективності.

Ключові слова: контраст-індукована нефропатія; гідратація; хронічна хвороба нирок; едаравон

L.I. Vakulenko

State Institution “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Dnipro, Ukraine

24-hour blood pressure profile in children with chronic pyelonephritis and chronic kidney disease stages I–III

Abstract. Background. Blood pressure (BP) monitoring is important for the management of patients with chronic kidney disease (CKD), both for the conventional cardiovascular risk reduction and long-term preservation of kidney function. The purpose was to study the features of 24-hour blood pressure profile in children with chronic pyelonephritis (CPN) and CKD stages I–III. **Materials and methods.** A total of 94 patients aged from 6 to 17 years with chronic pyelonephritis in remission and CKD stages I–III were examined. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was carried out followed by mathematical processing. **Results.** Thus, a comparative analysis of the systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) indicators obtained within a single BP measurement and during 24-hour ABPM showed their differences in 25.5 % of cases. According to ABPM findings, 22.3 % of CKD children demonstrated elevated BP and 34.0 % — arterial hypertension (AH). It was found that the relative number of patients with sustained and labile AH gradually increased with a decrease in renal functions (mild-to-moderate CKD progression). The analysis of night-time BP dipping degree in patients with CKD revealed a gradual decrease in the relative number of patients with optimal BP dipping for both SBP (from 61.7 % in CKD stage I to 47.1 % in CKD stage III) and DBP (53.2 and 11.8 %, respectively; $p = 0.0049$). Night-peakers with night-time stable elevation of SBP (11.8 %) and DBP (29.4 %) were the patients with CKD stage III. **Conclusions.** The number of hypertensive patients increases among CPN children during CKD progression. AH in children with progressive nephropathy is characterized by a greater contribution from DBP and stable elevation of night-time BP.

Keywords: blood pressure; 24-hour blood pressure profile; children; chronic pyelonephritis; chronic kidney disease

Introduction

Today, pathophysiological mechanisms leading to increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease (CKD) have not been fully understood, but there is hard evidence of a close link between heart and kidney [1–4]. Interaction between kidney diseases and the cardiovascular system, so called “cardiorenal syndrome” (CRS) [1–3], has been much discussed recently. Cardiorenal syndrome involves a variety of acute and chronic diseases in which the dysfunction of either the heart or kidneys may cause the failure of the other organ [3, 4]. CRS type 4, or chronic renocardiac syndrome, is defined as “chronic kidney pathology leading to heart failure”, refers to the development of cardiovascular system pathology at any stage of CKD [1, 2, 4, 5]. Patients with CKD are particularly prone

to developing cardiac dysfunction due to the high prevalence of cardiovascular risk factors in this population, but the contribution of specific risk factors should be taken into account [5]. The most important risk factor for developing renocardiac disorders is increased blood pressure (BP), both in adults and children [1, 4, 6].

A number of studies have shown that high BP plays the role of an independent risk factor for rapid reduction in glomerular filtration rate (GFR) in patients with renal diseases [6–9]. BP monitoring is important for the management of patients with CKD, both for the conventional cardiovascular risk reduction and long-term preservation of kidney function [8]. The parameters of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) have more pronounced predictive value for the diagnosis of target organ damage than

the indicators determined at a single office/home BP measurement [8, 10].

Normal BP values assessed by a single office measurement cannot rule out masked arterial hypertension (AH), night-time hypertension and other deviations from the norm in children with CKD [8, 10]. 2017 American Academy of Pediatrics Guidance recommends the 24-hour ABPM for children and adolescents with CKD, regardless of routine office BP measurements, at least once a year [8, 11].

The purpose of our work was to determine the features of 24-hour blood pressure profile in children with chronic pyelonephritis (CPN) and chronic kidney disease stages I–III.

Materials and methods

A total of 94 patients aged from 6 to 17 years (41 boys, 53 girls) with chronic pyelonephritis and CKD stages I–III were examined. The control group consisted of 78 apparently healthy children of the corresponding age and sex. All the patients received inpatient treatment in the Nephrology Department of SI “Dnipropetrovsk Regional Children’s Clinical Hospital of DRC”. The planned clinical study was approved by the Bioethics Committee of the SI “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine” and conducted in accordance with the 1975 version of the Declaration of Helsinki. The criteria for inclusion in the study were: the presence of a voluntary informed consent of a child and his/her parents for study participation; age of patients from 6 years to 17 years 11 months and 29 days; the presence of verified diagnoses of CPN and CKD stages I–III; the absence of clinical and laboratory signs of CPN exacerbation. The criteria for exclusion of patients from the study were: refusal of a child or his/her parents to participate in the study; the presence of congenital heart disease or other primary cardiac diseases, acute infections, diabetes mellitus, essential or neuroendocrine AH.

Based on the renal functions state, children were divided into respective groups: group 1 — 47 patients with CKD stage I; group 2 — 30 patients with CKD stage II; group 3 — 17 children with CKD stage III.

The office BP measurement was performed three times with an interval of 2–3 minutes after rest for 10–15 minutes beforehand in a comfortable sitting position using a tonometer with an appropriately fitted cuff corresponding to the age and arm circumference.

24-hour ABPM was carried out using the software-hardware system “Cardiotechnica-04-BP-1” (ZAO “IN-CART”, St. Petersburg, RF). The following quantitative parameters were assessed analyzing the 24-hour ABPM results: average 24-hour BP, mean daytime and mean night-time values of systolic (SBP) and diastolic BP (DBP), mean BP, pulse BP, heart rate, maximum and minimum values of SBP, DBP and heart rate, indexes of SBP and DBP load at daytime and night-time (time rate index), the magnitude and velocity of SBP and DBP morning surge.

Daytime and night-time SBP and DBP variability was determined by the standard deviation of these indicators from the mean value. The degree of nocturnal BP dipping

or daily index (the ratio of average daytime BP to average night-time BP values, SBP daily index, DBP daily index) were also calculated. The average 24-hour, mean daytime and mean night-time SBP and DBP values were assessed using percentile tables (percentiles 5, 50, 90, 95) depending on the child’s gender and height.

When evaluating BP, normal BP, elevated BP and hypertension were identified using the 2017 American Academy of Pediatrics Guidance [11]. Sustained AH was diagnosed at an average 24-hour BP level above 95th percentile with the index of BP load of more than 50 %. Labile AH was determined if the index of BP load ranged from 25 to 50 %, but an average 24-hour BP level was below 95th percentile.

By the value of BP daily index, 4 variants were distinguished: dippers — the daily index 10–22 %; non-dippers — daily index 0–10 %; over-dippers — daily index over 22 %; night-peakers — daily index less than 0 %.

The results were statistically analyzed using the Statistica 8.0 package. The Shapiro-Wilk normality test was used to check the normal distribution of variables according to the Gaussian distribution model. Given the non-Gaussian distribution in most of the samples, the results were presented as median (Me) and interquartile range (Q25; Q75). The mean values between groups were compared using the Mann-Whitney test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

According to the results of a single BP measurement, elevated BP was diagnosed in 9.6 % and AH in 21.3 % of patients, while 24-hour ABPM revealed elevated BP in 22.3 % and AH in 34.0 % of patients. Thus, a comparative analysis of the SBP and DBP indicators, obtained at a single BP measurement and during 24-hour ABPM, showed their differences in 25.5 % of cases. Masked AH was registered in 12.8 % of patients.

The structure of BP in the examined children with CPN and CKD is presented in Table 1.

Analysis of the main integrated indicators determined during 24-hour ABPM in children with CPN and CKD found the relative number of AH patients gradually increased with a decrease in renal functions (mild-to-moderate CKD progression).

The maximum pathological changes occurred in the group of children with CPN and CKD stage III, as AH was diagnosed in more than half of the patients — 58.8 %. AH stage I prevailed in the structure of AH (21.3, 26.7 and 41.2 % in CKD stage I, II and III, respectively).

The relative number of patients with stable and labile AH gradually increased with CKD progression (Fig. 1).

In the overall structure of hypertension, labile hypertension prevailed in CPN patients (53.1 %), stable hypertension was detected somewhat less frequently — in 46.9 % of children. The proportion of hypertensive patients (stable AH + labile AH) in the group of children with CKD stage III was statistically significantly higher than in patients with CKD stage I (58.8 and 25.5 %, respectively; $p = 0.0172$) and in those with CKD II stage (58.8 and 33.4 %, respectively; $p = 0.0290$).

The analysis of night-time BP dipping degree in CKD patients revealed a gradual decrease in the relative number of patients with optimal BP dipping (dippers) in CKD mild-to-moderate progression for both SBP (from 61.7 % in CKD stage I to 47.1 % in CKD stage III) and DBP (53.2 and 11.8 %, respectively; $p = 0.0049$) (Fig. 2).

By contrast, the relative number of patients with an inadequate night-time BP dipping (non-dippers) increased in reference to the indicators of SBP (from 29.8 % in CKD stage I to 41.1 % in CKD stage III) and DBP (25.5 and 58.8 %, respectively; $p = 0.0172$) (Fig. 3).

Night-peakers with night-time stable elevation of SBP (11.8 %) and DBP (29.4 %) were detected among patients with CKD stage III.

The study of BP morning pattern, namely the magnitude and velocity of SBP and DBP morning surge, found a number of features (Tables 2, 3).

The median of SBP morning surge did not exceed the normative value of 56.5 mm Hg in all groups of the examined children. The median velocity of DBP morning surge was elevated in all examined groups, while the median of SBP morning surge was above the norm only in children with CKD stage I.

The detailed analysis found that the relative number of children with increased magnitude of SBP morning surge in CKD stage III was statistically significantly higher than that in case of CKD stage I (29.4 and 4.2 %, respectively; $p = 0.0057$) and CKD stage II (29.4 and 3.3 %, respectively; $p = 0.0126$) (Table 3).

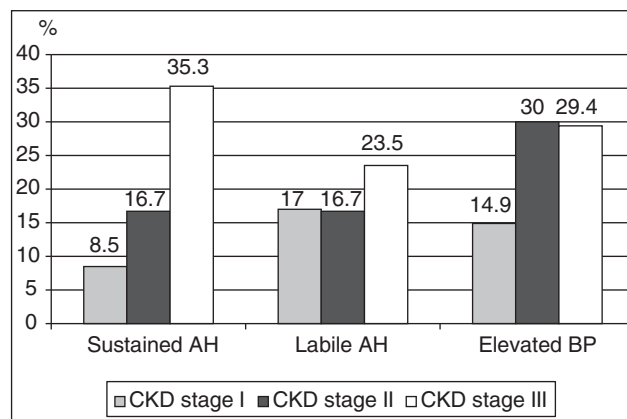


Figure 1. The frequency of sustained, labile AH and elevated BP in children with CPN and CKD assessed by 24-hour ABPM (%)

Table 1. The structure of 24-hour BP profile in children with CPN and CKD

BP	CKD stage I, n = 47		CKD stage II, n = 30		CKD stage III, n = 17		The total number of CKD children, n = 94		Control group, n = 78	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	25	53.2	11	36.6	2	11.8	38	40.4	48	61.5
	$p_1 > 0.05$		$p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.05$		$p_1 < 0.05$ $p_3 < 0.05$ $p_4 < 0.05$		$p_1 < 0.05$		-	
Hypotension	3	6.4	-	-	-	-	3	3.2	23	29.5
	$p_1 < 0.05$		-		-		$p_1 < 0.05$		-	
Elevated BP	7	14.9	9	30.0	5	29.4	21	22.3	7	9.0
	$p_1 > 0.05$		$p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.05$		$p_1 > 0.05$ $p_3 > 0.05$ $p_4 > 0.05$		$p_1 < 0.05$		-	
Stage I AH	10	21.3	8	26.7	7	41.2	25	26.6	-	-
	$p_1 < 0.05$		$p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.05$		$p_1 < 0.05$ $p_3 > 0.05$ $p_4 > 0.05$		$p_1 < 0.05$		-	
Stage II AH	2	4.2	2	6.7	3	17.6	7	7.5	-	-
	$p_1 > 0.05$		$p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$		$p_1 > 0.05$ $p_3 > 0.05$ $p_4 > 0.05$		$p_1 < 0.05$		-	
AH in total	12	25.5	10	33.4	10	58.8	32	34.0	-	-
	$p_1 < 0.05$		$p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.05$		$p_1 < 0.05$ $p_3 > 0.05$ $p_4 < 0.05$		$p_1 < 0.05$		-	

Notes: p_1 – significance of differences in comparison to the control group; p_2 – significance of differences between groups 1 and 2; p_3 – significance of differences between groups 2 and 3; p_4 – significance of differences between groups 1 and 3.

The proportion of children with increased velocity of SBP and DBP morning surge did not differ statistically significantly between examined groups, but the relative number of patients with increased velocity of DBP morning surge was significantly higher in CKD stage II (63.3 and 33.3 %, respectively; $p = 0.0256$) and CKD stage III (58.8 and 23.5 %, respectively; $p = 0.0465$).

Discussion

AH is considered to be one of the main factors contributing to the progression of CKD, increasing the risk of cardiovascular complications and suppressing neurocognitive functions [12, 13]. Our results of BP studies suggest that the number of hypertensive patients increases in CKD progression towards the terminal stage of chronic renal failure.

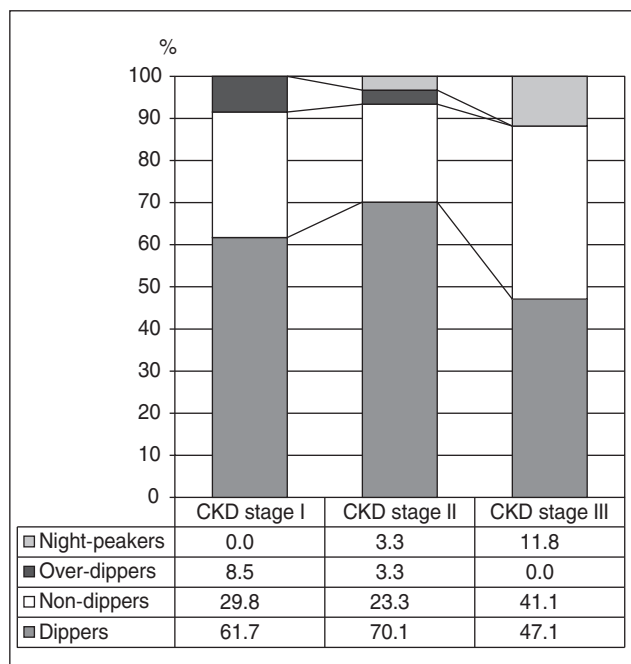


Figure 2. The ratio of 24-hour SBP profile variants in reference to the degree of night-time BP dipping in children with CPN and CKD (%)

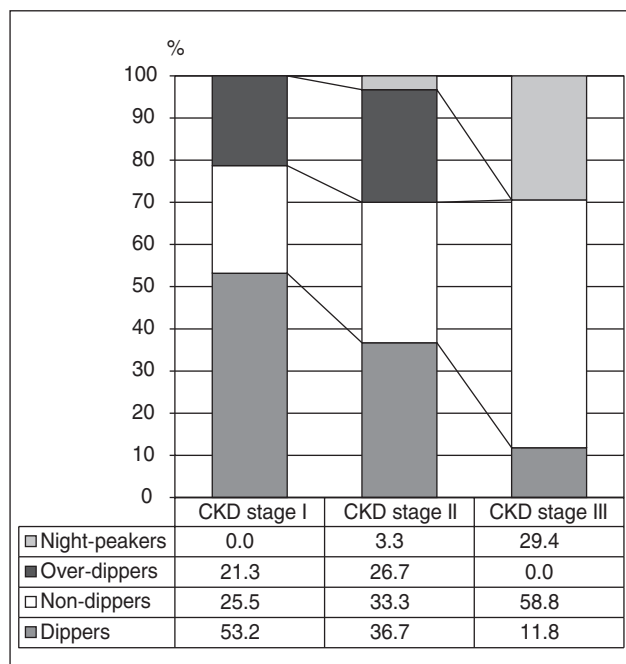


Figure 3. The ratio of 24-hour DBP profile variants in reference to the degree of night-time BP dipping in children with CPN and CKD (%)

Table 2. Indicators of SBP and DBP morning pattern in reference to the 24-hour ABPM results in children with CPN and CKD, Me (Lq; Uq)

Indicators	Patient groups		
	CKD stage I, n = 47	CKD stage II, n = 30	CKD stage III, n = 17
Magnitude of BP morning surge, mm Hg:			
SBP	29.8 (24.7; 34.8)	28.1 (24.8; 32.1)	34.0 (12.1; 56.7)
DBP	27.4 (22.9; 33.3)	26.7 (21.9; 30.9)	25.9 (12.9; 41.1)
Velocity of BP morning surge, mm Hg/h:			
SBP	12.3 (7.9; 17.3)*	9.1 (4.2; 15.1)	2.9 (-2.0; 16.6)
DBP	14.8 (6.6; 23.2)*	17.3 (6.9; 24.2)*	11.9 (-3.6; 34.1)*

Note: * — $p < 0.05$ in comparison to normal values.

Table 3. The frequency and velocity of BP morning surge in children with CPN and CKD (%)

Indicators	Patient groups		
	CKD stage I, n = 47	CKD stage II, n = 30	CKD stage III, n = 17
Magnitude of BP morning surge:			
SBP	4.2	3.3	29.4
DBP	14.9	20.0	17.6
Velocity of BP morning surge:			
SBP	48.9	33.3	23.5
DBP	53.2	63.3	58.8

These results are supported by the data of the CKiD study, which determined an increase in the number of children with AH and cardiovascular complications due to reduced kidney function [14].

Comparative analysis of 24-hour ABPM and office BP measurement results shows that a statistically significantly greater number of patients were diagnosed with AH (34.0 and 21.3 %, respectively; $p = 0.0474$) and elevated BP (22.3 and 9.6 %, respectively; $p = 0.0385$) assessed by 24-hour ABPM. The data obtained coincide with the results of other researchers. Thus, when comparing the results of office BP measurement and 24-hour ABPM in 359 children with CKD and GFR at least 30 ml/min, the latter method revealed a greater relative number of patients with both elevated BP and AH [10].

A detailed analysis of 24-hour BP profile in children with CPN and CKD demonstrates DBP and night-time stably elevated BP to be great contributors to AH. Previous studies also show that masked AH is diagnosed mainly by DBP [15] and the detection of isolated night-time BP elevation [16]. These data can be an argument to conclude that BP normal level assessed by a single office measurement does not allow ruling out masked AH in CKD children. Therefore, it is now recommended to perform 24-hour ABPM for all CKD children regardless of BP level assessed by a single office BP measurement [17–19].

The analysis of night-time BP dipping degree in patients with CKD revealed a gradual decrease in the relative number of patients with optimal BP dipping (dippers) in CKD progression and thus, an increase in the number of non-dipper patients. Taking into consideration that non-dipping BP pattern is associated with suppression of parasympathetic nervous system activity and an increase in sympathetic nervous system activity throughout the night, it appears that hypersympathicotonia significantly influence not only 24-hour BP profile and AH development, but also CKD progression [20]. In the view of most clinicians, the non-dipping circadian rhythm of BP in CKD patients is closely linked to cardiovascular complications, particularly, left ventricular hypertrophy [21].

Although statistically significant between-groups differences in indices of BP morning surge were not obtained by a majority of comparisons, the fact of an increase in magnitude and velocity of BP morning surge in CKD children with reduced renal function deserves attention. It should be noted that the morning BP surge is mediated by rapid sympathetic nervous system activation with the development of vasoconstriction [7, 22]. Also, in the morning, the endothelial function decreases, and the level of thrombogenic factors increases [23, 24]. All these processes can result in cardiovascular events in CKD patients [25]. So, the presence of increased and rapid morning BP surge in CKD patients considers them not only as a risk group for future cardiovascular events but also indicates an increased risk of target organ damage.

Conclusions

The number of hypertensive patients increases among CPN children at the stage of CKD progression. AH in children with progressive nephropathy is characterized by

a greater contribution from DBP and stable elevation of night-time BP. Increased night-time BP can be considered as an indicator of AH stability and an additional risk factor for cardiovascular complications in this category of patients. Indicators of the 24-hour ABPM, especially which are tied to the circadian rhythm of BP, demonstrate a significant role of the autonomic nervous system dysfunction in the development and progression of CKD as well as cardiovascular pathology.

Conflicts of interests. The author declares the absence of any conflicts of interests with respect to the research, authorship, and publication of this article.

Peer-viewers: head of the Pediatric Department 2 of Kharkiv National Medical University, MD, PhD, Professor Makieieva N.I.; head of the Department of Family Medicine of SI “Dnipropetrovsk Medical Academy of MH of Ukraine”, MD, PhD, Professor Vysochyna I.L.

References

1. Di Lullo L. Hypertension, type IV cardiorenal syndrome and chronic kidney disease: Pathophysiological and therapeutical approach. *World. J. Hypertens.* 2017. № 7 (1). P. 10-18. doi: 10.5494/wjh.v7.i1.10.
2. Edmonston D., Morris J.D., Middleton J.P. Working Toward an Improved Understanding of Chronic Cardiorenal Syndrome Type 4. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2018. № 25(5). P. 454-467. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.010.
3. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J.E.A., Chang T.I., Costa S. L.K.L. et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019. № 139(16). e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
4. Kaddourah A., Goldstein S.L. Heart Failure in the Child and Young Adult. Chapter 31. *Childhood Cardiorenal Syndrome. Academic Press.* 2018. doi: 10.1016/C2014-0-01738-8
5. Pinheiro da Silva A.L., da Silva M.J. Type 4 cardiorenal syndrome. *Rev. Port. Cardiol.* 2016. № 35(11). P. 601-616. doi: 10.1016/j.repc.2016.06.007.
6. Vidi S.R. Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2018. № 30. P. 247-251. doi: 10.1097/MOP.0000000000000595.
7. Bilo G., Grillo A., Guida V., Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr. Blood Press. Control.* 2018. № 11. P. 47-56. doi: 10.2147/IBPC.S130277.
8. Gabriele M.M., Nogueira P.C.K. Management of Hypertension in CAKUT: Protective Factor for CKD. *Front. Pediatr.* 2019. № 7. P. 222. doi: 10.3389/fped.2019.00222.
9. Waraby B.A., Abraham A.G., Schwartz G.J. et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. *Am. J. Kidney Dis.* 2015. № 65. P. 878-888. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008.
10. Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Ленаева Т.В., Кыргызанова Т.А., Длин В.В. Диагностическое значение уровня разового артериального давления для выявления скрытой артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018. № 62 (2). С. 54-59.

11. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. *Pediatrics*. 2017. № 140. P. 1-72. e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
12. Hamrahan S.M., Falkner B. *Hypertension in Chronic Kidney Disease*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. № 956. P. 307-325. doi: 10.1007/5584_2016_84.
13. Lande M.B., Mendley S.R., Matheson M.B. et al. *Association of blood pressure variability and neurocognition in children with chronic kidney disease*. *Pediatr. Nephrol.* 2016. № 31. P. 2137-2144. doi: 10.1007/s00467-016-3425-2.
14. Barletta G.M., Flynn J., Mitsnefes M. et al. *Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study*. *Hypertension*. 2018. № 71 (3). P. 444-450. doi: 10.1007/s00467-013-2737-8.
15. Cilsal E., Koc A.S. *Renal resistive index significantly increased in hypertensive children and it is independently related to the pulse pressure and left ventricular mass index*. *Clin. Exp. Hypertens*. 2018. № 4. P. 1-8. doi: 10.1080/10641963.2018.1523920.
16. Mitsnefes M.M., Pierce C., Flynn J. et al. *For the CKiD study group. Can office blood pressure readings predict masked hypertension?* *Pediatr. Nephrol.* 2016. № 31. P. 163-166. doi: 10.1007/s00467-015-3212-5.
17. Andrade H., Pires A., Noronha N. et al. *Importance of ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and prognosis of pediatric hypertension*. *Rev. Port. Cardiol.* 2018. № 37 (9). P. 783-789. doi: 10.1016/j.repc.2017.09.026.
18. Gupta D., Chaturvedi S., Chandy S., Agarwal I. *Role of 24-h ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic kidney disease* *Indian. J. Nephrol.* 2015. № 25 (6). P. 355-361. doi: 10.4103/0971-4065.148305.
19. Peterson C.G., Miyashita Y. *The Use of Ambulatory Blood Pressure Monitoring as Standard of Care in Pediatrics*. *Front. Pediatr.* 2017. № 5. P. 153. doi: 10.3389/fped.2017.00153.
20. Fedecostante M., Spannella F., Cola G., Espinosa E., Dessi-Fulgheri P., Sarzani R. *Chronic kidney disease is characterized by "double trouble" higher pulse pressure plus night-time systolic blood pressure and more severe cardiac damage*. *PLoS One*. 2014. № 9 (1). e86155. doi: 10.1371/journal.pone.0086155.
21. Che X., Mou S., Zhang W. et al. *The impact of non-dipper circadian rhythm of blood pressure on left ventricular hypertrophy in patients with non-dialysis chronic kidney disease*. *Acta Cardiol.* 2017. № 72 (2). P. 149-155. doi: 10.1080/00015385.2017.1291133.
22. Johnson A.W., Hissen A.L., Macefield V.G., Brown R., Taylor C.E. *Magnitude of Morning Surge in Blood Pressure Is Associated with Sympathetic but Not Cardiac Baroreflex Sensitivity*. *Front Neurosci.* 2016. № 10. P. 412. doi: 10.3389/fnins.2016.00412.
23. Kıvrak A., Özbiçer S., Kalkan G.Y., Gür M. *Morning blood pressure surge and arterial stiffness in newly diagnosed hypertensive patients*. *Blood Press.* 2017. № 26 (3). P. 181-190. doi: 10.1080/08037051.2017.1278678.
24. Mahfouz R.A., Goda M., Galal I., Ghareb M.S. *Association of morning blood pressure surge with carotid intima-media thickness and cardiac dysfunction in patients with cardiac syndrome-X*. *Blood Press.* 2018. № 27 (5). P. 297-303. doi: 10.1080/08037051.2018.1476056.
25. Sheppard J.P., Hodgkinson J., Riley R., Martin U., Bayliss S., McManus R.J. *Prognostic Significance of the Morning Blood Pressure Surge in Clinical Practice: A Systematic Review*. *Am. J. Hypertens.* 2015. № 28 (1). P. 30-41. doi: 10.1093/ajh/hpu104.

Received 12.07.2019

Revised 27.07.2019

Accepted 29.07.2019 ■

Information about author

Liudmyla Vakulenko, PhD, MD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; orcid id: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>.

Вакулєнко Л.І.

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

Добовий профіль артеріального тиску в дітей із хронічним пієлонефритом та хронічною хворобою нирок I–III стадій

Резюме. Актуальність. У веденні пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) важливе значення як для зниження традиційного серцево-судинного ризику, так і для збереження залишкової функції нирок протягом тривалого часу має контроль артеріального тиску (АТ). **Мета роботи:** вивчити особливості добового профілю артеріального тиску в дітей із хронічним пієлонефритом (ХПН) і I–III стадією ХХН. **Матеріали та методи.** Обстежені 94 дитини віком від 6 до 17 років із хронічним пієлонефритом поза загостренням і з ХХН I–III стадії. Проводили добове моніторування АТ із наступною математичною обробкою результатів. **Результати.** При порівняльному аналізі показників АТ, отриманих при разовому вимірюванні та при проведенні ДМАТ, виявлено їх розбіжність у 25,5 % випадків. За даними ДМАТ, у дітей з ХПН в цілому підвищений АТ реєструвався у 22,3 % хворих, АГ — у 34,0 %. Встановлено, що зі зниженням ниркових функцій (легкий або помірний ступінь

ХХН) поступово збільшувалась відносна кількість хворих зі стабільною та лабільною АГ. Аналіз ступеня нічного зниження АТ у пацієнтів із ХПН виявив поступове зменшення відносної кількості пацієнтів з оптимальним рівнем зниження як систолічного АТ (від 61,7 % при ХХН I ст. до 47,1 % при ХХН III ст.), так і діастолічного АТ (53,2 і 11,8 % відповідно; $p = 0,0049$). Серед хворих із ХХН III стадії реєстрували пацієнтів *night-peakers*, які мали стійке підвищення систолічного (11,8 %) та діастолічного АТ (29,4 %) вночі. **Висновки.** Під час прогресування ХХН серед дітей із ХПН зростає кількість пацієнтів із підвищеним АТ та АГ. Характерними ознаками АГ у цієї категорії пацієнтів є суттєвіший внесок діастолічної складової та стійке підвищення нічного АТ.

Ключові слова: артеріальний тиск; добове моніторування артеріального тиску; діти; хронічний пієлонефрит; хронічна хвороба нирок

Вакуленко Л.И.

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

Суточный профиль артериального давления у детей с хроническим пиелонефритом и хронической болезнью почек I–III стадии

Резюме. Актуальность. В ведении пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) важное значение как для снижения традиционного сердечно-сосудистого риска, так и для сохранения остаточной функции почек в течение длительного времени имеет контроль артериального давления (АД). **Цель работы:** изучить особенности суточного профиля АД у детей с хроническим пиелонефритом (ХПН) с I–III стадией ХБП. **Материалы и методы.** Обследованы 94 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет с хроническим пиелонефритом вне обострения и ХБП I–III стадии. Проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с последующей математической обработкой результатов. **Результаты.** При сравнительном анализе показателей АД, полученных при разовом измерении и при проведении СМАД, выявлено их расхождение в 25,5 % случаев. По данным СМАД, у детей с ХПН в целом повышенное АД регистрировалось у 22,3 % больных, АГ — у 34,0 %. Установлено, что со снижением функции почек (легкая или умеренная степень ХБП) постепенно увеличивалось

относительное количество больных со стабильной и лабильной артериальной гипертензией (АГ). Анализ степени ночного снижения АД у пациентов с ХПН показал постепенное уменьшение относительного количества пациентов с оптимальным уровнем снижения как систолического АД (от 61,7 % при ХБП I стадии до 47,1 % при ХБП III стадии), так и диастолического АД (53,2 и 11,8 % соответственно; $p = 0,0049$). Среди больных с ХБП III стадии регистрировались пациенты *night peakers*, которые имели устойчивое повышение систолического (11,8 %) и диастолического АД (29,4 %) ночью. **Выводы.** Во время прогрессирования ХБП среди детей с ХПН увеличивается количество пациентов с повышенным АД и АГ. Характерными признаками АГ у этой категории пациентов являются существенный вклад диастолической составляющей и устойчивое повышение ночного АД.

Ключевые слова: артериальное давление; суточное мониторирование артериального давления; дети; хронический пиелонефрит; хроническая болезнь почек

Вакуленко Л.І.

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

Добовий профіль артеріального тиску в дітей із хронічним пієлонефритом та хронічною хворобою нирок I–III стадій

Резюме. Актуальність. У веденні пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) важливе значення як для зниження традиційного серцево-судинного ризику, так і для збереження залишкової функції нирок протягом тривалого часу має контроль артеріального тиску (АТ). **Мета роботи:** вивчити особливості добового профілю артеріального тиску в дітей із хронічним пієлонефритом (ХПН) і I–III стадією ХХН. **Матеріали та методи.** Обстежені 94 дитини віком від 6 до 17 років із хронічним пієлонефритом поза загостренням і з ХХН I–III стадії. Проводили добове моніторування АТ із наступною математичною обробкою результатів. **Результати.** При порівняльному аналізі показників АТ, отриманих при разовому вимірюванні та при проведенні ДМАТ, виявлено їх розбіжність у 25,5 % випадків. За даними ДМАТ, у дітей з ХПН в цілому підвищений АТ реєструвався у 22,3 % хворих, АГ — у 34,0 %. Встановлено, що зі зниженням ниркових функцій (легкий або помірний ступінь ХХН) поступово збільшувалась відносна кількість хворих зі стабільною та лабільною АГ. Аналіз ступеня нічного зниження АТ у пацієнтів із ХПН виявив поступове зменшення відносної кількості пацієнтів з оптимальним рівнем зниження як систолічного АТ (від 61,7 % при ХХН I ст. до 47,1 % при ХХН III ст.), так і діастолічного АТ (53,2 і 11,8 % відповідно; $p = 0,0049$). Серед хворих із ХХН III стадії реєстрували пацієнтів *night-peakers*, які мали стійке підвищення систолічного (11,8 %) та діастолічного АТ (29,4 %) вночі. **Висновки.** Під час прогресування ХХН серед дітей із ХПН зростає кількість пацієнтів із підвищеним АТ та АГ. Характерними ознаками АГ у цієї категорії пацієнтів є суттєвіший внесок діастолічної складової та стійке підвищення нічного АТ.

Ключові слова: артеріальний тиск; добове моніторування артеріального тиску; діти; хронічний пієлонефрит; хронічна хвороба нирок

Вступ

На сьогодні патофізіологічні механізми, що приводять до підвищеного серцево-судинного ризику в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), повністю не вивчені, але є беззаперечні докази тісного зв'язку між серцем і ниркою [1–4]. Останнім часом досить широко обговорюється взаємозв'язок між захворюваннями нирок і серцево-судинною системою, відомий як «cardiorenal syndrome» [1–3]. Кардіоренальний синдром (КРС) охоплює спектр захворювань, які зачіпають як серце, так і нирки, при яких гостра або хронічна дисфункція в одному органі може викликати гостру або хронічну дисфункцію в іншому органі [3, 4]. КРС 4-го типу, або хронічний ренокардіальний синдром,

визначений як «хронічна патологія нирок, що веде до серцевого пошкодження», являє собою ураження серцево-судинної системи на будь-якій стадії ХХН [1, 2, 4, 5]. Пацієнти з ХХН особливо схильні до розвитку серцевої дисфункції через високу поширеність серцево-судинних факторів ризику в цій популяції, але слід ураховувати внесок конкретних чинників ризику [5]. Найбільш важливим фактором ризику розвитку ренокардіальних порушень є підвищення артеріального тиску (АТ) як у дорослих, так і в дітей [1, 4, 6].

У низці досліджень було показано, що високий кров'яний тиск відіграє роль незалежного фактора ризику для більш швидкого зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів із нирковими

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» (Роскі), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Вакуленко Людмила Іванівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: vakulenkol@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 158-88-88.

For correspondence: Liudmyla Vakulenko, PhD, MD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net, phone: +38 (097) 158-88-88.

Full list of author information is available at the end of the article.

захворюваннями [6–9]. Контроль АТ стає значущим у веденні пацієнтів із ХХН як для зниження традиційного серцево-судинного ризику, так і для збереження залишкової функції нирок протягом тривалого часу [8]. Для діагностики ураження органів-мішеней більшу прогностичну значущість мають параметри амбулаторного добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), ніж показники, визначені при разовому офісному/домашньому вимірюванні артеріального тиску [8, 10].

Нормальний рівень АТ при разовому офісному вимірюванні не дозволяє виключити приховану артеріальну гіпертензію (АГ), нічну гіпертонію та інші відхилення від норми в дітей з ХХН [8, 10].

У настанові 2017 року Американська академія педіатрії рекомендує в дітей і підлітків із ХХН, незалежно від рутинного контролю АТ, що базується на офісних вимірюваннях, проведення ДМАТ як мінімум один раз на рік [8, 11].

Метою нашої роботи було визначення особливостей добового профілю АТ у дітей із хронічним пієло-нефритом (ХПН) та ХХН I–III стадії.

Матеріали та методи

Були обстежені 94 пацієнти віком 6–17 років (41 хлопчик, 53 дівчинки) із хронічним пієлонефритом та ХХН I–III стадії. Контрольну групу склали 78 умовно здорових дітей відповідного віку та статі. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні нефрології КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР». Заплановане клінічне дослідження було затверджене комітетом з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та проведене відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації (1975).

Критеріями включення хворих у дослідження були: наявність добровільної інформованої згоди дитини і її батьків на участь у клінічному дослідженні; вік пацієнтів від 6 до 17 років 11 міс. 29 днів; наявність верифікованого діагнозу ХПН та ХХН I–III стадій; відсутність клініко-лабораторних ознак загострення ХПН. Критеріями виключення хворих із дослідження були: відмова дитини або її батьків від участі в клінічному дослідженні; наявність вроджених вад серця або інших первинних серцевих захворювань, гострих інфекцій, цукрового діабету, есенціальної або нейроендокринної АГ.

Ураховуючи стан реальних функцій, дітей було розділено на відповідні групи: 1-ша група — 47 пацієнтів із ХХН I стадії; 2-га група — 30 обстежених із ХХН II стадії; 3-тя група — 17 дітей із ХХН III стадії.

Офісне вимірювання АТ проводилося трикратно з інтервалом у 2–3 хвилини після сидіння пацієнта протягом 10–15 хвилин у розслабленій позі з використанням тонометра із відповідною до віку й окружності плеча манжеткою, у стані спокою, у положенні сидячи.

Моніторинг АТ протягом доби проводився за допомогою програмно-апаратного комплексу «Кардіотехніка-04-АД-1» (ЗАО «ИНКАРТ», м. Санкт-Петербург, РФ). Під час аналізу результатів ДМАТ

оцінювали кількісні параметри: середньодобові, середньоденні та середньонічні значення САТ і ДАТ, середній АТ, пульсовий АТ, ЧСС, максимальні та мінімальні значення САТ, ДАТ, ЧСС, індекси навантаження підвищенням САТ і ДАТ у денний і нічний час (індекс часу гіпертензії), величину й швидкість ранкового підйому САТ і ДАТ.

Варіабельність САТ і ДАТ у денний і нічний час визначали за стандартним відхиленням цих показників від середньої величини. Також ураховували ступінь нічного зниження АТ або добовий індекс (відношення середньоденних показників до середньонічних, добовий індекс САТ, добовий індекс ДАТ). Оцінювали середньодобові, середньоденні та середньонічні значення САТ і ДАТ за допомогою процентильних таблиць (5, 50, 90, 95-й процентилі) залежно від статі та зросту дитини.

При оцінці АТ виділяли нормальний, підвищений АТ та АГ, використовуючи настанови Американської академії педіатрії 2017 р. [11]. Стабільну АГ діагностували при рівні середньодобового АТ понад 95-го процентилю, індекси навантаження підвищенням АТ більше від 50 %. Лабільна АГ визначалася при індексі навантаження підвищенням АТ від 25 до 50 %, але при рівні середньодобового АТ нижче від 95-го процентилю.

За величиною добового індексу АТ виділяли 4 варіанти: *dippers* — добовий індекс 10–22 %; *non-dippers* — добовий індекс 0–10 %; *over-dippers* — добовий індекс понад 22 %; *night-peakers* — добовий індекс менше від 0 %.

Результати статистично опрацьовані з використанням програми Statistica 8.0. Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Ураховуючи, що більшість вибірок не відповідали закону Гаусса, результати наведено у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q25; Q75). Для порівняння груп використовували критерій Манна — Уїтні. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$.

Результати

За результатами разового вимірювання АТ підвищений АТ був діагностований в 9,6 %, а АГ — у 21,3 % хворих; при проведенні ДМАТ підвищення АТ реєстрували в 22,3 % хворих, а АГ — у 34,1 %. Отже, розбіжність показників САТ і ДАТ, отриманих при разовому вимірюванні АТ та при проведенні ДМАТ, виявлена в 25,5 % випадків. Приховану АГ реєстрували в 12,8 % хворих.

Структура АТ в обстежених дітей із ХПН та ХХН наведена в табл. 1.

Під час аналізу основних інтегральних показників, що визначалися при ДМАТ у дітей із ХПН та ХХН, встановлено, що зі зниженням ниркових функцій (легкий та помірний ступінь ХХН) поступово збільшувалась відносна кількість хворих з АГ. Максимальні патологічні зміни відбувались у групі дітей з ХПН та ХХН III стадії, у яких АГ реєстрували більше ніж у половини

хворих (58,8 %). У структурі АГ переважала АГ I стадії (21,3, 26,7 та 41,2 % відповідно в групах із ХХН I, II та III стадії).

Поступово з прогресуванням ХХН у дітей із ХПН збільшувалась відносна кількість хворих зі стабільною та лабільною АГ (рис. 1).

У цілому в структурі АГ у хворих на ХПН переважала лабільна АГ (53,1 %), стабільну АГ визначали дещо рідше — у 46,9 % дітей. Питома вага пацієнтів з АГ (стабільна АГ + лабільна АГ) у групі дітей із ХХН III стадії була статистично значуще більшою, ніж у хворих із ХХН I (58,8 і 25,5 % відповідно; $p = 0,0172$) та ХХН II стадії (58,8 і 33,4 % відповідно; $p = 0,0290$).

Аналіз ступеня нічного зниження АТ у пацієнтів із ХПН виявив поступове зменшення відносної кількості пацієнтів з оптимальним рівнем зниження (*dippers*) АТ при легкому та помірному ступені ХХН як для САТ (від 61,7 % при ХХН I ст. до 47,1 % при ХХН III ст.), так і для ДАТ (53,2 і 11,8 % відповідно; $p = 0,0049$) (рис. 2).

Навпаки, відносна кількість пацієнтів із недостатнім ступенем зниження АТ вночі (*non-dippers*) зростала для САТ (від 29,8 % при ХХН I ст. до 41,1 % при ХХН III ст.) і ДАТ (відповідно 25,5 і 58,8 %; $p = 0,0172$) (рис. 3).

Серед хворих із ХХН III стадії реєстрували пацієнтів *night-peakers*, які мали стійке підвищення САТ (11,8 %) та ДАТ (29,4 %) вночі.

Дослідження показників ранкової динаміки АТ, а саме величини й швидкості ранкового підйому САТ і ДАТ виявило ряд особливостей (табл. 2, 3).

Медіана ранкового підйому САТ в усіх групах обстежуваних не перевищувала нормативного значення 56,5 мм рт.ст. Медіана швидкості ранкового підйому ДАТ була підвищеною в усіх групах, тоді як медіана САТ була вище від нормативної лише в дітей з ХХН I стадії.

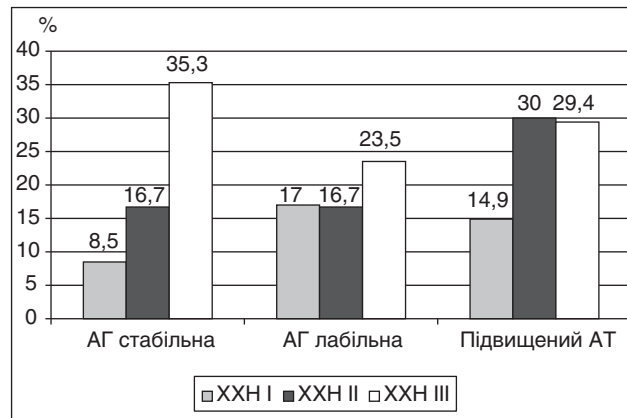


Рисунок 1. Частота стабільної, лабільної артеріальної гіпертензії та підвищеного артеріального тиску в дітей із хронічним пієлонефритом та хронічною хворобою нирок за даними ДМАТ (%)

Таблиця 1. Структура показників добового профілю артеріального тиску в дітей із хронічним пієлонефритом та хронічною хворобою нирок

Артеріальний тиск	ХХН I стадії, n = 47		ХХН II стадії, n = 30		ХХН III стадії, n = 17		Всього у дітей з ХПН, n = 94		Контрольна група, n = 78	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальний	25	53,2	11	36,6	2	11,8	38	40,4	48	61,5
	$p_1 > 0,05$		$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$		$p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$		$p_1 < 0,05$		—	
Гіпотензія	3	6,4	—	—	—	—	3	3,2	23	29,5
	$p_1 < 0,05$		—		—		$p_1 < 0,05$		—	
Підвищений	7	14,9	9	30,0	5	29,4	21	22,3	7	9,0
	$p_1 > 0,05$		$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$		$p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$		$p_1 < 0,05$		—	
АГ I стадії	10	21,3	8	26,7	7	41,2	25	26,6	—	—
	$p_1 < 0,05$		$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$		$p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$		$p_1 < 0,05$		—	
АГ II стадії	2	4,2	2	6,7	3	17,6	7	7,5	—	—
	$p_1 > 0,05$		$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$		$p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$		$p_1 < 0,05$		—	
Разом АГ	12	25,5	10	33,4	10	58,8	32	34,1	—	—
	$p_1 < 0,05$		$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$		$p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$		$p_1 < 0,05$		—	

Примітки: p_1 — відмінність із контрольною групою; p_2 — відмінність між 1-ю та 2-ю групами; p_3 — відмінність між 2-ю та 3-ю групами; p_4 — відмінність між 1-ю та 3-ю групами.

Під час детального аналізу було встановлено, що відносна кількість дітей із підвищеною величиною ранкового підйому САТ при ХХН III стадії вірогідно була статистично значуще більша, ніж при ХХН I ст. (29,4 і 4,2 %; $p = 0,0057$) та ХХН II ст. (29,4 і 3,3 %; $p = 0,0126$) (табл. 3).

Питома вага дітей із підвищеною швидкістю ранкового підйому САТ і ДАТ статистично значуще не відрізнялася в обстежених групах, однак відносна кількість пацієнтів із підвищеною швидкістю ранкового підйому ДАТ була вірогідно більшою при ХХН II ст. (63,3 і 33,3 %; $p = 0,0256$) та ХХН III ст. (58,8 і 23,5 %; $p = 0,0465$).

Обговорення

АГ вважається одним із головних чинників, що сприяє прогресуванню ХХН, підвищує ризик кардіоваскулярних ускладнень, пригнічує нейрокогнітивні функції [12, 13]. Результати проведених нами досліджень АГ дозволяють зробити висновок про зростаю-

чу кількість хворих із АГ під час прогресування ХХН у напрямку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Ці результати підкріплюються даними SKiD study, де визначене зростання кількості дітей із АГ та кардіоваскулярними ускладненнями при зниженні ре-нальних функцій [14].

При зіставленні результатів ДМАТ й офісного вимірювання АГ виявлено, що за даними ДМАТ у статистично значуще більшої кількості пацієнтів діагностовано як АГ (34,0 і 21,3 % відповідно; $p = 0,0474$), так і підвищений АГ (22,3 і 9,6 % відповідно; $p = 0,0385$). Отримані нами дані підтверджуються результатами, отриманими іншими дослідниками. Так, при порівнянні результатів офісного вимірювання АГ і ДМАТ у 359 дітей із ХХН та ШКФ не меншою за 30 мл/хв було визначено відносно більшу кількість хворих як із підвищеним АГ, так і з АГ [10].

При детальному аналізі добового профілю АТ у дітей із ХПН та ХХН було встановлено, що характерними ознаками АГ у дітей із ХХН є суттєвіший внесок діагно-

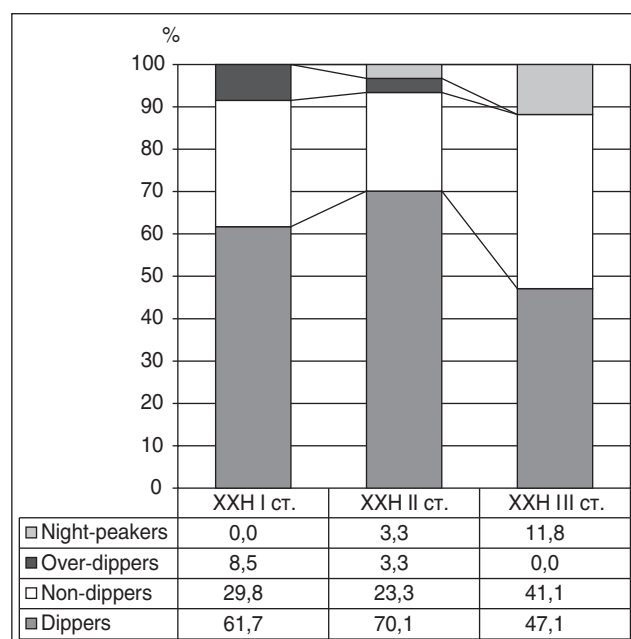


Рисунок 2. Співвідношення варіантів добового профілю систолічного артеріального тиску за ступенем нічного зниження в дітей із хронічним пієлонефритом та ХХН (%)

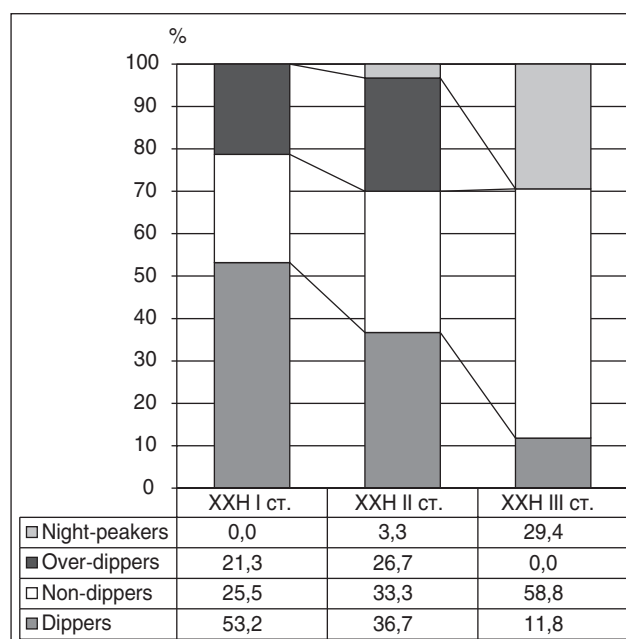


Рисунок 3. Співвідношення варіантів добового профілю діастолічного артеріального тиску за ступенем нічного зниження в дітей із хронічним пієлонефритом та ХХН (%)

Таблиця 2. Показники ранкової динаміки САТ і ДАТ за результатами ДМАТ, Ме (Lq; Uq), у дітей з хронічним пієлонефритом та ХХН

Показник	Групи пацієнтів		
	XXN I ст., n = 47	XXN II ст., n = 30	XXN III ст., n = 17
Величина ранкового підйому, мм рт.ст.:			
САТ	29,8 (24,7; 34,8)	28,1 (24,8; 32,1)	34,0 (12,1; 56,7)
ДАТ	27,4 (22,9; 33,3)	26,7 (21,9; 30,9)	25,9 (12,9; 41,1)
Швидкість ранкового підйому, мм рт.ст./год:			
САТ	12,3 (7,9; 17,3)*	9,1 (4,2; 15,1)	2,9 (-2,0; 16,6)
ДАТ	14,8 (6,6; 23,2)*	17,3 (6,9; 24,2)*	11,9 (-3,6; 34,1)*

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні з нормативними значеннями.

Таблиця 3. Частота підвищеної величини ранкового підйому АТ та швидкості ранкового підйому АТ у дітей з хронічним пієлонефритом та ХХН (%)

Показник	Групи пацієнтів		
	ХХН I ст., n = 47	ХХН II ст., n = 30	ХХН III ст., n = 17
Величина ранкового підйому, мм рт.ст.: САТ ДАТ	4,2 14,9	3,3 20,0	29,4 17,6
Швидкість ранкового підйому, мм рт.ст./год: САТ ДАТ	48,9 53,2	33,3 63,3	23,5 58,8

лічної складової та наявності пацієнтів із стійким підвищенням нічного АТ. Проведені раніше дослідження також демонструють, що прихована АГ діагностується переважно за рахунок ДАТ [15] та виявлення ізольованого підвищення АТ в нічний час [16]. Ці дані можна вважати підґрунтям для висновку, що нормальний рівень разового офісного вимірювання АТ не дозволяє виключити приховану АГ у дітей з ХХН. Тому на цей час у всіх дітей із ХХН, незалежно від рівня разового офісного артеріального тиску, рекомендується проводити ДМАТ [17–19].

При аналізі ступеня нічного зниження АТ у пацієнтів із ХПН виявлене поступове зменшення відносної кількості пацієнтів з оптимальним рівнем зниження (*dippers*) АТ при прогресуванні ХХН і, відповідно, зростання пацієнтів *non-dippers*. Якщо прийняти до уваги, що профіль АТ *non-dippers* пов'язують із пригніченням парасимпатичної ланки та активацією симпатичної ланки вегетативної нервової системи вночі, можна думати про суттєвий вплив гіперсимпатикотонії не тільки на добовий профіль АТ, формування АГ, але й прогресування ХХН [20]. На думку більшості клініцистів, *non-dipper* циркадний ритм АТ у хворого з ХХН тісно пов'язаний із формуванням кардіоваскулярних ускладнень, насамперед гіпертрофії лівого шлуночка [21].

Хоча за даними більшості порівнянь статистично значущих групових відмінностей за показниками ранкового підйому АТ не було отримано, факт збільшення величини ранкового підйому та підвищення швидкості ранкового підйому АТ у дітей із ХПН при зниженні ренальних функцій заслуговує на увагу. Слід зазначити, що медіатором підвищення АТ в ранкові години є швидка активація симпатичної системи з розвитком вазоконстрикції [7, 22]. Також у ранковий час знижується ендотеліальна функція, підвищується рівень тромбогенних факторів [23, 24]. Усі процеси можуть привести до формування кардіоваскулярних подій у хворих на ХХН [25]. Таким чином, підвищений АТ і швидкий його підйом у ранкові години виокремлює пацієнтів із наявністю цієї ознаки не тільки в групу ризику щодо майбутнього формування кардіоваскулярних подій, а й свідчить про підвищений ризик ураження органів-мішеней.

Висновки

Серед дітей із хронічним пієлонефритом під час прогресування ХХН зростає кількість пацієнтів із АГ. Характерними для АГ в дітей з прогресуючими нефропатіями є суттєвіший внесок діастолічної складової та стійке підвищення нічного АТ. Підвищений АТ у нічний час можна розглядати як показник стабільності АГ та додатковий фактор ризику кардіоваскулярних ускладнень у цієї категорії хворих. Показники ДМАТ, особливо ті, що відображають циркадний ритм АТ, свідчать про суттєвий внесок дисфункції вегетативної нервової системи в розвиток і прогресування ХХН, а також формування серцево-судинної патології.

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

Рецензенти: завідувач кафедри педіатрії № 2 ХНМУ, д.мед.н., професор Макеева Н.І.; завідувач кафедри сімейної медицини ДЗ «ДМА МОЗ України», д.мед.н., професор Височина І.Л.

Список літератури

1. Di Lullo L. Hypertension, type IV cardiorenal syndrome and chronic kidney disease: Pathophysiological and therapeutic approach. *World J. Hypertens.* 2017. № 7 (1). P. 10-18. doi: 10.5494/wjh.v7.i1.10.
2. Edmonston D., Morris J.D., Middleton J.P. Working Toward an Improved Understanding of Chronic Cardiorenal Syndrome Type 4. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2018. № 25(5). P. 454-467. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.010.
3. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J.E.A., Chang T.I., Costa S.L.K.L. et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019. № 139(16). e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
4. Kaddourah A., Goldstein S.L. Heart Failure in the Child and Young Adult. Chapter 31. *Childhood Cardiorenal Syndrome.* Academic Press. 2018. doi: 10.1016/C2014-0-01738-8
5. Pinheiro da Silva A.L., da Silva M.J. Type 4 cardiorenal syndrome. *Rev. Port. Cardiol.* 2016. № 35(11). P. 601-616. doi: 10.1016/j.repc.2016.06.007.
6. Vidi S.R. Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2018. № 30. P. 247-251. doi: 10.1097/MOP.0000000000000595.

7. Bilo G., Grillo A., Guida V., Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr. Blood Press. Control.* 2018. № 11. P. 47-56. doi: 10.2147/IBPC.S130277.
8. Gabriele M.M., Nogueira P.C.K. Management of Hypertension in CAKUT: Protective Factor for CKD. *Front. Pediatr.* 2019. № 7. P. 222. doi: 10.3389/fped.2019.00222.
9. Waraby B.A., Abraham A.G., Schwartz G.J. et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. *Am. J. Kidney Dis.* 2015. № 65. P. 878-788. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008.
10. Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Ленаева Т.В., Кыргызова Т.А., Длин В.В. Диагностическое значение уровня разового артериального давления для выявления скрытой артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018. № 62 (2). С. 54-59.
11. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017. № 140. P. 1-72. e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
12. Hamrahian S.M., Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. № 956. P. 307-325. doi: 10.1007/5584_2016_84.
13. Lande M.B., Mendley S.R., Matheson M.B. et al. Association of blood pressure variability and neurocognition in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2016. № 31. P. 2137-2144. doi: 10.1007/s00467-016-3425-2.
14. Barletta G.M., Flynn J., Mitsnefes M. et al. Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study. *Hypertension.* 2018. № 71 (3). P. 444-450. doi: 10.1007/s00467-013-2737-8.
15. Cilsal E., Koc A.S. Renal resistive index significantly increased in hypertensive children and it is independently related to the pulse pressure and left ventricular mass index. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018. № 4. P. 1-8. doi: 10.1080/10641963.2018.1523920.
16. Mitsnefes M.M., Pierce C., Flynn J. et al. For the CKiD study group. Can office blood pressure readings predict masked hypertension? *Pediatr. Nephrol.* 2016. № 31. P. 163-166. doi: 10.1007/s00467-015-3212-5.
17. Andrade H., Pires A., Noronha N. et al. Importance of ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and prognosis of pediatric hypertension. *Rev. Port. Cardiol.* 2018. № 37 (9). P. 783-789. doi: 10.1016/j.repc.2017.09.026.
18. Gupta D., Chaturvedi S., Chandy S., Agarwal I. Role of 24-h ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic kidney disease. *Indian. J. Nephrol.* 2015. № 25 (6). P. 355-361. doi: 10.4103/0971-4065.148305.
19. Peterson C.G., Miyashita Y. The Use of Ambulatory Blood Pressure Monitoring as Standard of Care in Pediatrics. *Front. Pediatr.* 2017. № 5. P. 153. doi: 10.3389/fped.2017.00153.
20. Fedecostante M., Spannella F., Cola G., Espinosa E., Dessi-Fulgheri P., Sarzani R. Chronic kidney disease is characterized by "double trouble" higher pulse pressure plus night-time systolic blood pressure and more severe cardiac damage. *PLoS One.* 2014. № 9 (1). e86155. doi: 10.1371/journal.pone.0086155.
21. Che X., Mou S., Zhang W. et al. The impact of non-dipper circadian rhythm of blood pressure on left ventricular hypertrophy in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Acta Cardiol.* 2017. № 72 (2). P. 149-155. doi: 10.1080/00015385.2017.1291133.
22. Johnson A.W., Hissen A.L., Macefield V.G., Brown R., Taylor C.E. Magnitude of Morning Surge in Blood Pressure Is Associated with Sympathetic but Not Cardiac Baroreflex Sensitivity. *Front. Neurosci.* 2016. № 10. P. 412. doi: 10.3389/fnins.2016.00412.
23. Kıvrak A., Özbiçer S., Kalkan G.Y., Gür M. Morning blood pressure surge and arterial stiffness in newly diagnosed hypertensive patients. *Blood Press.* 2017. № 26 (3). P. 181-190. doi: 10.1080/08037051.2017.1278678.
24. Mahfouz R.A., Goda M., Galal I., Ghareb M.S. Association of morning blood pressure surge with carotid intima-media thickness and cardiac dysfunction in patients with cardiac syndrome-X. *Blood Press.* 2018. № 27 (5). P. 297-303. doi: 10.1080/08037051.2018.1476056.
25. Sheppard J.P., Hodgkinson J., Riley R., Martin U., Bayliss S., McManus R.J. Prognostic Significance of the Morning Blood Pressure Surge in Clinical Practice: A Systematic Review. *Am. J. Hypertens.* 2015. № 28 (1). P. 30-41. doi: 10.1093/ajh/hpu104.

Отримано 12.07.2019

Рецензовано 27.07.2019

Прийнято до друку 29.07.2019 ■

Information about author

Liudmyla Vakulenko, PhD, MD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>.

Вакулєнко Л.І.

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

Суточный профиль артериального давления у детей с хроническим пиелонефритом и хронической болезнью почек I–III стадии

Резюме. Актуальность. В ведении пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) важное значение как для снижения традиционного сердечно-сосудистого риска, так и для сохранения остаточной функции почек в течение длительного времени имеет контроль артериального давления (АД). **Цель работы:** изучить особенности суточного профиля АД у детей с хроническим пиелонефритом (ХПН) с I–III стадией ХБП. **Материалы и методы.** Обследованы 94 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет с хроническим пиелонефритом вне обострения и ХБП I–III стадии. Проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с последующей математи-

ческой обработкой результатов. **Результаты.** При сравнительном анализе показателей АД, полученных при разовом измерении и при проведении СМАД, выявлено их расхождение в 25,5 % случаев. По данным СМАД, у детей с ХПН в целом повышенное АД регистрировалось у 22,3 % больных, АГ — у 34,0 %. Установлено, что со снижением функции почек (легкая или умеренная степень ХБП) постепенно увеличивалось относительное количество больных со стабильной и лабильной артериальной гипертензией (АГ). Анализ степени ночного снижения АД у пациентов с ХПН показал постепенное уменьшение относительного количества пациентов с оптимальным

уровнем снижения как систолического АД (от 61,7 % при ХБП I стадии до 47,1 % при ХБП III стадии), так и диастолического АД (53,2 и 11,8 % соответственно; $p = 0,0049$). Среди больных с ХБП III стадии регистрировались пациенты *night peakers*, которые имели устойчивое повышение систолического (11,8 %) и диастолического АД (29,4 %) ночью. **Выводы.** Во время прогрессирования ХБП среди детей с ХПН увеличивается ко-

личество пациентов с повышенным АД и АГ. Характерными признаками АГ у этой категории пациентов являются существенный вклад диастолической составляющей и устойчивое повышение ночного АД.

Ключевые слова: артериальное давление; суточное мониторирование артериального давления; дети; хронический пиелонефрит; хроническая болезнь почек

L.I. Vakulenko

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

24-hour blood pressure profile in children with chronic pyelonephritis and chronic kidney disease stages I-III

Abstract. Background. Blood pressure (BP) monitoring is important for the management of patients with chronic kidney disease (CKD), both for the conventional cardiovascular risk reduction and long-term preservation of kidney function. The purpose was to study the features of 24-hour blood pressure profile in children with chronic pyelonephritis (CPN) and CKD stages I–III. **Materials and methods.** A total of 94 patients aged from 6 to 17 years with chronic pyelonephritis in remission and CKD stages I–III were examined. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was carried out followed by mathematical processing. **Results.** Thus, a comparative analysis of the systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) indicators obtained within a single BP measurement and during 24-hour ABPM showed their differences in 25.5 % of cases. According to ABPM findings, 22.3 % of CKD children demonstrated elevated BP and 34.0 % — arterial hypertension (AH). It

was found that the relative number of patients with sustained and labile AH gradually increased with a decrease in renal functions (mild-to-moderate CKD progression). The analysis of night-time BP dipping degree in patients with CKD revealed a gradual decrease in the relative number of patients with optimal BP dipping for both SBP (from 61.7 % in CKD stage I to 47.1 % in CKD stage III) and DBP (53.2 and 11.8 %, respectively; $p = 0.0049$). Night-peakers with night-time stable elevation of SBP (11.8 %) and DBP (29.4 %) were the patients with CKD stage III. **Conclusions.** The number of hypertensive patients increases among CPN children during CKD progression. AH in children with progressive nephropathy is characterized by a greater contribution from DBP and stable elevation of night-time BP.

Keywords: blood pressure; 24-hour blood pressure profile; children; chronic pyelonephritis; chronic kidney disease

Моксогама®

Moxonidine

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

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



МОКСОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії. **Склад:** 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання:** артеріальна гіпертензія. **Побічні ефекти.** Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. **З боку нервової системи:** головний біль, запаморочення/вертіго, сонливість, несприятливість. **З боку шлунково-кишкового тракту:** сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія. **З боку органів зору та лабіринту:** дзвін у вухах. **З боку шкіри та підшкірної тканини:** реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк. **З боку серцево-судинної системи:** брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія). **З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:** біль у спині, біль у шні. **Лікарні 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

Уролесан® – рослинна формула для здоров'я сечостатевої системи



Уролесан® –

оригінальний комплексний рослинний препарат для лікування і профілактики захворювань нирок та сечовивідних шляхів, сечокам'яної хвороби та сольових діатезів

Р. П. № UA/2727/01/01 необмежений з 18.02.2015 р.
Р. П. № UA/2727/02/01 необмежений з 06.04.2018 р.
Р. П. № UA/10393/01/01 необмежений з 15.01.2015 р.

Склад лікарського засобу. Сироп. Діючі речовини: 100 мл сиропу містить: елічій олії — 0,410 г, м'яли першої олії — 0,105 г, моркви діної плоди екстракту рідкого (1:1) (екстракт 96% етанол) — 1,204 г, хмелю шишок екстракту рідкого (1:1) (екстракт 96% етанол) — 1,195 г, материнки трави екстракту рідкого (1:1) (екстракт 96% етанол) — 1,195 г; допоміжні речовини: полісорбат-80; кислота лимонна, моногідрат; кислота сорбінова; сироп цукровий; диметил едетат; вода очищена.
Краплі оральні. Діючі речовини: 1 мл препарату містить: елічій олії — 67,8 мг, олії м'яли першої — 16,9 мг, моркви діної плоди екстракту рідкого (1:1) — 194,35 мг, хмелю шишок екстракту рідкого (1:1) — 278,8 мг, материнки трави екстракту рідкого (1:1) — 192,95 мг; допоміжні речовини: диметил едетат; рибонова олія; Капсули. Діючі речовини: 1 капсула містить: Уролесан® екстракту густого отриманого з суміші екстрактів рідких з *Daucus carota* L., *Fucus* (моркви діної плоди) (1:1), *Nyctaginia lyrifolia* L., *Fos* (хмелю шишок) (1:1), *Opuntia vulgare* L., *Herba* (материнки трави) (1:1) у співвідношенні 1/1, 4/1, екстракт — етанол 96% об/об., в перерахуванні на 10% вмісту — 10,70 мг, *Mentha x piperita* L., *Aethroleum* (олія м'яли першої) — 7,45 мг, *Abies sibirica* L., *Aethroleum* (олія

елічій сибірської) — 25,50 мг; допоміжні речовини: магній алаюметасиликат; олія рибачова; магній карбонат базиліт; тальк; лактоза, моногідрат; натрію едетат (трилон Б); крохмаль картопляний. **Показання для застосування:** Гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів та нирок (цисти́т та пієлонефрит); сечокам'яна хвороба та сечокам'яна діатез (профілактика утворення конкрементів після їх видалення); хронічні цистити (у тому числі калькульозні), дискінезі жовчних шляхів, жовчнокам'яна хвороба. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки. **Побічні ефекти.** В окремих випадках при застосуванні препарату можливі:
– з боку травного тракту: диспептичні розлади (нудота, блювання, діарея, біль у животі);
– алергічні реакції: відсуття свербіжу, почервоніння обличчя, шкірні висипання, ангіоневротичний набряк (відчуття першіння у горлі, затруднення дихання, набряк обличчя, в'язка);
– з боку центральної та периферичної нервової системи: загальна слабкість;
– з боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, гіпотензія.

Інформація надана в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Уролесан®, капсули, Уролесан®, краплі оральні, та Уролесан® сироп. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Сагайдацького, 130); АТ «Галичфарм» (Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Інформація викладена для медичних фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 13.08.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Шевчук О.О.¹, Кушніренко С.В.², Возіанов О.С.², Кушніренко О.В.¹¹ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Вплив фітотерапії на метаболічний статус і мікробіоту сечі в пацієнтів із сечокам'яною хворобою — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом після проведення ударно-хвильової літотрипсії

Резюме. Актуальність. Дослідження проблеми уролітіазу останніми роками вийшло на якісно новий рівень у зв'язку із застосуванням мультидисциплінарного підходу й принципів доказової медицини. У вітчизняній літературі містяться поодинокі повідомлення про значення й засоби корекції метаболічних порушень при сечокам'яній хворобі. Досі немає єдиної думки щодо доцільності й ефективності профілактичних заходів після видалення конкрементів. **Мета дослідження:** оцінка впливу фітотерапії (препарату Уролесан®) на метаболічний статус і мікробіоту сечі в пацієнтів із сечокам'яною хворобою — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом після проведення ударно-хвильової літотрипсії. **Матеріали та методи.** У 50 хворих з оксалатно-кальцієвим нефролітіазом після проведення ударно-хвильової літотрипсії віком від 18 до 65 років (середній вік — 41,1 ± 1,6 року) вивчали вплив препарату Уролесан® на метаболічний статус пацієнтів (вплив на рН сечі, рівень екскреції оксалатів, кальцію, сечової кислоти, показники біохімічного дослідження крові), особливості мікробіоти сечі й запобігання рецидивному утворенню конкрементів. **Результати.** Аналіз динаміки рівня рН сечі, який вимірювали на 2-гу, 5, 10, 20 і 30-ту добу лікування Уролесаном®, показав, що пацієнти при контрольному обстеженні мали поступове підвищення рівня рН сечі з 5,80 ± 0,04 до 6,13 ± 0,04 на 5-ту добу ($p < 0,05$) і до 6,47 ± 0,04 — на 30-ту добу відповідно ($p < 0,05$). Динаміка екскреції оксалатів і кальцію із сечею продемонструвала, що через місяць лікування Уролесаном® добова екскреція оксалатів зменшилась у 1,5 раза, а кальцію — у 1,2 раза порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,05$). Позитивна динаміка знайшла своє відображення й у показниках обміну сечової кислоти. Знизився рівень сечової кислоти в сироватці крові з 397,98 ± 9,48 мкмоль/л до 339,59 ± 7,64 мкмоль/л, а в сечі — з 4,94 ± 0,15 ммоль/л до 4,03 ± 0,08 ммоль/л відповідно (в 1,2 раза) ($p < 0,05$). Через місяць лікування Уролесаном® при контрольному бактеріологічному дослідженні сечі бактеріурія визначалась у 2 пацієнтів. Результати дослідження продемонстрували метафілактичний потенціал препарату Уролесан® — жоден пацієнт через 6 місяців спостереження не мав рецидивного утворення конкрементів. **Висновки.** Препарат Уролесан® позитивно впливає на метаболічний статус пацієнтів із сечокам'яною хворобою — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом після проведення ударно-хвильової літотрипсії (нормалізує рН сечі, знижує рівень екскреції оксалатів у 1,5 раза, кальцію та сечової кислоти — у 1,2 раза, підтримує й покращує показники біохімічного дослідження крові); зменшує порушення мікробіоти сечі, зменшуючи кількість пацієнтів із бактеріурією; реалізує метафілактичний потенціал, запобігаючи рецидивному утворенню конкрементів.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба; ударно-хвильова літотрипсія; Уролесан®

Вступ

Сечокам'яна хвороба (СКХ) — одна з найактуальніших проблем охорони здоров'я в усьому світі. Дослідження проблеми уролітіазу останніми роками вийшло на якісно новий рівень у зв'язку із застосуванням мультидисциплінарного підходу й принципів доказової медицини. Розширення вивчення етіології й патогенезу захворювання, розробка й використання високотехнологічних методів діагностики й лікування дали можливість вирішити багато питань і поставити нові, виявити перспективи майбутніх наукових і практичних завдань [1, 2].

Поширеність уролітіазу в таких країнах, як США, Італія, Німеччина, Іспанія, Японія, за останні 20 років збільшилася вдвічі. Поширеність СКХ у США становить приблизно 9 % у жінок і 19 % у чоловіків, а високий економічний тягар щорічно перевищує 4,5 млрд доларів США [3]. На думку E.N. Taylor зі співавт. (2008) і I.H. Chang зі співавт. (2011), провідними причинами такої негативної динаміки є зміна способу життя й харчування людей, що знайшло своє відображення в епідемії метаболічного синдрому, а за даними T.H. Wkrowski зі співавт. (2008) — глобальні кліматичні зміни [4].

Вдаючись до причинно-наслідкового зв'язку, P. Ferrago зі співавт. продемонстрували, що профілактичні заходи, такі як підтримання індексу маси тіла, достатнє вживання рідини, DASH-style diet (дієта з високим вмістом фруктів, овочів і знежирених молочних продуктів), вживання дієтичного (харчового) кальцію, виключення з раціону підсолоджених напоїв, можуть суттєво (> 50 %) знизити ризик утворення конкрементів у нирках у загальній популяції [5].

Важливе значення в патогенезі уролітіазу також мають сечова інфекція і хронічний пієлонефрит. Мікроорганізми здатні ініціювати й потенціювати утворення конкрементів за рахунок збільшення вмісту мукопротеїдів, уростазу, порушення кровотоку й транспорту речовин, що утворюють конкременти в каналцевій системі нирок. Пошук заходів, що нейтралізують літогенні властивості уропатогенної мікрофлори, дозволяють підвищити ефективність лікування уролітіазу і його ускладнень.

Через відсутність ефективних патогенетичних методів лікування й метафілактики уролітіазу в 35–75 % захворювання має рецидивуючий характер. У результаті доводиться вдаватися до хірургічних втручань, які в 22–28 % призводять до різноманітних ускладнень, в 11 % закінчуються нефректомією. У вітчизняній літературі містяться поодинокі повідомлення про значення й засоби корекції метаболічних порушень при СКХ. Досі немає єдиної думки щодо доцільності й ефективності профілактичних заходів після видалення конкрементів [6, 7].

Комбінований препарат рослинного походження Уролесан® зменшує запальні явища в сечовивідних шляхах і нирках, сприяє посиленому кровообігу нирок і печінки, має діуретичну, антибактеріальну, жовчогінну дію, утворює захисний колоїд у сечі й нормалізує тонус гладкої мускулатури верхніх сечовивідних шляхів і жовчного міхура. Уролесан® збільшує виділення сечо-

вини й хлоридів, сприяє виведенню дрібних конкрементів і піску із сечового міхура і нирок.

Отже, актуальність проблеми лікування й метафілактики СКХ, а також вищеперераховані властивості препарату Уролесан® визначили доцільність і актуальність проведення дослідження щодо впливу препарату Уролесан® на метаболічний статус, мікробіоту сечі в пацієнтів із СКХ — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом після проведення ударно-хвильової літотрипсії (УХЛ).

Мета даного дослідження полягала в оцінці впливу препарату Уролесан® капсули (АТ «Київмедпрепарат», Україна, м. Київ) на метаболічний статус і мікробіоту сечі в пацієнтів із СКХ — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом після проведення УХЛ.

Завдання дослідження: вивчити вплив препарату Уролесан® на метаболічний статус пацієнтів із СКХ — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом після проведення УХЛ (вплив на рН сечі, рівень екскреції оксалатів, кальцію, сечової кислоти, показники біохімічного дослідження крові); вивчити особливості мікробіоти сечі в пацієнтів із СКХ — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом до і після призначення препарату Уролесан®; вивчити метафілактичний потенціал препарату Уролесан® — запобігання рецидивному утворенню конкрементів.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 50 хворих, які перебували на стаціонарному й амбулаторному лікуванні в ДУ «Інститут урології НАМН України» (клініці кафедри урології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика).

Серед них 39 пацієнтів чоловічої статі (78 %) і 11 — жіночої статі (22 %). Вік досліджуваних пацієнтів становив від 18 до 65 років (середній вік — $41,1 \pm 1,6$ року). Критерії включення: пацієнти віком від 18 до 65 років; діагноз СКХ (конкременти нирки, конкременти сечоводу), оксалатно-кальцієвий нефролітіаз, після проведення УХЛ. Критерії виключення: підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; прийом інших фітодіуретиків за місяць до початку й під час проведення дослідження; вроджені вади розвитку нирок і органів сечової системи; вагітність; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²; гастрити (за винятком гастритів із секреторною недостатністю), виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки; діаметр фрагментів конкрементів після УХЛ перевищує 3 мм. Детальна характеристика хворих наведена в табл. 1.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, нормальну масу тіла мали 17 пацієнтів (34 %), надлишкову вагу — 22 пацієнти (44 %), ожиріння I ступеня — 4 (8 %), II ступеня — 7 (14 %). ШКФ, яку визначали за формулою СКД-ЕРІ [8], у середньому дорівнювала $92,77 \pm 2,84$ мл/хв/1,73 м². При детальному аналізі з'ясувалось, що 24 пацієнти мали ШКФ > 90 мл/хв/1,73 м², що відповідає хронічній хворобі нирок (ХХН) I ст., 26 пацієнтів — < 90 мл/хв/1,73 м², але більше ніж 60 мл/хв/1,73 м², що відповідає ХХН II ст. Рівень сироват-

кового креатиніну до проведення лікування дорівнював у середньому $87,63 \pm 2,37$ мкмоль/л, сечовини — $5,76 \pm 0,21$ ммоль/л. РН сечі при трикратному вимірюванні на початку дослідження не перевищував $5,93 \pm 0,02$. Добова екскреція оксалатів у середньому дорівнювала $98,96 \pm 3,80$ мг/добу. Показники обміну сечової кислоти до початку лікування становили: $397,98 \pm 9,48$ мкмоль/л — у сироватці крові, $4,94 \pm 0,15$ ммоль/л — у сечі. Рівень кальцію в сироватці крові дорівнював у середньому $2,34 \pm 0,02$ ммоль/л, у добовій сечі — $5,51 \pm 0,14$ ммоль/л.

До призначення лікування в 9 пацієнтів за даними бактеріологічного дослідження сечі визначали такі збудники: *E.coli* (4), *St.aureus* (2), *Ent. faecalis* (1), *Pr.mirabilis* (1), *St.epidermidis* (1).

До початку й у кінці дослідження кожний пацієнт проходив клініко-лабораторне обстеження відповідно до схеми, наведеної в табл. 2.

Як базову терапію 50 пацієнтів віком від 18 до 65 років із СКХ — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом після проведення УХЛ на стаціонарному етапі лікування отримували нестероїдні протизапальні препарати — диклофе-

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів

Критерій		Показник
Вік, роки		$41,1 \pm 1,6$
Стать (ч/ж), абс.		39/11
Нормальна маса тіла, абс.		17
Надлишкова вага, абс.		22
Ожиріння I ступеня, абс.		4
Ожиріння II ступеня, абс.		7
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л		$87,63 \pm 2,37$
Сечовина, ммоль/л		$5,76 \pm 0,21$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²		$92,77 \pm 2,84$
рН сечі	1	$5,86 \pm 0,03$
	2	$5,80 \pm 0,04$
	3	$5,93 \pm 0,02$
Екскреція оксалатів із сечею, мг/добу		$98,96 \pm 3,8$
Сечова кислота, сироватка крові, мкмоль/л		$397,98 \pm 9,48$
Сечова кислота, сеча, ммоль/л		$4,94 \pm 0,15$
Са крові, ммоль/л		$2,34 \pm 0,02$
Са сечі, ммоль/л		$5,51 \pm 0,14$

Таблиця 2. Схема обстеження хворого

Вид дослідження	Дні дослідження		
	0	1 місяць	6 міс.
Об'єктивне обстеження	*	Щоденно в стаціонарі	*
Загальний аналіз крові	*	*	
Загальний аналіз сечі	*	*	
Бактеріологічне дослідження сечі	*	*	
рН сечі	3 р. до УХЛ	2-га, 5, 10, 20, 30-та доба	
Транспорт солей	*	*	
ШКФ	*	*	
Ультразвукове дослідження	*	*	*
Біохімічне дослідження крові	*	*	
Реєстрація суб'єктивних скарг хворого	*	Щоденно в стаціонарі	
Реєстрація побічних ефектів		Протягом лікування	
Число рецидивів захворювання			*
Оцінка ефективності		*	*
Оцінка переносимості		Протягом лікування	

нак у свічках 100 мг 1 раз на добу в поєднанні зі спазмолітиками за необхідності — спазмалгон 2,0 мл або 5,0 мл внутрішньом'язово 1–3 рази на добу. При конкременті проксимального відділу сечоводу но-шпа планово 2 табл. 3 рази на добу + диклофенак у свічках або знеболювання диклофенаком у свічках планово або внутрішньом'язово 3,0 мл 1–2 рази на добу. При конкременті дистального відділу сечоводу тамсулозин 1 табл. 1 раз на добу, спазмолітики за необхідності. Після проведення УХЛ в той же день призначали препарат Уролесан® капсули виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 1 місяця, починаючи в умовах стаціонару й продовжуючи в амбулаторному режимі.

За потреби у випадку виникнення мікробно-запального процесу нирок і сечовивідних шляхів призначалась антибактеріальна терапія.

Оцінка ефективності лікування проводилась за такою шкалою:

— **висока ефективність** — нормалізація рН сечі; нормалізація або покращання обмінних процесів (нормалізація екскреції із сечею оксалатів, сечової кислоти, кальцію); відсутність бактеріурії — через 1 місяць лікування; відсутність рецидиву утворення конкрементів (через 6 місяців);

— **помірна ефективність** — позитивна динаміка рН сечі; покращання обмінних процесів (екскреції із сечею оксалатів, сечової кислоти, кальцію); наявність бактеріурії — через 1 місяць лікування; відсутність рецидиву утворення конкрементів (через 6 місяців);

— **низька ефективність** — відсутність нормалізації рН сечі; відсутність позитивної динаміки показників обмінних процесів (екскреції із сечею оксалатів, сечової кислоти, кальцію); наявність бактеріурії — через 1 місяць лікування; наявність рецидиву утворення конкрементів (через 6 місяців).

Переносимість призначеного лікування оцінювалась на підставі симптомів і суб'єктивних відчуттів, про які повідомляли хворі, і об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Враховувалась динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення й характер побічних реакцій.

Тривалість терапевтичного етапу дослідження для кожного пацієнта становила 1 місяць. Загальна тривалість дослідження — 6 місяців.

Дані, визначені як критерії ефективності й переносимості, оцінювались за запропонованою шкалою, статистично оброблялись і порівнювались до, протягом і після лікування. На підставі отриманих результатів формувались висновки про ефективність і безпеку лікування. Дані клінічних і лабораторних досліджень статистично оброблялись методом варіаційної статистики з урахуванням параметричного критерію Ст'юдента й наводились у формі таблиць. Для оцінки вірогідності отриманих результатів прийнято рівень значимості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз динаміки рівня рН сечі, який вимірювали на 2-гу, 5, 10, 20 і 30-ту добу лікування Уролесаном®, показав, що пацієнти при контрольному обстеженні мали поступове підвищення рівня рН сечі з $5,80 \pm 0,04$ до $6,13 \pm 0,04$ на 5-ту добу ($p < 0,05$) і до $6,47 \pm 0,04$ — на 30-ту добу відповідно ($p < 0,05$). Дані наведені в табл. 3.

Динаміка екскреції оксалатів і кальцію із сечею продемонструвала, що через місяць лікування Уролесаном® добова екскреція оксалатів зменшилась у 1,5 раза, а кальцію — в 1,2 раза порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,05$). Позитивна динаміка знайшла своє відображення й у показниках обміну сечової кислоти. Знизився рівень сечової кислоти в сироватці крові з $397,98 \pm 9,48$ мкмоль/л до $339,59 \pm 7,64$ мкмоль/л, а в сечі — з $4,94 \pm 0,15$ ммоль/л до $4,03 \pm 0,08$ ммоль/л (в 1,2 раза) ($p < 0,05$). Дані наведені в табл. 4.

При контрольному обстеженні через місяць у пацієнтів відмічалась позитивна тенденція щодо покращення функціонального стану нирок, це знайшло відображення в рівні ШКФ — $95,30 \pm 2,58$ мл/хв/1,73 м² і вмісті сироваткового креатиніну — $81,24 \pm 2,52$ мкмоль/л.

Через місяць лікування Уролесаном® при контрольному бактеріологічному дослідженні сечі бактеріурія визначалась у 2 пацієнтів.

Таблиця 3. Динаміка рН сечі в пацієнтів із СКХ — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом до і після призначення Уролесану®

Показник	рН сечі																	
	До призначення			Після призначення														
	1	2	3	2-га доба			5-та доба			10-та доба			20-та доба			30-та доба		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
рН сечі	$5,86 \pm 0,03$	$5,80 \pm 0,04$	$5,93 \pm 0,02^{\wedge}$	$6,10 \pm 0,04^{* \wedge \circ}$	$6,03 \pm 0,03^{* \circ \wedge}$	$5,97 \pm 0,03^{\circ \wedge}$	$6,35 \pm 0,05^{\circ \wedge *}$	$6,24 \pm 0,03^{* \wedge \circ}$	$6,13 \pm 0,04^{* \circ \wedge}$	$6,51 \pm 0,06^{\wedge \circ *}$	$6,35 \pm 0,04^{* \circ \wedge}$	$6,26 \pm 0,04^{* \wedge \circ}$	$6,52 \pm 0,04^{* \circ \wedge}$	$6,37 \pm 0,04^{* \circ \wedge}$	$6,61 \pm 0,05^{* \circ \wedge}$	$6,71 \pm 0,04^{* \circ \wedge}$	$6,61 \pm 0,05^{* \circ \wedge}$	$6,47 \pm 0,04^{* \circ \wedge}$

Примітки: \circ — вірогідність розбіжностей $p < 0,05$ порівняно з результатами до призначення на 1-шу добу; \wedge — вірогідність розбіжностей $p < 0,05$ порівняно з результатами до призначення на 2-гу добу; $*$ — вірогідність розбіжностей $p < 0,05$ порівняно з результатами до призначення на 3-тю добу.

Таблиця 4. Показники метаболічного статусу пацієнтів із СКХ — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом

До лікування		Через 1 місяць лікування	
Сечова кислота			
Сироватка крові	Сеча	Сироватка крові	Сеча
397,98 ± 9,48 мкмоль/л	4,94 ± 0,15 ммоль/л	339,59 ± 7,64 мкмоль/л*	4,03 ± 0,08 ммоль/л*
Оксалати, мг/добу			
98,96 ± 3,80		64,71 ± 2,25*	
Кальцій, ммоль/л			
2,34 ± 0,02	5,51 ± 0,14	2,25 ± 0,01*	4,68 ± 0,14*
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л			
87,63 ± 2,37		81,24 ± 2,52	
Сечовина, ммоль/л			
5,76 ± 0,21		6,00 ± 0,32	
ШКФ, мл/хв/1,73 м²			
92,77 ± 2,84		95,30 ± 2,58	

Примітка: * — вірогідність розбіжностей $p < 0,05$ порівняно з результатами до лікування.

Результати дослідження продемонстрували метафілактичний потенціал препарату Уролесан® — жоден пацієнт через 6 місяців спостереження не мав рецидивного утворення конкрементів.

При зіставленні результатів, отриманих у пацієнтів до і після призначення лікування Уролесаном® через 1 місяць, відмічено, що висока ефективність лікування зареєстрована в 78 % пацієнтів, а помірна ефективність лікування зареєстрована у 22 % відповідно ($p < 0,05$).

Побічні ефекти у хворих із боку нервової системи, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, дихальної системи, показників загального і біохімічного аналізів крові не відмічались. Оцінка переносимості препарату Уролесан® документована нами як добра. Пацієнти відмічали зручність застосування Уролесану®.

Висновки

1. Результати дослідження продемонстрували високу ефективність, безпеку й переносимість препарату Уролесан® при СКХ — оксалатно-кальцієвому нефролітіазі після проведення УХЛ.

2. Препарат Уролесан® капсули позитивно впливає на метаболічний статус у пацієнтів із СКХ — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом після проведення УХЛ (нормалізує рН сечі, знижує рівень екскреції оксалатів у 1,5 раза, кальцію та сечової кислоти — у 1,2 раза, підтримує й покращує показники біохімічного дослідження крові).

3. Препарат Уролесан® капсули зменшує порушення мікробіоти сечі в пацієнтів із СКХ — оксалатно-кальцієвим нефролітіазом, зменшуючи кількість пацієнтів із бактеріурією.

4. Результати дослідження продемонстрували метафілактичний потенціал препарату Уролесан® капсули в аспекті запобігання рецидивному утворенню конкрементів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Рецензенти: завідувач відділу сечокам'яної хвороби ДУ «Інститут урології НАМН України», д.м.н., професор В.В. Черненко; доцент кафедри урології НМАПО імені П.Л. Шупика, к.м.н., доцент А.І. Бойко.

Список літератури

1. Turk C., Skolarikos A., Neisius A. et al. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2019. EAU Guidelines. 2019. URL: <https://uroweb.org/guidelines>.
2. Pearle M.S., Goldfarb D.S., Assimos D.G. et al. Medical management of kidney stones: AUA Guideline. AUA Guidelines. 2014. URL: <https://www.auanet.org/guidelines>.
3. Scales C.D., Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. Prevalence of kidney stones in the United States. Eur. Urol. 2012. Vol. 62. P. 160-165.
4. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA. 2005. Vol. 293(4). P. 455-62.
5. Ferraro P.M., Taylor E.N., Gambaro G., Curhan G.C. Dietary and lifestyle risk factors associated with incident kidney stones in men and women. J. Urol. 2017. Vol. 198(4). P. 858-863.
6. Мартов А.Г., Круглов В.А., Асфандияров Ф.Р. и др. Фитотерапия пациентов с резидуальными конкрементами верхних мочевых путей после литотрипсии. Экспериментальная и клиническая урология. 2019. № 1. С. 82-88.
7. Давидов М.И., Игошев А.М. Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни после дистанционной литотрипсии. Экспериментальная и клиническая урология. 2018. № 4. С. 64-72.
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international supplements. 2013. Vol. 3, Is. 1. P. 1-73.

Отримано/Received 05.07.2019

Рецензовано/Revised 22.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 02.08.2019 ■

Information about authors

Oleksandr Shevchuk, Head of the Department of radiology-endourology and lithotripsy, State Institution "Institute of Urology", Vinnichenka st., 9a, Kyiv, 04053, Ukraine; e-mail: ashvk@ukr.net
Stella Kushnirenko, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: stella-alex@i.ua

Oleksandr Vozianov, post-graduate student at the Department of urology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine
Oleksiy Kushnirenko, physician at the Department of radiology-endourology and lithotripsy, State Institution "Institute of Urology", Vinnichenka st., 9a, Kyiv, 04053, Ukraine

Шевчук А.О.¹, Кушниренко С.В.², Возианов А.С.¹, Кушниренко А.В.¹

¹ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Влияние фитотерапии на метаболический статус и микробиоту мочи у пациентов с мочекаменной болезнью — оксалатно-кальциевым нефролитиазом после проведения ударно-волновой литотрипсии

Резюме. Актуальность. Изучение проблемы уролитиаза в последние годы вышло на качественно новый уровень в связи с использованием мультидисциплинарного подхода и принципов доказательной медицины. В отечественной литературе имеются единичные сообщения о значении и методах коррекции метаболических нарушений при мочекаменной болезни. До сих пор нет единого мнения по поводу целесообразности и эффективности профилактических методов после удаления конкрементов. **Цель исследования:** оценка влияния фитотерапии (препарата Уролесан®) на метаболический статус и микробиоту мочи у пациентов с мочекаменной болезнью — оксалатно-кальциевым нефролитиазом после проведения ударно-волновой литотрипсии. **Материалы и методы.** У 50 больных с оксалатно-кальциевым нефролитиазом после проведения ударно-волновой литотрипсии в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст — $41,1 \pm 1,6$ года) изучали влияние препарата Уролесан® на метаболический статус пациентов (влияние на pH мочи, уровень экскреции оксалатов, кальция, мочевой кислоты, показатели биохимического исследования крови), особенности микробиоты мочи и предупреждение рецидивного образования конкрементов. **Результаты.** Анализ динамики уровня pH мочи, измеряемого на 2, 5, 10, 20 и 30-е сутки лечения Уролесаном®, показал, что пациенты при контрольном обследовании имели постепенное повышение уровня pH мочи с $5,80 \pm 0,04$ до $6,13 \pm 0,04$ на 5-е сутки ($p < 0,05$) и до $6,47 \pm 0,04$ — на 30-е сутки соответственно ($p < 0,05$). Дина-

мика экскреции оксалатов и кальция с мочой продемонстрировала, что через месяц лечения Уролесаном® суточная экскреция оксалатов уменьшилась в 1,5 раза, а кальция — в 1,2 раза по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). Позитивная динамика нашла свое отражение и в показателях обмена мочевой кислоты. Снижился уровень мочевой кислоты в сыворотке крови с $397,98 \pm 9,48$ мкмоль/л до $339,59 \pm 7,64$ мкмоль/л, а в моче — с $4,94 \pm 0,15$ ммоль/л до $4,03 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно (в 1,2 раза) ($p < 0,05$). Через месяц лечения Уролесаном® при контрольном бактериологическом исследовании мочи бактериурия определялась у 2 пациентов. Результаты исследования продемонстрировали метафилактический потенциал препарата Уролесан® — ни один из пациентов через 6 месяцев наблюдения не имел рецидивного образования конкрементов. **Выводы.** Препарат Уролесан® позитивно влияет на метаболический статус пациентов с мочекаменной болезнью — оксалатно-кальциевым нефролитиазом после проведения ударно-волновой литотрипсии (нормализует pH мочи, снижает уровень экскреции оксалатов в 1,5 раза, кальция и мочевой кислоты — в 1,2 раза, поддерживает и улучшает показатели биохимического исследования крови); уменьшает нарушение микробиоты мочи, уменьшая количество пациентов с бактериурией; реализует метафилактический потенциал, предупреждая рецидивное образование конкрементов.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; ударно-волновая литотрипсия; Уролесан®

O.O. Shevchuk¹, S.V. Kushnirenko², O.S. Vozianov², O.V. Kushnirenko¹

¹State Institution "Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

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

Influence of phytotherapy on metabolic status and urine microbiota in patients with urolithiasis — calcium oxalate nephrolithiasis after shock wave lithotripsy

Abstract. Background. The study of the problem of urolithiasis in recent years has reached a qualitatively new level in connection with the use of a multidisciplinary approach and the principles of evidence-based medicine. In the domestic literature, there are isolated reports on the meaning and methods of correction of metabolic disorders in urolithiasis. There is still no consensus on the feasibility and effectiveness of preventive methods after the removal of stones. The purpose of the study: assessment of the effect of phytotherapy (Urolesan®) on the metabolic status and urine microbiota in patients with urolithiasis — calcium oxalate nephrolithiasis after shock wave lithotripsy. **Materials and methods.** In 50 patients with calcium oxalate nephrolithiasis aged 18 to 65 (middle age — 41.1 ± 1.6) years, the effect of Urolesan® on the metabolic status (the impact on urine pH, the level of oxalate, calcium, uric acid excretion, indicators of biochemical blood tests), features of urine microbiota and prevention of the recurrent formation of calculi were studied after shock-wave lithotripsy. **Results.** An analysis of the dynamics of urine pH, measured on days 2, 5, 10, 20, and 30 of treatment with Urolesan®, showed that the patients undergoing a follow-up examination had a gradual increase in urine pH from 5.80 ± 0.04 to 6.13 ± 0.04 on day 5 ($p < 0.05$) and up to 6.47 ± 0.04 — on day

30 ($p < 0.05$). The dynamics of oxalate and calcium urine excretion showed that after a month of treatment with Urolesan®, the daily excretion of oxalate decreased by 1.5 times, and calcium — by 1.2 times compared with baseline ($p < 0.05$). A positive dynamics is reflected in the indicators of uric acid metabolism. The level of uric acid in blood serum decreased from 397.98 ± 9.48 $\mu\text{mol/l}$ to 339.59 ± 7.64 $\mu\text{mol/l}$, and in urine — from 4.94 ± 0.15 mmol/l to 4.03 ± 0.08 mmol/l (by 1.2 times) ($p < 0.05$). After a month of treatment with Urolesan®, bacteriuria was detected in 2 patients during a control bacteriological examination of urine. The results of the study demonstrated the metaphylactic potential of Urolesan® — none of the patients after 6 months of follow-up had recurrent calculus formation. **Conclusions.** Urolesan® has a positive effect on the metabolic status of patients with urolithiasis — calcium oxalate nephrolithiasis after shock-wave lithotripsy (it normalizes urine pH, reduces oxalate excretion by 1.5 times, calcium and uric acid — by 1.2 times, maintains and improves indicators of biochemical blood tests); eliminates the violation of urine microbiota, reduces the number of patients with bacteriuria; realizes metaphylactic potential, preventing the recurrent formation of stones.

Keywords: urolithiasis; shock wave lithotripsy; Urolesan®

DOI: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176453

Мауріціо Галлієні, Маркус Холленбек, Ніколас Інстон, Мік Кумвенда, Стів Пауелл, Ян Тордоар, Жульєн Аль Шакарчі, Пол Бергер, Давіде Боліньяно, Деїрде Кейсіді та ін. Nephrology Dialysis Transplantation. June 2019. Volume 34. Issue Supplement 2. P. ii1-ii42. doi: org/10.1093/ndt/gfz072

Maurizio Gallieni, Markus Hollenbeck, Nicholas Inston, Mick Kumwenda, Steve Powell, Jan Tordoir, Julien Al Shakarchi, Paul Berger, Davide Bolignano, Deirdre Cassidy et al. Nephrology Dialysis Transplantation. June 2019. Volume 34. Issue Supplement 2. P. ii1-ii42. doi: org/10.1093/ndt/gfz072

Керівництво з клінічної практики щодо пері- та післяопераційного догляду за артеріовенозними фістулами та трансплантатами для гемодіалізу у дорослих

Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults

Резюме рекомендацій

Частина 1. Медикаментозна лікування для сприяння созріванню артеріовенозної фістули

1.1. Ми вважаємо, що при прийнятті будь-якого рішення щодо призначення аспірину, тиклопідину або клопідогрелю у дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (ESKD) протягом перших 2 місяців після формування артеріовенозної фістули з єдиною метою поліпшення її созрівання необхідно керуватися збалансованим підходом між зниженням ризику тромбозу та невизначеними впливами на процес созрівання й кровотечі (2C).

1.2. Ми вважаємо, що рішення про періопераційне призначення гепарину дорослим із кінцевою стадією захворювання нирок під час формування артеріовенозної фістули повинно бути збалансованим між бажанням збільшити кровотік по артеріовенозній фістулі наприкінці 1-го місяця й суттєвим збільшенням геморагічних ускладнень (2C).

1.3. Ми вважаємо, що рішення про застосування інфрачервоної терапії дальнього діапазону в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок у перші 3 місяці після створення артеріовенозної фістули повинно бути збалансованим між можливим зниженням тромбозу та невизначеним впливом на процес созрівання фістули та виникнення кровотеч (2C).

1.4. Даних рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) недостатньо для того, щоб рекомендувати тикагрелор, прасугрел, дипіридамол, сульфінпіразон, варфарин або інші

Summary of the recommendations

Chapter 1. Medical treatments for promoting arteriovenous fistula maturation

1.1. We suggest any decision to give aspirin, ticlopidine or clopidogrel in adults with end-stage kidney disease (ESKD) during the first 2 months after arteriovenous fistula creation for the sole purpose of improving maturation must balance a reduction in thrombosis against uncertain effects on maturation and bleeding (2C).

1.2. We suggest any decision to give perioperative heparin in adults with end-stage kidney disease during arteriovenous fistula creation must balance an increase in arteriovenous fistula patency at 1 month against an important increase in bleeding complications. (2C).

1.3. We suggest any decision to apply for infra-red therapy in adults with end-stage kidney disease during the first 3 months after arteriovenous fistula creation must balance a possible reduction in thrombosis against uncertain effects on maturation and bleeding (2C).

1.4. There are insufficient randomized controlled trial (RCT) data to make a recommendation for ticagrelor, prasugrel, dipyridamole, sulphinpyra-

пероральні антикоагулянти, риб'ячий жир, статини, вонапанітазу, гліцерину тринітрат, іонтофоретичні ін'єкції свинцю або преднізолон для созрівання фістули у дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (–D).

Порада щодо клінічної практики:

Не припиняйте моноантитромбоцитарне лікування в дорослих, у яких формують АВ-доступ.

Частина 2. Хірургічні та ендоваскулярні втручання для сприяння созріванню артеріовенозної фістули

2.1. Ми вважаємо, що регіональна блокова анестезія має переваги порівняно з місцевою анестезією при створенні артеріовенозної фістули в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (2C).

2.2. Ми вважаємо, що недостатньо доказів переваги анастомозу «кінець вени — в бік артерії» над анастомозом «бік вени — в бік артерії» при формуванні артеріовенозної фістули в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (2C).

Частина 3. Хірургічні та ендоваскулярні втручання при незрілих артеріовенозних фістулах

3.1. Ми вважаємо, що недостатньо доказів переваги відкритих хірургічних втручань над ендоваскулярними для лікування довго недозріваючих артеріовенозних фістул у дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (2D).

Порада щодо клінічної практики:

Рішення про те, як лікувати недозріваючі артеріовенозні фістули, треба приймати з огляду на місцеві ресурси, досвід та показник успішності.

Заклади, імовірно, матимуть певні переваги від створення спеціальної мультидисциплінарної команди, навченої процедурам судинного доступу, з клінічним досвідом у застосуванні різних методів, застосовуваних для незрілих артеріовенозних фістул.

Частина 4. Вправи для самостійного виконання для созрівання артеріовенозної фістули

4.1. Ми вважаємо, що стандартизована програма тренувань, що передбачає вправи для кистей і рук, може поліпшити созрівання артеріовенозної фістули в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (2C).

4.2. Існує недостатньо доказів для підтримки конкретних тренувальних програм або фізичних втручань, що сприяють созріванню АВ-фістули в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (–D).

Порада щодо клінічної практики:

Активне залучення пацієнтів до підготовки до гемодіалізу може поліпшити їх навички самоконтролю та медичну грамотність, а отже, і благополуччя.

Частина 5. Періоперативна профілактика антибіотиками або запобігання інфекції під час артеріовенозного доступу

5.1. Рекомендуємо проводити передопераційну антибіотикопрофілактику при імплантації артеріовенозного трансплантата в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (1C).

5.2. Пропонуємо проводити передопераційну антибіотикопрофілактику при складних процедурах створення артеріо-

zone, warfarin or other oral anticoagulants, fish oil, statins, vonapanitase, glyceryl trinitrate, iontophoretic injection of Salvia miltiorrhiza or prednisolone for improving arteriovenous fistula maturation in adults with end-stage kidney disease (–D).

Advice for clinical practice:

Do not stop mono-antiplatelet treatment in adults undergoing AV access creation.

Chapter 2. Surgical and endovascular interventions for promoting arteriovenous fistula maturation

2.1. We suggest using regional block anaesthesia rather than local anaesthesia for arteriovenous fistula creation in adults with end-stage kidney disease (2C).

2.2. We suggest there is insufficient evidence to support end-of-vein to side-of-artery over side-of-vein to side-of-artery anastomosis for arteriovenous fistula creation in adults with end-stage kidney disease (2C).

Chapter 3. Surgical and endovascular interventions for non-maturing arteriovenous fistulas

3.1. We suggest there is insufficient evidence to support open surgical over endovascular interventions as the preferred treatment for non-maturing arteriovenous fistulas in adults with end-stage kidney disease (2D).

Advice for clinical practice:

Decisions on how to treat non-maturing arteriovenous fistulas are likely best based on local resources, experience and success rates.

Institutions likely benefit from building a dedicated multidisciplinary vascular access team, with clinical experience in various techniques available for non-maturing arteriovenous fistulas.

Chapter 4. Self-administered interventions for arteriovenous fistula maturation

4.1. We suggest that a standardized exercise programme involving hand-and-arm exercises may improve arteriovenous fistula maturation in adults with end-stage kidney disease (2C).

4.2. There is insufficient evidence to support specific exercise programmes or physical interventions to promote AV fistula maturation in adults with end-stage kidney disease (–D).

Advice for clinical practice:

Involving patients more actively in preparing for haemodialysis may improve self-management skills and health literacy and thereby well-being.

Chapter 5. Perioperative prophylactic antibiotics or preventing arteriovenous access infection

5.1. We recommend giving preoperative antibiotic prophylaxis for arteriovenous graft insertion in adults with end-stage kidney disease (1C).

5.2. We suggest giving preoperative antibiotic prophylaxis for complex arteriovenous access pro-

венозного доступу в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (2D).

5.3. Пропонуємо не проводити передопераційну антибіотикопрофілактику при простих процедурах створення артеріовенозного доступу в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (2D).

Порада щодо клінічної практики:

Прості процедури артеріовенозного доступу включають створення нативної радіоцефальної або нативної брахіоцефальної артеріовенозної фістули.

Складні процедури артеріовенозного доступу включають усі, які не розглядаються як прості.

Частина 6. Строки першої канюляції

Артеріовенозні фістули

6.1. У дорослих, які потребують гемодіалізу, ми вважаємо, що артеріовенозні фістули можуть бути канюльовані через 4 тижні після створення, якщо вони вважаються придатними для канюляції при клінічному обстеженні (2C).

6.2. У дорослих, які потребують гемодіалізу, ми рекомендуємо не проводити канюляцію артеріовенозних фістул раніше ніж через 2 тижні після їх створення (1B).

6.3. У дорослих, які потребують гемодіалізу, ми пропонуємо не проводити канюляцію артеріовенозних фістул через 2–4 тижні після їх створення, якщо це не допоможе уникнути установки центрального венозного катетера для гемодіалізу (2C).

Артеріовенозні трансплантати

6.4. У дорослих, які потребують гемодіалізу, ми рекомендуємо, щоб артеріовенозні трансплантати раннього типу канюляції були канюльовані, щойно це дозволить загоєння рани (1B).

6.5. У дорослих, які потребують гемодіалізу, ми не рекомендуємо канюлювати артеріовенозний трансплантат стандартного типу раніше ніж через 2 тижні після імплантації, якщо це не допоможе уникнути установки центрального венозного катетера для гемодіалізу (2B).

Порада щодо клінічної практики:

На практиці придатність до канюляції при клінічному огляді визначається наявністю вени, що пальпується, і добре відчутної вібрації.

Якщо клінічне обстеження є непереконливим, то ультразвукове дослідження з вимірюванням потоку може допомогти у вирішенні питання про те, чи можна канюлювати доступ.

Канюлювання під ультразвуковим контролем у ліжку може допомогти уникнути ускладнень і зменшити кількість невдалих канюляцій.

Використання одноголкового діалізу, малих швидкостей кровотоку й меншого калібру голок (калібр 17 G) може запобігти пошкодженню артеріовенозних фістул, які канюлюються в ранні терміни.

Загоєння рани стосується швидше тканин навколо тіла трансплантата, ніж до місця розрізу.

Частина 7. Догляд за судинним доступом

Артеріовенозні фістули

7.1. Ми вважаємо аргументи на користь необхідності технічного спостереження на додаток до клінічного моніторингу функції артеріовенозної фістули для виявлення та попере-

цедур в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (2D).

5.3. We suggest not giving preoperative antibiotic prophylaxis for simple arteriovenous access procedures in adults with end-stage kidney disease (2D).

Advice for clinical practice:

Simple arteriovenous access procedures include the creation of a native radiocephalic or native brachiocephalic arteriovenous fistula.

Complex arteriovenous access procedures include those that are not considered simple.

Chapter 6. Timing of first cannulation

Arteriovenous fistulas

6.1. In adults requiring haemodialysis, we suggest arteriovenous fistulas can be cannulated 4 weeks after creation if they are considered suitable for cannulation on clinical examination (2C).

6.2. In adults requiring haemodialysis, we recommend against cannulating arteriovenous fistulas sooner than 2 weeks after their creation (1B).

6.3. In adults requiring haemodialysis, we suggest against cannulating arteriovenous fistulas 2–4 weeks after their creation unless this will avoid placement of a central venous catheter for haemodialysis (2C).

Arteriovenous grafts

6.4. In adults requiring haemodialysis, we recommend that ‘early cannulation type’ arteriovenous grafts can be cannulated as soon as wound healing permits (1B).

6.5. In adults requiring haemodialysis, we suggest against cannulating a ‘standard type’ arteriovenous graft sooner than 2 weeks after insertion unless this will avoid placement of a central venous catheter for haemodialysis (2B).

Advice for clinical practice:

In practice, suitability for cannulation on clinical examination is determined by the presence of a palpable vein and good thrill.

If clinical examination is inconclusive, then ultrasound with flow measurement may help in deciding whether to cannulate.

Bedside ultrasound-guided cannulation may be helpful in avoiding complications and decreasing the number of failed cannulations.

Using single-needle dialysis, low dialysis blood flows and smaller needles (17 gauge) may prevent harm to arteriovenous fistulas that are cannulated early.

Wound healing refers to the tissue around the body of the graft rather than the incision site.

Chapter 7. Vascular access surveillance

Arteriovenous fistulas

7.1. We suggest the evidence for technical surveillance in addition to clinical monitoring of a functional arteriovenous fistula to detect and pre-

дньої корекції гемодинамічно значущого стенозу артеріовенозного доступу в дорослих непереконливими й такими, що потребують додаткових досліджень (2C).

Артеріовенозні трансплантати

7.2. Ми вважаємо недоцільним технічне спостереження на додаток до клінічного моніторингу функції артеріовенозного трансплантата для виявлення та попередньої корекції гемодинамічно значущого стенозу артеріовенозного доступу в дорослих, якщо це не відбувається в контексті клінічного дослідження (2C).

Частина 8. Медичні процедури для підтримки тривалого функціонування артеріовенозного доступу

Артеріовенозні фістули

8.1. Ми вважаємо що рішення про призначення риб'ячого жиру дорослим із кінцевою стадією захворювання нирок протягом року після створення артеріовенозної фістули повинно бути збалансованим між поліпшенням фістульного кровотоку наприкінці 1-го року та невідомим ризиком кровотечі й інших побічних ефектів (2C).

8.2. Ми вважаємо, що інфрачервона терапія дальнього діапазону може бути застосована для поліпшення довгострокового функціонування артеріовенозних фістул у дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (2C).

8.3. Недостатньо рандомізованих контрольованих досліджень для рекомендації призначення аспірину, клопідогрелю, тиклопідину, варфарину, сульфінпіразону, вонапанітази, берапросту натрію, холекальциферолу, статинів, дипіридамолу або дипіридамолу в поєднанні з аспірином для підтримки тривалого функціонування артеріовенозної фістули в дорослих із кінцевою стадією захворювань нирок (–D).

Артеріовенозні трансплантати

8.4. Ми рекомендуємо не призначати варфарин у поєднанні з антитромбоцитарними препаратами та клопідогрель у поєднанні з високою дозою аспірину для зниження ризику артеріовенозного тромбозу трансплантата в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (1C).

8.5. Ми вважаємо, що рішення про призначення риб'ячого жиру протягом року після імплантації артеріовенозного трансплантата в дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок має бути збалансованим між будь-яким поліпшенням функції трансплантата наприкінці 1-го року та невідомим ризиком кровотечі (2C).

8.6. Немає достатньо даних рандомізованих контрольованих досліджень для рекомендації застосування аспірину, клопідогрелю, тиклопідину, варфарину, берапросту натрію, статинів, дипіридамолу або дипіридамолу у поєднанні з аспірином для підтримки тривалого функціонування артеріовенозних трансплантатів у дорослих із кінцевою стадією захворювання нирок (–D).

Частина 9. Методи канюляції артеріовенозних фістул

9.1. Ми пропонуємо не застосовувати методику зонної канюляції артеріовенозних фістул у дорослих, які отримують гемодіаліз (2D).

emptively correct a haemodynamically important arteriovenous access stenosis in adults is inconclusive and needs more research (2C).

Arteriovenous grafts

7.2. We suggest against technical surveillance in addition to clinical monitoring of a functional arteriovenous graft to detect and pre-emptively correct a haemodynamically important arteriovenous access stenosis in adults unless it occurs in the context of a clinical study (2C).

Chapter 8. Medical treatments for maintaining long-term arteriovenous access patency

Arteriovenous fistulas

8.1. We suggest any decision to give fish oil to adults with end-stage kidney disease in the year following arteriovenous fistula creation must balance improved patency at 1 year against an unknown risk of bleeding and other side effects (2C).

8.2. We suggest far infrared therapy may be considered for improving long-term arteriovenous fistula patency in adults with end-stage kidney disease (2C).

8.3. There are insufficient randomized controlled trial data to make a recommendation for aspirin, clopidogrel, ticlopidine, warfarin, sulphinpyrazone, vonapanitase, beraprost sodium, cholecalciferol, statins, dipyridamole or dipyridamole combined with aspirin to be given for maintaining long-term arteriovenous fistula patency in adults with end-stage kidney disease (–D).

Arteriovenous grafts

8.4. We recommend against warfarin in combination with antiplatelet agents and against clopidogrel in combination with high-dose aspirin for reducing arteriovenous graft thrombosis in adults with end-stage kidney disease (1C).

8.5. We suggest any decision to give fish oil in the year following arteriovenous graft creation in adults with end-stage kidney disease must balance any improvement in graft patency at 1 year against an unknown risk of bleeding (2C).

8.6. There are insufficient randomized controlled trial data to make a recommendation for aspirin, clopidogrel, ticlopidine, warfarin, beraprost sodium, statins, dipyridamole or dipyridamole combined with aspirin to be given for maintaining long-term arteriovenous graft patency in adults with end-stage kidney disease (–D).

Chapter 9. Cannulation techniques for arteriovenous fistulas

9.1. We suggest against using the area technique for cannulating arteriovenous fistulas in adults treated with haemodialysis (2D).

9.2. Ми пропонуємо використовувати для канюляції артеріовенозних фістул у дорослих, які отримують гемодіаліз, або техніку мотузкових сходів, або техніку петлиці. Вибір техніки залежить від локальної оцінки та характеристик артеріовенозної фістули (2D).

Поради щодо клінічної практики:

Антисептичні заходи і практичні аспекти виконання процедури канюляції важливі для зниження ризику інфікування, пов'язаного з канюляцією методом петлиці.

Артеріовенозні трансплантати зазвичай канюлюють тільки за допомогою техніки мотузкових сходів.

Частина 10. Види голок для артеріовенозних фістул

10.1. Ми пропонуємо використовувати гострі голки або пластикові канюлі для пункції артеріовенозних фістул у дорослих, які отримують гемодіаліз (2C).

10.2. Рекомендується використовувати затуплені голки у дорослих, які отримують гемодіаліз, тільки для канюляції артеріовенозних фістул за методом петлиці (1D).

Поради щодо клінічної практики:

Програма поліпшення якості, включаючи запис і моніторинг типів голок та методів канюлювання разом із результатами виживаності артеріовенозного доступу, може допомогти контролювати якість, вносити зміни в практику канюлювання, якщо це необхідно, і покращувати якість догляду за судинним доступом.

Артеріовенозні трансплантати зазвичай канюлюються тільки за допомогою гострих сталевих голок.

Частина 11. Терміни втручання при тромбозі артеріовенозної фістули

11.1. Ми вважаємо, що треба прагнути видалити згустки з затромбованої артеріовенозної фістули в дорослих якомога швидше за оптимальних умов і до наступного сеансу гемодіалізу (2D).

11.2. Ми пропонуємо спробувати видалити згустки з затромбованої артеріовенозної фістули в дорослих, навіть якщо затримка з моменту тромбозу становить від днів до тижнів (2D).

Частина 12. Хірургічні та ендоваскулярні втручання при тромбозі артеріовенозного доступу

12.1. Ми вважаємо, що вибір між хірургічними та ендоваскулярними втручаннями при тромбозі артеріовенозного доступу визначається станом пацієнта та його судинного доступу, а також оцінкою локального статусу, оскільки немає доказів того, що якийсь підхід дає кращі результати, ніж інший (2B). ■

9.2. We suggest using either a rope-ladder or buttonhole technique for cannulating arteriovenous fistulas in adults treated with haemodialysis and letting the choice be dependent on local expertise and arteriovenous fistula characteristics (2D).

Advice for clinical practice:

Antiseptic measures and practical aspects of the cannulation procedure are important in reducing the infection risk associated with buttonhole cannulation.

Arteriovenous grafts are usually only cannulated using a rope-ladder technique.

Chapter 10. Needle types for arteriovenous fistulas

10.1. We suggest using either sharp needles or plastic cannulas for cannulating arteriovenous fistulas in adults treated with haemodialysis (2C).

10.2. We recommend using blunt needles only or buttonhole cannulation of arteriovenous fistulas in adults treated with haemodialysis (1D).

Advice for clinical practice:

A quality improvement programme including recording and monitoring of the needle types and cannulation techniques alongside arteriovenous access outcomes can help to monitor quality, guide changes in cannulation practice, if needed, and improve quality of vascular access care.

Arteriovenous grafts are usually only cannulated using sharp steel needles.

Chapter 11. Timing of intervention for arteriovenous fistula thrombosis

11.1. We suggest attempting to de clot a thrombosed arteriovenous fistula in adults as soon as possible under optimal conditions and before the next haemodialysis treatment (2D).

11.2. We suggest attempting to de clot a thrombosed arteriovenous fistula in adults even if there has been a delay of days to weeks (2D).

Chapter 12. Surgical and endovascular interventions for arteriovenous access thrombosis

12.1. We suggest the choice between surgical and endovascular interventions for arteriovenous access thrombosis be defined by the condition of the patient and their vascular access, as well as local expertise, as there is no evidence one approach improves outcomes over another (2B). ■

*Переклад: к.м.н. Іванова М.Д., проф., д.м.н. Зограб'ян Р.О.,
редакція: акад. НАМН України, проф. Пиріг Л.А. ■*

УДК 616.62-002.1/2-085:615.28

Новые возможности восстановления функции и целостности уротелия при лечении острого и хронического цистита с использованием метилтиониния хлорида

Инфекции нижних мочевыводящих путей и, в частности, острый цистит (ОЦ) остаются серьезной проблемой здравоохранения, затрагивающей физическое здоровье женщины и ее сексуальную жизнь. Эффективное лечение ОЦ остается междисциплинарной проблемой, а затраты ложатся на систему здравоохранения и пациентов.

Считается, что каждая женщина один раз в жизни переносит ОЦ. По данным МЗ Украины, у 25–50 % женщин, которые перенесли ОЦ, развивается его рецидив в течение года [1].

Большинство рецидивов возникают в первые 3 месяца после излечения предшествующего эпизода. Более 60 % случаев острого неосложненного цистита остается без должного лечения. В случае самопроизвольного излечения неосложненного цистита заболевание рецидивирует в течение года почти у половины женщин [2].

Ранее проблему хронического цистита связывали исключительно с ростом устойчивости уропатогенных штаммов *E.coli* (возбудитель в 85–95 % случаев) к антибактериальным препаратам, которые традиционно широко назначают при инфекциях мочевыводящих путей. Очень часто уровень резистентности к некоторым средствам антибактериальной терапии достигает 30–50 % [3].

При этом все больше внимания в последнее время исследователями уделяется роли уротелия в патогенезе хронизации цистита. Слизистая оболочка мочевого пузыря обладает бактериостатической активностью, особенно по отношению к кишечной палочке, благодаря выработке специфических мукополисахаридов и секреторного IgA, а неповрежденный уротелий обладает значительной фагоцитарной активностью [2]. Однако нарушение уродинамики, снижение неспецифической и специфической иммунной защиты, бесконтрольное использование антибиотиков приводят к образованию бактериальных пленок на слизистой мочевого пузыря [4], а также внутри-

клеточных бактериальных сообществ (intracellular bacterial communities), которые располагаются в эпителии под биопленкой. Последние являются важнейшей причиной рецидивов острого цистита и трудно поддаются антибактериальной терапии, так как для достижения эффекта требуется концентрация антибиотиков, в 1000–1500 раз превышающая эффективную для планктонной формы возбудителя [5].

Проблема хронической инфекции, рецидивов цистита и резистентности возбудителя требует новых решений. Одним из предложенных вариантов стала фотодинамическая терапия [6]. Изучались различные фотосенсибилизирующие агенты — от йодида калия до метиленового синего [7]. Веществом с наиболее активным проникновением в толщу уротелия, бактериальных пленок и внутриклеточные бактериальные сообщества был признан метилтиониния хлорид (МТХ) [8, 9]. Это производное феноптиазина относится к списку жизненно важных препаратов ВОЗ при лечении метгемоглобинемии благодаря мощнейшему восстановительному действию (способность отдавать электроны). Бактерицидное и уросептическое действие МТХ, как и возможность применения при малярии, были известны достаточно давно. Анализировался опыт применения метиленового синего при септическом шоке в «Медлайн» и Кокрановской базе данных. Данных для выявления влияния на прогноз было недостаточно, но было отмечено достоверное повышение системного артериального давления, снижение потребности в вазоконстрикторах [10].

Причиной активного изучения МТХ в урологии в XXI веке стали его восстановительные свойства, а также выдающаяся способность проникновения в глубокие слои эпителиальной ткани. В последнее время все активнее используется фотосенсибилизирующий потенциал метилтиониния в урологии при фотодинамической терапии с лазерным излучением для лечения онкологических заболеваний, когда от-

Таблица 1

Изоляты	10 мг/мл	1 мг/мл	0,1 мг/мл
<i>P. flurecense</i>	–	–	–
<i>S. auruse</i>	–	+	+
<i>S. haemoliticuse</i>	–	–	+
<i>S. warneri</i>	–	+	+

Примечания: «+» — рост; «–» — отсутствие роста.

личия окрашивания здоровой и атипичной ткани позволяют лазерному излучению с филигранной точностью нейтрализовать опухолевые клетки.

Фотодинамическая терапия с применением МТХ позволяет убирать биопленки с *Pseudomonas aeruginosa*, что показано в исследовании [11].

МТХ оказывает прямое ингибирующее влияние на формирование и рост биопленок *Candida albicans*, что показано в исследовании 2018 г. Особенностью данного исследования стало подтверждение действия МТХ без дополнительного облучения лазером [12].

Одними из первых информация о наличии бактерицидного действия МТХ без лазерного облучения опубликовали в 2001 г. исследователи из Миннесоты [13].

Бактерицидный эффект без наличия лазерного облучения в 2006 г. подтвердила исследовательская группа проф. Nikolaos S. Soukos из Массачусетса [14]. Выводы исследователя («Гидрофильные свойства МТХ, малый молекулярный вес и положительный заряд позволяют ему проникать через порин-протеиновые каналы внешней мембраны грамотрицательных бактерий. МТХ взаимодействует преимущественно с отрицательно заряженными макромолекулами полисахаридов, образует димерные соединения, которые и применяются в процессе фотосенсибилизации») звучат чрезвычайно актуально для практических врачей-урологов, так как именно грамотрицательная *E. coli* продолжает оставаться основной причиной цистита.

Упомянутая выше способность МТХ проникать в эпителий и уничтожать биопленки *Candida albicans* изучена проф. Ying-Ying Huang [7]. Эта работа опубликована в 2018 г. с выводами о том, что данная

процедура лечения инфекций мочевыводящих путей без использования антибиотиков может иметь клиническое применение либо в качестве самостоятельной терапии, либо в качестве дополнения к антибиотикотерапии. На рис. 1 показаны внутриклеточные бактериальные ассоциации, а также повреждения уротелия. Таким образом, в экспериментальной модели цистита доказана способность МТХ разрушать бактериальные пленки и облегчать экстернализацию — устранять возбудителя, находящегося в глубоких слоях переходного эпителия мочевого пузыря.

Следует сказать о важности биопленок в патогенезе катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей. Катетеры в мочевом пузыре повреждают уротелий, увеличивая количество зон для связи с бактериальными адгезинами, повышается объем остаточной мочи за счет ее скопления ниже просвета катетера, биопленки формируются уже на 1–3-й день стояния катетера и в последующем достигают мочевого пузыря. Исходно биопленки состоят из монослоя микроорганизмов, но в дальнейшем они становятся полимикробными, особенно при длительной катетеризации. Сформированная биопленка защищает микроорганизмы от действия антибиотиков: бактерии в биопленке обычно выживают при содержании антимикробных агентов в концентрации, в 1000–1500 раз превышающей бактерицидную концентрацию для планктонных форм этих же микроорганизмов. Это объясняется: 1) присутствием защитного слоя экзополисахаридов, составляющего основу биопленки (микроорганизмы могут составлять 10–25 % биопленки, и 75–90 % таковой

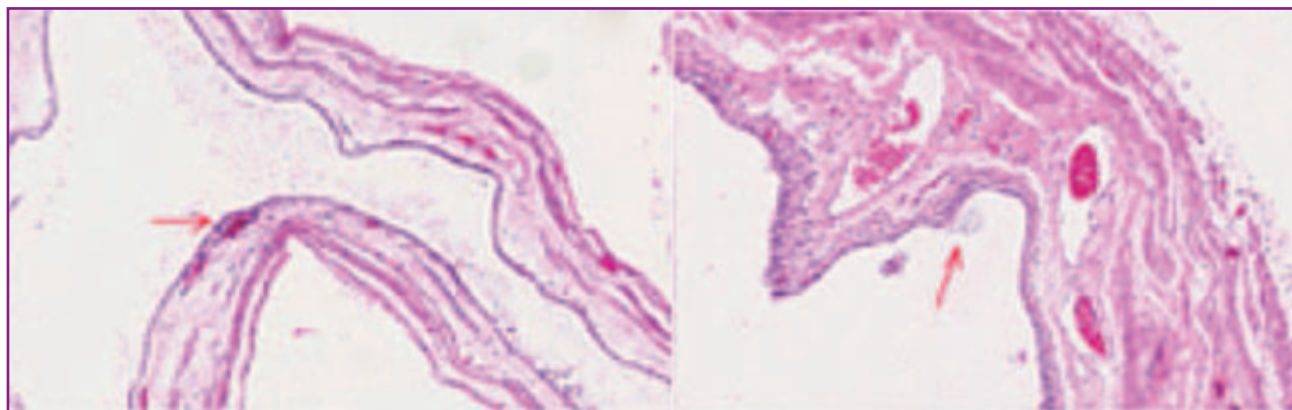
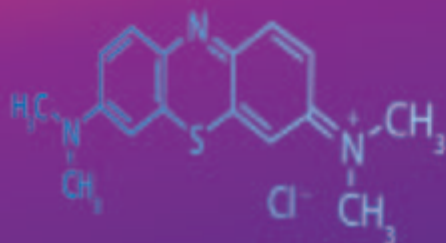


Рисунок 1. Гистологические препараты (стрелками указаны повреждения уротелия)

Пембіна-Блю

Комбінований засіб на основі уросептика метилтіонінію хлориду і рослинних екстрактів!



СПРИЯЄ ПРИ ЦИСТИТІ:

- зменшенню симптомів,
- попередженню рецидивів,
- руйнації бактеріальних плівок та усуненню збудника з уротелію.



Дієтична добавка Пембіна-Блю капсули/Pembina-Blue capsules

Склад на 1 капсулу: активний інгредієнт: екстракт сушій листя шавлії (*Salvia officinalis*)^{*} 100 мг; екстракт плодів журавлини великоплідної (*Vaccinium macrocarpon*) з 40% проантоціандіну 200 мг; метиленовий синій 30 мг; допоміжні речовини: хромальне кукурудзяний і хромальне прежелатинізований; антикоагулянт стеарат магнію; склад капсули: желатин, барвник діоксид титану, блискучий чорний, патентований синій V, лосно червоний 4R, азорубін (*на основі кукурудзяного мальтодекстрину 30%). Без ГМО. **Харчова (поживна) цінність на 100 г продукту:** білки — 7,5 г; жири — 0 г; вуглеводи — 85,3 г. Енергетична цінність (калорійність) на 100 г продукту: 371 ккал/1553 кДж. **Рекомендації щодо застосування:** може бути рекомендована лікарем як дієтична добавка до раціону харчування, додаткове джерело біологічно активних речовин природного походження: флавоноїдів, глікозидів, салонінів, органічних кислот, ефірних олій та інших речовин, з метою створення оптимальних умов функціонування сечовидної системи, застосування при інфекціях сечового міхура та нирок, при сечокам'яній хворобі, зокрема як дієтична добавка. Завдяки складу виявляє антибактеріальну, сечогінну та підкислювальну дію. Шавлія (*Salvia officinalis*) — містить алкалоїди, флавоноїди, глікозиди, салоніни, органічні кислоти, ефірні олії та інші сполуки, які зумовлюють, серед іншого, бактеріостатичний та бактерицидний ефекти щодо бактерій; тому шавлію використовують для лікування інфекцій сечовидної системи. Уросолова кислота, що міститься у шавлії та журавлині, зумовлює сечогінний ефект Пембіна-Блю. Метиленовий синій — феноліазинова сполука, добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті, потрапляє до сечовидної системи, де проявляє антисептичні властивості (має бактерицидну дію), а потім виводиться переважно з сечею. Ці особливості зумовили його наявність у складі декількох засобів, призначених для лікування інфекцій сечовидної системи. Журавлина — з точки зору практичного застосування, особливо ціниться завдяки високому вмісту вітамінів, органічних кислот, флавоноїдів, цукрів і пектинових речовин. У плодах журавлини високий вміст вітаміну С, сілїки та в апельсінах, грейпфрутах, лимонах, садових смородині. Ягоди журавлини також містять вітаміни групи В: В1, В2, В5, В6, вітаміни Е, РР і вітаміни К1 (філокінон). У складі журавлини переважають такі кислоти, як лимонна, яблучна, хінна, бензойна, урсолова, хлорогенова, олеанолова, кетогуттарова й оксиметоксимасляна. У ягодах журавлини є також бурштинова та цитрулева кислоти в незначних кількостях. До сахарів, на які багата журавлина, в основному відносяться глюкоза і фруктоза, значно менше в цих ягодах сахарози. З полісахаридів найважливіше для людського здоров'я значення мають пектинові речовини, що містяться в журавлині. Плоди журавлини також містять біофлавоноїди, такі як лейкоантоціани, флавоноли, антоціани, катехіни і фенолікоєніти, а також беталін і калієві макро- й мікроелементи: калій, кальцій і фосфор. У журавлині порівняно багато марганцю, заліза, міді й молібдену, вона містить також магній, йод, барій, кобальт, бор, нікель, селен, цинк, мідь, срібло, цинк, хром, алюміній, титан. При такому багатому складі корисних речовин калорійність журавлини становить усього 28 ккал. Якщо розвинути слід журавлини, стає зрозуміло, чому науковці віднесли цю ягоду до найкорисніших для людини продуктів харчування. Завдяки високому вмісту солей калію і вітаміну С журавлина дуже корисна для підтримки організму в період інфекційних і застудних захворювань, особливо в осінньо-зимовий період. Дослідженнями вчених вивлено позитивний вплив журавлини на стан здоров'я при захворюваннях сечовидної системи. Факіцкими доведено, що 1,5 склянки соку журавлини в день зменшують ризик цього захворювання в два рази. Такий цілющий ефект від журавлини зумовлений вмістом у ній проантоціандіну і бензойної кислоти. Журавлина вважається природним антибіотиком через її антибактеріальні та протизапальні властивості. Крім того, в журавлині містяться речовини, що перешкоджають утворенню тромбів у судинах. **Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим при наявності симптомів патології сечовидної системи: по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів; для зобов'язання симптомів патології сечовидної системи: по 1 капсулі на добу протягом місяця. Капсули слід запивати достатньою кількістю води. Не слід перевищувати рекомендовану добову дозу. **Рекомендований термін споживання:** 1 місяць, надалі доза та термін споживання узгоджується з лікарем індивідуально. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до окремих компонентів продукту. **Не рекомендовано** вживати продукт при вагітності та в період годування груддю, не застосовувати хворим на епілепсію, цукровий діабет, атрофічний гастрит; при гіпоціанічних станах особам, які чутливі до ацилсаліцилової кислоти, мають непереносимість певних цукрів та камені у нирках. Продукт слід застосовувати з обережністю в комбінації з речовинами, які блокують тромби (варфарин) або зменшують кислотність шлунка (омепразол, циметидин, ранітидин). Не перевищувати рекомендовану кількість для щоденного споживання. Перед початком прийому рекомендована консультація лікаря. **Не є лікарським засобом. Форма випуску:** 10, 15 або 20 капсул у блистері; 1, 2 або 3 блистери в картонній коробці. **Маса нетто 1 капсули:** 520 мг ± 5%. **Вжити до:** вказано на упаковці. **Строк придатності:** 3 роки. **Номер партії:** вказано на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці при температурі до 25 °С, у сухому та недоступному для дітей місці. **Виробник:** Полісано Фармасьютикалс С.А., шосе Алба Юлія, № 156, 550052 Сібіу, Румунія, тел: +40 269 259 993, факс: +40 269 259 992/Polisano Pharmaceuticals S.A., Alba Iulia Highway, No. 156, 550052 Sibiu, Romania, www.polisano-pharmaceuticals.ro. **Імпортер:** ТОВ «КРЕО ФАРМ ПРОМОУШН», вул. Ярославів Вал, 13/2Б, 01054, Київ, Україна, тел: +380 (044) 501-02-01. Creo Pharm Promotion LLC, 01054, s. Kiev, ul. Yaroslaviv Val, 13/2B, tel.: (044) 501-02-01.

Цей носій інформації призначено тільки для фахівців охорони здоров'я. Детальна інформація про характеристики, властивості і можливі ефекти компонентів дієтичної добавки Пембіна-Блю міститься у листку-вкладці.



составляет матрикс из полисахаридов); 2) большой изменчивостью микроорганизмов внутри пленки (обмен генетическим материалом между микроорганизмами в пределах биопленки выше, чем у планктонных форм, поэтому гены антибактериальной резистентности и факторов вирулентности распространяются быстрее); 3) формированием внутри поверхностных клеток уротелия мочевого пузыря так называемых внутриклеточных бактериальных сообществ (intracellular bacterial communities), защищенных биопленкой. Они представляют проблему для клиницистов, так как выдерживают 3–10 дней антибиотикотерапии и заставляют искать средства для экстернализации (изгнания) возбудителей из толщи уротелия.

На мировом рынке уже присутствует несколько комбинированных средств для лечения острого цистита и профилактики его рецидивов с МТХ. Исследование одного из таких средств было опубликовано в 2008 г. [15] и продемонстрировало, что МТХ достоверно уменьшал частоту рецидивов цистита через 3 и 6 месяцев. В Украине МТХ доступен в составе комбинированного средства Пембина-Блю, в котором метилтиониний дополнен растительными экстрактами.

Исследования бактерицидной активности МТХ показали необходимость сравнительно невысокой концентрации МТХ в жидкости для прекращения роста как патогенных бактерий [16], так и грибов *Candida albicans* [17].

Такое уникальное сочетание трех свойств — глубоко проникать в эпителий, разрушать биопленку и демонстрировать бактерицидный эффект — заставляет обратить пристальное внимание на препараты с МТХ для лечения основных симптомов цистита: дизурии, боли при мочеиспускании — и снижения риска рецидивов.

Список литературы

1. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. 2011.
2. Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Хронический цистит: новое в диагностике и лечении. *Лечащий врач*. 2008. № 7.
3. Гурженко Ю.Н., Бойко А.И., Шамраев С.Н. и др. Исследование эффективности использования препарата Диурол в комплексном лечении больных хроническим циститом. *Семейная медицина*. 2015. № 1.
4. Берстенко С.В. Эффективность антисептика Декасан в комплексном лечении больных с обострением хронического цистита. *Здоровье мужчины*. 2012. № 2.

5. Tenke P., Koves B., Nagy K. et al. *Biofilm and Urogenital Infections. Clinical Management of Complicated Urinary Tract Infection*. 2011.

6. Cieplik F., Deng D., Crielaard W. et al. *Antimicrobial photodynamic therapy — what we know and what we don't. Critical Reviews in Microbiology*. 2018. Vol. 44. Issue 5.

7. Huang Y.-Y., Wintner A., Seed P.C. et al. *Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue and potassium iodide to treat urinary tract infection in a female rat model. Sci Rep*. 2018 May 8. 8 (1). 7257.

8. Rineh A., Bremner J.B., Hamblin M.R. et al. *Attaching NorA efflux pump inhibitors to methylene blue enhances antimicrobial photodynamic inactivation of Escherichia coli and Acinetobacter baumannii in vitro and in vivo. Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2018 Sep 1. 28 (16). 2736–2740.

9. Monteiro J.S., de Oliveira S.C., Pires Santos G.M. et al. *Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy (AmPDT) on Staphylococcus aureus using phenothiazine compound with red laser. Lasers Med. Sci*. 2017 Jan. 32 (1). 29–34.

10. Kwok E.S., Howes D. *Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. J. Intensive Care Med*. 2006 Nov–Dec. 21 (6). 359–63.

11. Wainwright M., Phoenix D.A., Nickson P.B., Morton G. *The Use of New Methylene Blue in Pseudomonas aeruginosa Biofilm Destruction. Biofouling*. 2002. 18 (4). 247–249.

12. Rahul P., Moiz A., Venkata S., Shrayanee D. *Nonphotodynamic Roles of Methylene Blue: Display of Distinct Antimycobacterial and Anticandidal Mode of Actions. Journal of Pathogens*. 2018. 13.

13. Usacheva M.N. *Comparison of the Methylene Blue and Toluidine Blue. Lasers in Surgery and Medicine*. 2001. 29 (2). 165–73.

14. Soukos N.S., Chen P.S., Morris J.T. et al. *Photodynamic Therapy for Endodontic Disinfection. J. Endod*. 2006 Oct. 32 (10). 979–84.

15. Geller M., Gama C.R.B., Guimarães O.R., Varella R.B. *Recurrent urinary tract infections: Evaluation of the prophylactic efficacy of urinary antiseptics methenamine and methylthioninium chloride. Revista Brasileira de Medicina*. 2008 Nov. 65. 367–371.

16. Shatti Z.A., Authman S.H. *Effect of methylene blue on the growth of bacteria isolated from patients with Atopic Dermatitis*. 2015.

17. Ansari M.A., Zeeshan F., Saif H. *Antifungal Action of Methylene Blue Involves Mitochondrial Dysfunction and Disruption of Redox and Membrane Homeostasis in C. albicans. The Open Microbiology Journal*. 2016. 10. 12–22.

Підготувила Іванова М.Д.,
Università degli Studi di Milano-Bicocca, Italy ■

Іванов Д.Д.

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

Хронічна хвороба нирок і анемія: застосування хелату бісгліцинату заліза для корекції залізодефіциту в пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Резюме. Анемія, маючи еритропоетин- і залізодефіцитний характер, є складовою хронічної хвороби нирок. Настанови KDIGO 2012 визначають анемію як концентрацію гемоглобіну < 120 г/л у жінок і < 130 г/л у чоловіків. Дефіцит заліза зустрічається в понад 50 % пацієнтів із недіаліззалежною хронічною хворобою нирок і в більшій частині пацієнтів, які отримують діаліз. Для діагностики залізодефіциту використовують визначення сироваткового рівня феритину й насичення трансферином. Зниження будь-якого із цих показників є підставою для корекції рівня гемоглобіну сполуками заліза. Дефіцит заліза збільшується за наявності запалення, потреба у ньому зростає при лікуванні еритропоетином. Серед пероральних молекул кращий профіль для всмоктування мають двовалентні солі заліза або ті, що не гідролізуються, мають високу біодоступність і добре корегують дефіцит заліза. У статті розглянутий Текнофер як приклад сполуки, що має певні переваги в корекції залізодефіциту при анемії в пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

Ключові слова: анемія; хронічна хвороба нирок; залізодефіцит; Текнофер

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я та настанови KDIGO 2012 визначають анемію як концентрацію гемоглобіну < 120 г/л у жінок і < 130 г/л у чоловіків [1]. Організм розпізнає гіпоксію через систему α , β -HIF білків, число яких збільшується при анемії. Нефролог повинен втручатись у процес лікування анемії при рівні гемоглобіну менше від 120 г/л.

При хронічній хворобі нирок (ХХН) анемія насамперед зумовлена дефіцитом еритропоетину, якій не рекомендовано визначати в крові рутинно через низьку інформативність, і дефіцитом заліза, який зустрічається в понад 50 % пацієнтів із недіаліззалежною ХХН і більшій частині пацієнтів, які отримують діаліз [2].

Для діагностики залізодефіциту використовують такі показники:

- сироватковий рівень феритину;
- сироваткове насичення трансферином (TSAT).

Залізодефіцитна анемія діагностується при TSAT, меншому за 20 %, або рівні феритину нижче від 100 мкг/л, або кількості гіпохромних еритроцитів (% HRC) > 6 %, або вмісті гемоглобіну в еритроцитах (CHR) < 29 пг (миттєва оцінка статусу заліза).

Отже, корекція залізодефіциту починається, якщо будь-який із цих показників є нижчим від указаних значень, а терапія еритропоетином — лише при скорегованому дефіциті заліза при рівні гемоглобіну менше від 100 г/л (у пацієнтів, які отримують діаліз, — менше від 90 г/л).

Крім абсолютного дефіциту заліза слід пам'ятати ще про два фактори, що обумовлюють його функціональний дефіцит. По-перше, наявність запалення збільшує концентрацію білка гепсидину, що блокує залізо, доступне для еритропоезу, тому може хибно збільшуватись рівень феритину. По-друге, при призначенні лікування еритропоетином виникає підвищена потре-

ба в залізі для синтезу гемоглобіну, унаслідок чого може розвиватись функціональний дефіцит заліза.

Отже, загальна практика збільшення рівня гемоглобіну в осіб із ХХН починається з оцінки дефіциту залізу та його корекції. Як правило, корекцію вмісту заліза при рівні гемоглобіну понад 100 г/л проводять препаратами через рот, при гемоглобіні менше ніж 100 г/л — внутрішньовенними препаратами заліза (наприклад, заліза карбоксимальтозат (ferric carboxymaltosate)).

Якщо внутрішньовенні препарати заліза є лікарськими засобами, то корекція пероральними субстанціями може виконуватись як препаратами фармацевтичного походження, так і біологічно активними добавками. На сьогодні добавки застосовують досить часто, проте заслуговують на увагу лише окремі з них, саме ті, що мають доказові терапевтичні ефекти. Спробую поділитись своїм досвідом застосування хелату бісгліцинату заліза.

1. Якому залізу віддати перевагу? Двовалентному, що не гідролізується в шлунку, тому швидко всмоктується й має високу біодоступність.

Хелат бісгліцинату заліза — єдиний представник Fe^{++} , що не гідролізується в шлунку, тому всмоктується в незміненому вигляді [3–5] і має біодоступність 91 % [3, 6].

Він складається з однієї молекули двовалентного заліза і двох молекул амінокислоти гліцину. Дві молекули гліцину зв'язують залізо й захищають його від гідролізу (рис. 1).

Завдяки цьому хелат бісгліцинату заліза транзитом проходить через шлунок і всмоктується слизовою оболонкою тонкої кишки в незміненому вигляді.

І тільки після всмоктування під впливом цитоплазматичних ферментів клітин кишечника відбувається

вивільнення заліза й надходження його в кров. При цьому відсутні втрати заліза при проходженні через шлунково-кишковий тракт (ШКТ) із каловими масами (рис. 2).

Така висока біодоступність також пояснюється наявністю двох шляхів абсорбції, тобто зв'язуванням із двома типами рецепторів [5].

Перший тип рецепторів — DMT-1 — призначений для солей заліза, ці рецептори знаходяться в дванадцятипалій кишці. Другий тип — PEPT-1 — призначений для зв'язування пептидів. Наявність у складі продукту амінокислоти гліцину дозволяє хелату бісгліцинату заліза зв'язуватися і з цим типом рецепторів. Це істотно збільшує всмоктування препарату, особливо з огляду на той факт, що рецептори PEPT-1 розташовані по всій поверхні тонкої кишки (рис. 2).

Біодоступність традиційних солей препаратів заліза, наприклад сульфату, становить тільки 26 %, причинами цього є: 1) втрати в шлунково-кишковому тракті при гідролізі; 2) те, що всмоктування здійснюється тільки з використанням одного типу рецепторів (DMT-1) [5, 7].

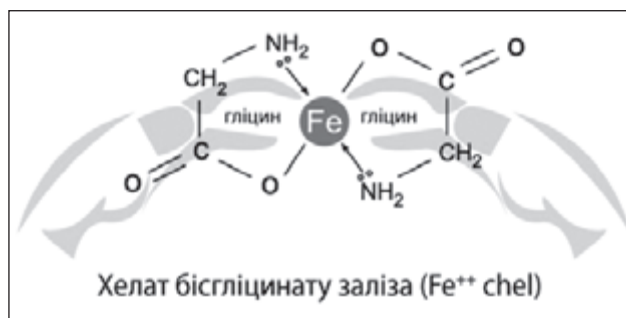


Рисунок 1. Будова молекули хелату бісгліцинату заліза

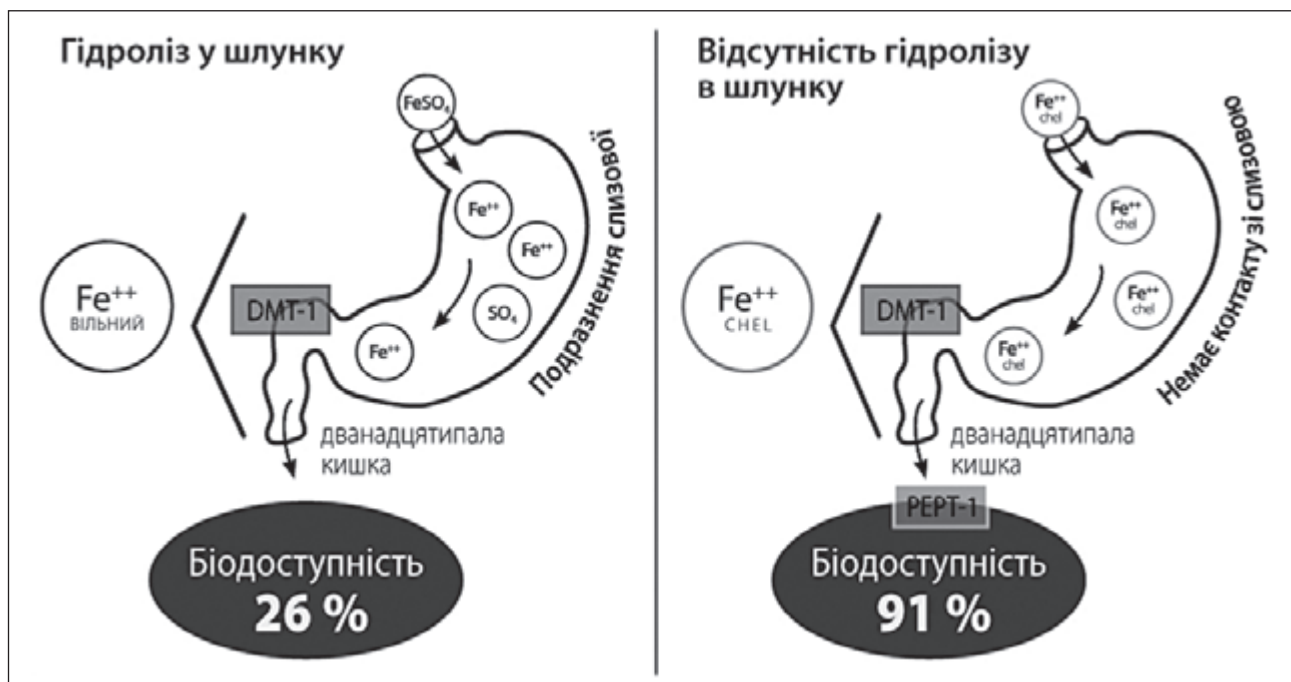


Рисунок 2. Абсорбція й метаболізм сульфату заліза й хелату бісгліцинату заліза

Таблиця 1. Порівняльна характеристика хелату бісгліцинату заліза й сульфату заліза [3–6]

Показник	Сульфат заліза	Хелат бісгліцинату заліза
Наявність гідролізу в ШКТ	Так	Ні
Як всмоктується	У вигляді вільного заліза	У незміненому вигляді
Наявність контакту вільного заліза зі слизовою ШКТ	Так	Ні
Фарбування випорожнень у чорний колір	Так	Ні
Наявність побічних ефектів	Нудота, запор, біль у животі	Практично відсутні
Біодоступність	26 %	91 %

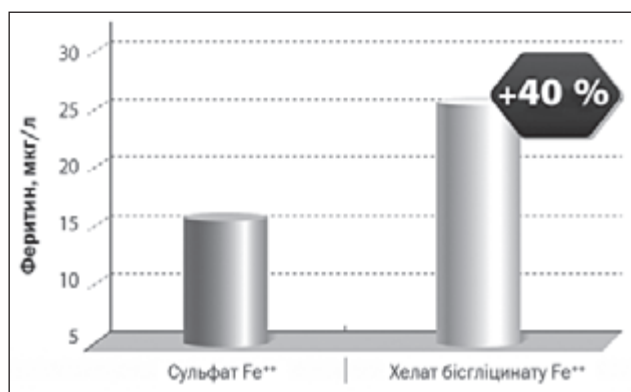


Рисунок 3. Вплив хелату бісгліцинату й сульфату заліза на рівень феритину

2. Які сполуки заліза добре переносяться? Ті, що не гідролізуються в шлунку.

Для пацієнтів із ХХН, особливо в умовах уремії, дуже важлива добра переносимість препарату, відсутність побічних ефектів.

Традиційні препарати заліза, наприклад сульфат, переносяться погано: під дією рН шлункового соку піддаються гідролізу (дисоціації) в шлунку з утворенням вільного заліза. У свою чергу, вільне залізо подразнює слизову оболонку шлунково-кишкового тракту й викликає значні побічні ефекти: нудоту, біль у животі, діарею або запор, які й призводять до припинення прийому препарату [3, 5].

При застосуванні хелату бісгліцинату заліза контакт вільного заліза зі слизовою ШКТ відсутній, тому продукт має дуже добре переноситися.

3. Які сполуки заліза краще відновлюють його запаси? Ті, що мають високу біодоступність.

За рахунок високої біодоступності (91 %) хелат бісгліцинату заліза поповнює запаси заліза набагато краще, ніж сульфат [7] (рис. 3).

4. Які сполуки заліза можна між собою порівняти? Розглянемо табл. 1.

5. Про який продукт йдеться? Про Текнофер.

Його рекомендована доза становить 14–28 мг на добу (1–2 таблетки) [3, 5].

Висновки

Текнофер (хелат бісгліцинату заліза) — єдиний представник Fe²⁺, який не гідролізується в шлунково-кишковому тракті й тому має високу біодоступність (91 %), дуже добре переноситься, що дозволяє рекомендувати його для збільшення добового споживання заліза. Завдяки цьому Текнофер сприяє корекції залізодефіциту й нормалізації рівня гемоглобіну в пацієнтів із ХХН.

Конфлікт інтересів. Автор представляв інтереси компанії «Ділео» у своїх публічних виступах.

Список літератури

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2012. 2. 279-335.*
2. *Fishbane S., Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. AJKD. March 2018. 71 (3). 423-435. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.026>.*
3. *Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contact with Food on a request from the Commission related to: Ferrous bisglycinate as a source of iron for use in the manufacturing of foods and in food supplements. EFSA Journal. 2006.*
4. *DeWayne Ashmead H. The absorption and metabolism of iron amino acid chelate. Archivos Latinoamericanos de Nutricion. 2001. 51.*
5. *Двухвалентное железо нового поколения для предотвращения анемии у беременных. Материалы круглого стола. Здоровье Украины, тематический номер. Гинекология. Декабрь 2018.*
6. *Pineda O., Ashmead H.D. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. Nutrition. 2001 May. 17(5).*
7. *Szarfarc S.C. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant woman. Arch. latinoam. Nutr. 2001. Mar. 51.*

Отримано 10.06.2019

Рецензовано 16.07.2019

Прийнято до друку 30.07.2019 ■

Information about author

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: drivanovdd@gmail.com; ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2609-0051

Иванов Д.Д.

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

Хроническая болезнь почек и анемия: применение хелата бисглицината железа для коррекции железодефицита у пациентов с хронической болезнью почек

Резюме. Анемия, имеющая эритропоэтин- и железодефицитный характер, является составляющей хронической болезни почек. Рекомендации KDIGO 2012 определяют анемию как концентрацию гемоглобина < 120 г/л у женщин и < 130 г/л у мужчин. Дефицит железа встречается у более 50 % пациентов с недиализзависимой хронической болезнью почек и у большей части пациентов, получающих диализ. Для диагностики железодефицита используют определение сывороточного уровня ферритина и насыщения трансферрином. Снижение любого из этих показателей является основанием для коррекции гемоглобина соединениями железа. Дефицит

железа увеличивается при имеющемся воспалении, потребность в нем возрастает при лечении эритропоэтином. Среди пероральных молекул лучший профиль для всасывания имеют двухвалентные соли железа или те, которые не гидролизуются, имеют высокую биодоступность и хорошо корригируют дефицит железа. В статье рассмотрен Текнофер в качестве примера соединения, имеющего определенные преимущества в коррекции железодефицита при анемии у пациентов с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: анемия; хроническая болезнь почек; железодефицит; Текнофер

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

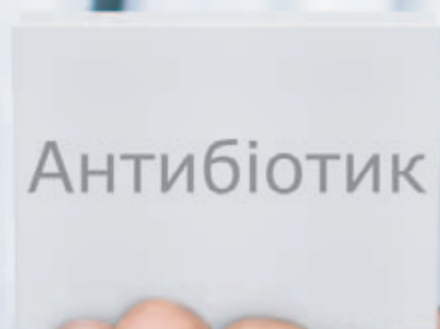
Chronic kidney disease and anemia: application of ferrous bisglycinate chelate for correction of iron deficiency in patients with chronic kidney disease

Abstract. Anemia is a component of chronic kidney disease, having erythropoietin- and iron deficiency nature. 2012 KDIGO guidelines determine anemia as a hemoglobin concentration < 120 g/l in women and < 130 g/l in men. An iron deficiency occurs in more than 50 % of patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease and in the majority of patients receiving dialysis. For the diagnosis of iron deficiency, the value of serum ferritin level and transferrin saturation are used. Reduction of any of these indicators is the basis for hemoglobin correction by iron compounds. Iron

deficiency increases with existing inflammation, its need increases with erythropoietin treatment. Among oral molecules, bivalent iron salts or those that are not hydrolyzed have the best absorption profile, high bioavailability and well regulate iron deficiency. The article considers Tecnofer as an example of compounds with certain advantages for the iron deficiency correction in anemia in patients with chronic kidney disease.

Keywords: anemia; chronic kidney disease; iron deficiency; Tecnofer

Нове дослідження III фази:
Канефрон® Н як монотерапія
в лікуванні гострих
неускладнених циститів



Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н за ефективністю порівняний з лікуванням антибіотиками

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

Канефрон® Н

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

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати **Канефрон® Н** для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта.

*Wagenlehner et al. Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину триметамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багаточентрове дослідження неменшої ефективності фази III. *Urol Int.* 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368, Epub 2018 вер.

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

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина).

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

УДК 616.62-002.153

Шуляк А.В.

Институт урологии НАМН Украины, г. Киев, Украина

Изучение эффективности повышенной дозировки Канефрона Н капли в лечении острого неосложненного цистита у женщин репродуктивного возраста

Резюме. В статье рассматривается лечение острого неосложненного цистита согласно современным рекомендациям, в которых, как и ранее, препаратами первой линии терапии являются антибиотики. Однако с учетом возможных проблем устойчивости патогенов к антибиотикотерапии актуальной является возможность применения фитопрепаратов. В данной работе представлено исследование эффективности и безопасности применения повышенных доз препарата Канефрон[®] Н при неосложненном цистите у женщин в реальной клинической практике. В исследовании приняли участие 60 женщин с диагнозом «острый неосложненный цистит», и только 5 (22,7 %) из них принимали антибиотики в течение одного года перед включением в исследование. Пациентки 1-й группы (n = 30) получали лечение Канефроном Н в стандартной дозировке (50 капель 3 р/сут в течение 7 дней). Пациентки 2-й группы (n = 30) получали двойную дозу Канефрона Н капли (100 капель 3 р/сут в течение 7 дней). Также пациенткам обеих групп были даны рекомендации по диете и общим ограничениям. Антибактериальная терапия в обеих группах назначалась в случае отсутствия облегчения симптоматики в течение 3 дней. Полученные результаты позволили сделать вывод, что фитопрепарат Канефрон[®] Н является эффективным и хорошо переносимым средством, которое может рассматриваться как альтернатива антибиотикотерапии при неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. Увеличение дозировки Канефрона Н до 100 капель 3 р/сут позволяет повысить скорость ликвидации симптомов острого цистита по сравнению со стандартной дозой.

Ключевые слова: острый неосложненный цистит; антибиотикотерапия; фитопрепарат; Канефрон Н

Введение

В 2018 г. рекомендации EAU по лечению острого неосложненного цистита не изменились: препаратами 1-й линии терапии по-прежнему остаются фосфомицина трометамол в однократной дозировке 3 г, нитрофурантоин макрокристаллический и пивмециллинам, который, правда, недоступен для применения в Украине.

Ранее эксперты EAU в качестве альтернативных препаратов для лечения острого неосложненного цистита рекомендовали использовать фторхинолоны, но в рекомендациях 2017 г. в качестве альтернативы предлагаются цефалоспорины (цефадроксил) (LE: 1b, GR: B). Если говорить о рецидивирующих инфекциях нижних мочевых путей (РИНМП), то для эмпирической терапии не рекомендованы аминопенициллины из-за высокой

резистентности *E.coli*, цефалоспорины и фторхинолоны — из-за побочных эффектов, включая негативный коллатеральный эффект и селекцию резистентности. Указанные группы препаратов рекомендуется применять при РИНМП в тех случаях, когда к ним выявлена чувствительность уропатогенов. Обращаясь к вопросу о рационализации терапии, многие эксперты подчеркивают опасность самолечения, результатом которого зачастую становится появление полирезистентных штаммов (EAU-2018).

Для пациенток с РИНМП главная задача — увеличение безрецидивного периода. Основой лечения должно быть выявление факторов риска, приводящих к повторным обострениям инфекционного процесса, и, соответственно, их устранение. Если ранее профессиональные

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» (Роčki), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Шуляк А.В., ГУ «Институт урологии» НАМН Украины, ул. В. Винниченко, 9а, г. Киев, 04053, Украина; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: A. Shulyak, State Institution "Institute of Urology", Vinnichenka st., 9a, Kyiv, 04053, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

ассоциации рекомендовали антибиотикопрофилактику длительными низкодозными курсами, то сейчас такой подход к профилактике рецидивов пересмотрен. В рекомендациях EAU (с 2016 г.) подчеркивается, что следует отдавать предпочтение неантибактериальным методам профилактики, назначая антибиотики для профилактики только в тех случаях, когда методы неантибактериальной профилактики не приводят к успеху (LE: 1a, GR: A). Как отмечено в недавнем обзоре о «серых зонах в лечении урологических инфекций», известны многие факторы риска: сексуальное поведение, гормональный статус, особенности вагинальной флоры и другие. Однако, как отмечают авторы публикации, единое мнение о патогенезе рецидивов отсутствует, и антибиотики назначаются необоснованно часто «из лучших побуждений» [4].

В период антибиотикопрофилактики, как правило, пациентки чувствуют себя удовлетворительно, но вскоре после отмены лечения у половины пациенток в течение 3–6 мес. возникают рецидивы заболевания. Негативная сторона длительной низкодозной антибиотикопрофилактики — развитие мультирезистентных штаммов бактерий, стимулирование биопленкообразования, развитие аллергических реакций и различных форм дисбактериоза. Поэтому в настоящее время в первую очередь следует рассматривать меры профилактики без использования антибиотиков [2–4, EAU-2019].

В рекомендациях 2019 г. снова сделан акцент на устранении факторов риска и иммунопрофилактике, которая имеет большую доказательную базу и эффективна у этой группы пациенток. Но насколько приемлемо проводить исключительно симптоматическую терапию и в каких случаях это оправданно? Во время одного из обострений, конечно же, не говоря о полном отказе от антибиотиков, вполне оправданно проведение симптоматической противовоспалительной терапии в монорежиме, что было доказано в исследовании, проведенном в 2010 г. J. Bleidorn et al. [5]. Ученые оценивали степень разрешения симптомов на 4-й день при лечении ибупрофеном в сравнении с ципрофлоксацином. Были получены аналогичные результаты в двух исследуемых группах пациенток. Также проводились исследования возможности применения фитопрепарата Канефрон® Н, который обладает комплексным противовоспалительным, спазмолитическим, мочегонным действием, в качестве монотерапии с положительным результатом. Кроме того, нередкую клиническую ситуацию, когда симптоматическая терапия приводит к разрешению симптомов с нормализацией показателей анализа мочи, но в посеве продолжает определяться возбудитель, правомерно рассматривать как бессимптомную бактериурию, лечение которой в настоящее время не рекомендуется. Все сказанное выше в пользу отказа от антибиотиков не должно касаться тех ситуаций, когда антибактериальная терапия действительно необходима.

Но не менее важная, хотя и не так часто обсуждаемая проблема — это полнота следования специалистов международным и национальным рекомендациям. В последнее время в литературе опубликовано несколько исследований из Европы, показывающих низкую при-

верженность врачей к соблюдению европейских рекомендаций. Так, в исследовании С. Llor et al. [6] было выявлено, что только в 17 % случаях острого неосложненного эпизода РИНМП в качестве 1-й линии эмпирической терапии использовался препарат, рекомендованный европейскими протоколами (EAU-2016, 2017).

Но, безусловно, главное — не просто назначать соответствующее лечение с учетом рекомендаций, а сделать первичным установление причины нарушения мочеиспускания у женщины, оценить весь спектр факторов риска и поставить точный диагноз для подбора адекватной патогенетической и этиологической терапии.

Спектр возбудителей неосложненных инфекций верхних и нижних отделов мочевыводящих путей сходен: основной патоген — *E.coli* (до 90 %), 2-й по распространенности — *Staphylococcus saprophyticus* (до 15 %), гораздо реже встречаются *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*. В госпитальной флоре больший процент *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и *Enterococcus* spp.; чаще встречается *Pseudomonas aeruginosa*. Эти данные об этиологическом факторе амбулаторной и нозокомиальной инфекции и ее чувствительности к антибактериальной терапии играют главную роль при эмпирическом выборе антимикробного лечения. Длительное время считалось, что *E.coli* — едва ли не единственный патоген, ведущий к ИМП. Однако сейчас мы знаем, что это не всегда соответствует действительности, особенно если речь идет о хронических и рецидивирующих циститах [2–5, EAU-2017].

Актуальность проблемы не вызывает сомнений:

- 40 % женщин перенесли ИМП хотя бы 1 раз в жизни;
- 30 % женщин с ИМП в возрасте < 26 лет;
- половые отношения предположительно являются причиной 30–40 % ИМП у сексуально активных женщин;
- у 20–30 % взрослых женщин возникают рецидивные ИМП (≥ 3 случаев ИМП в год или ≥ 2 случаев за 6 мес.) [1, 3, 5, EAU-2016].

Особую озабоченность у экспертов ВОЗ вызывает документально подтвержденное распространение в различных регионах патогенов, являющихся возбудителями таких инфекционных заболеваний, как сепсис, диарея, пневмония, гонорея и инфекции мочевыводящих путей, резистентных к самым современным антибиотикам «последней линии».

«Большую опасность представляет возбудитель инфекций мочевыводящих путей *Escherichia coli*, устойчивый к одному из самых распространенных классов противобактериальных средств — фторхинолонам. Сегодня во многих регионах мира фторхинолоны неэффективны более чем в половине случаев. Мир вступает в эпоху, когда антибиотики теряют эффективность. Необходимо принимать меры для улучшения профилактики инфекций» (из доклада ВОЗ «Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по эпиднадзору», 144 страны, 2013 г.).

В связи с этим актуальным представляется исследование, направленное на выявление возможностей фитотерапии у пациенток с острым неосложненным циститом.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и безопасности применения повышенных дозировок препарата Канефрон® Н при неосложненном цистите у женщин в реальной клинической практике. Критериями эффективности лечения были изменения симптоматики и лабораторных показателей по данным общего анализа и посева мочи

Материалы и методы

В нашем исследовании приняли участие 60 женщин с диагнозом «острый неосложненный цистит». Средний возраст больных составил $29,0 \pm 1,8$ года (от 19 до 51 года). Только 5 (22,7 %) женщин принимали антибиотики в течение одного года перед включением в исследование. Наше исследование представляло проспективную наблюдательную программу и проводилось в соответствии со стандартной практикой лечения. В зависимости от схемы лечения все пациентки были случайным образом распределены на 2 группы.

Группа 1 (n = 30) получила лечение Канефроном Н в стандартных дозировках (50 капель 3 раза в день в течение 7 дней) + общие рекомендации по диете и общим ограничениям. Антибактериальная терапия назначалась в случае, если улучшение симптоматики не наступало в течение 3 дней.

Группа 2 (n = 30): двойная дозировка Канефрона Н капли (100 капель 3 раза в день в течение 7 дней) + общие рекомендации по диете и общим ограничениям. Антибактериальная терапия назначалась в случае отсутствия облегчения симптоматики в течение 3 дней.

Мы включали в исследование женщин с неосложненной инфекцией нижних мочевых путей в возрасте от 18 до 55 лет с наличием выраженной симптоматики заболевания (боль при мочеиспускании, учащение при мочеиспускании, императивные позывы на мочеиспускание) — более 6 баллов по анкетам оценки симптоматики, с наличием лейкоцитурии и давностью симптомов не более 3 дней до начала лечения.

Критериями исключения стали признаки осложненной инфекции мочевых путей (нарушение оттока мочи, конкременты в мочевых путях, аномалии мочевой системы, состояние после операций на тазовых органах, нейрогенные расстройства мочеиспускания), признаки острого пиелонефрита (лихорадка, боли в пояснице), беременность, прием любых антибактериальных препаратов менее чем за 4 недели до включения, аллергия на компоненты Канефрона Н, тяжелые сопутствующие со-

матические заболевания, синдром хронических тазовых болей. Выраженность симптоматики острого цистита — боли при мочеиспускании и над лоном, императивные позывы и учащение мочеиспускания — оценивали на основе анкетирования больных.

На визите 1 (день 0) врач оценивал соответствие больной критериям включения, отсутствие критериев исключения, с помощью анкетирования оценивал выраженность симптоматики, собирал анамнез, оценивал результаты лабораторного исследования (общий анализ мочи) и принимал решение о назначении лечения Канефроном Н. Препарат назначали по 50 капель 3 раза в день в течение 2 недель (1 флакон).

На 3-й день (визит 2) после визита 1 и начала лечения Канефроном Н проводили анкетирование больных для оценки симптоматики заболевания, наличия нежелательных явлений и необходимости назначения антибактериальной терапии.

На визите 3 (день 7) наряду с анкетированием больных, оценкой наличия нежелательных явлений и необходимости назначения антибиотиков выполняли лабораторное исследование — общий анализ мочи. Посев мочи выполняли в соответствии со сложившейся в центре клинической практикой.

На визите 4 (день 30) оценивали окончательные результаты лечения на основе выраженности симптоматики, наличия нежелательных явлений, результатов общего анализа мочи (у части больных — по данным посева мочи), необходимости назначения антибиотиков.

Результаты и обсуждение

Лечение препаратом Канефрон® Н приводило к объективному улучшению симптоматики острого цистита. В начале лечения средний балл симптоматики у пациенток 1-й группы составил $8,36 \pm 0,82$, на 3-й день лечения — $5,28 \pm 0,92$, на 7-й день лечения — $2,8 \pm 1,1$. При оценке состояния в период наблюдения (30-й день после начала терапии Канефроном Н) значимой симптоматики отмечено не было — средний балл составил $0,43 \pm 0,56$ (рис. 1).

Динамика среднего балла симптоматики у пациенток 2-й группы, получающих двойную дозировку препарата Канефрон® Н, была следующей: $8,06 \pm 0,78$ в начале лечения, $3,83 \pm 0,1$ на 3-й день лечения и $1,7 \pm 0,9$ на 7-й день лечения соответственно. При оценке симптоматики в фазе наблюдения (30-й день после начала терапии Канефроном Н) значимой симптоматики отмечено не было — средний балл симптоматики составил $0,48 \pm 0,64$.

Таблица 1. Показатель тяжести симптомов ИНМП

Баллы	Оценка сопутствующих симптомов ^а
0	Отсутствуют
1	Легкие (не влияют на повседневную деятельность и сон)
2	Умеренные (оказывают некоторое влияние на повседневную деятельность и сон)
3	Тяжелые (оказывают сильное влияние на повседневную деятельность и сон)
4	Очень тяжелые (повседневная деятельность и сон невозможны)

Примечание: ^а — *сопутствующие симптомы: дизурия, поллакиурия (учащенное мочеиспускание), неотложные позывы.*

Анализируя полученную динамику симптоматики острого цистита у пациенток двух групп, можно сделать вывод об эффективности и безопасности Канефрона Н, как и о более выраженном эффекте уменьшения симптоматики у пациенток 2-й группы по сравнению с пациентками, принимавшими стандартные дозировки Канефрона Н. При этом важно отметить отсутствие статистически значимой разницы между группой 2 (Канефрон® Н 100 капель 3 раза в день) и группой 1 (Канефрон® Н 50 капель 3 раза в день).

Динамика лейкоцитурии выглядела следующим образом. Среди пациенток 1-й группы на 7-й день лечения по данным исследования мочи методом микроскопии лейкоцитурия была выявлена у 24 (80 %) больных, а к 30-му дню после начала приема Канефрона Н (фаза наблюдения) — у 11 (36,6 %) больных ($p < 0,05$). Среди пациенток 2-й группы, принимающих повышенную дозировку Канефрона Н, на 7-й день лечения по данным исследования мочи методом микроскопии лейкоцитурия была выявлена у 17 (56,66 %) больных, а к 30-му дню после начала приема Канефрона Н (фаза наблюдения) — у 7 (23,3 %) больных ($p < 0,05$) (рис. 2).

Динамика лейкоцитурии у пациенток этих групп свидетельствует о высокой эффективности Канефрона Н с преимуществом у пациенток 2-й группы, принимающих двойную дозировку препарата. При этом эффективность повышенных дозировок Канефрона Н по сравнению со стандартной статистически значима.

Кроме того, Канефрон® Н продемонстрировал статистически значимую антибактериальную активность при остром цистите. Так, до начала терапии рост МО в титре более 100 000 единиц был обнаружен у 100 % больных обеих групп, а через 2 недели после лечения (на 30-й день наблюдения) среди пациенток 1-й группы — у 12 (40 %) ($p < 0,05$) и среди пациенток 2-й группы — у 7 (23,3 %).

За время наблюдения побочных реакций/нежелательных явлений не отмечалось ни в одной из групп, что, возможно, связано с недостаточностью количества пациентов в группах для оценки параметра переносимости.

Хорошую переносимость и безопасность Канефрона Н отмечали и другие исследователи [2, 5]. Ряд авторов отметили значительную эффективность Канефрона Н в профилактике рецидивов неосложненной инфекции нижних мочевых путей [5]. При этом мы смогли найти 2 публикации, в которых показана возможность использования Канефрона Н для проведения монотерапии острого цистита у

женщин [2, 6]. В первом исследовании, CanUti-2 D. Ivanov et al. (2015), применение Канефрона Н в стандартной дозе в течение 7 дней приводило к выраженному улучшению симптоматики острого цистита. Симптоматика заболевания, определяемая по аналогично используемой в нашей работе шкале, снизилась с 7,2 до 1,7 балла к 7-му дню лечения, по данным R.E. Amdiy (2016) — с 8,05 до 2,9 балла.

По нашим данным, симптоматика к 7-му дню лечения в 1-й группе снизилась с 8,05 до 2,7 балла, таким образом, уменьшение симптоматики, по данным D. Ivanov et al. (2015) и R.E. Amdiy (2016), после 7 дней лечения Канефроном Н было сопоставимым. А вот у пациенток 2-й группы с двойной дозировкой фитопрепарата было отмечено более выраженное улучшение симптоматики на 3-й и на 7-й день.

Обращает на себя внимание, что, по данным D. Ivanov et al. (2015), на 37-й день от начала лечения в фазе наблюдения выраженность симптоматики после 1 недели лечения Канефроном Н составила 0,5 балла, а по результатам R.E. Amdiy (2016) — 0,1 балла. По нашему мнению, это обусловлено более длительным, двухнедельным, применением Канефрона Н в работе R.E. Amdiy (2016).

Наряду с симптоматическим улучшением отмечена положительная динамика лабораторных показателей в обеих группах: частота лейкоцитурии достоверно снизилась к 30-му дню после начала терапии на 64 % в 1-й группе и была выявлена у 11 (36 %) пациенток. Аналогичные результаты были получены D. Ivanov et al. (2015). По их данным, частота лейкоцитурии снизилась с 82,4 до 29,6 % к 7-му дню и до 22,3 % к 37-му дню лечения. Некоторые различия можно объяснить методом определения лейкоцитурии. В нашей работе использовалась микроскопия мочи, в работе D. Ivanov et al. (2015) — метод тест-полосок.

По данным R.E. Amdiy (2016), к 37-му дню бактериурию выявляли у 28,6 % больных, по данным D. Ivanov et al. (2015) — у 50,4 % больных. Низкая частота выявления бактериурии в проведенном R.E. Amdiy (2016) исследовании связана, возможно, с более длительным курсом лечения Канефроном Н.

Выводы

Фитопрепарат Канефрон® Н является эффективным и хорошо переносимым альтернативным антибиотикам препаратом в лечении неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин.

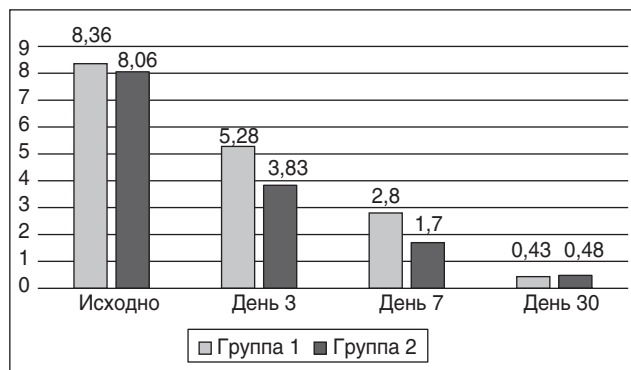


Рисунок 1. Динамика тяжести симптомов цистита

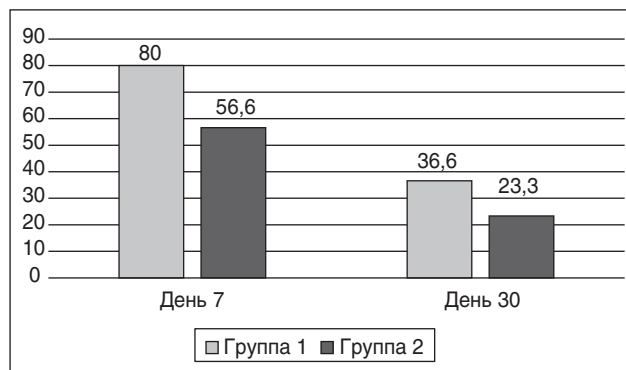


Рисунок 2. Динамика лейкоцитурии в группах

Увеличение дозировки Канефрона Н до 100 капель 3 раза в день позволяет несколько повысить скорость ликвидации симптомов острого цистита по сравнению со стандартной дозой. Полученные результаты позволяют обсуждать возможность сокращения использования антибиотиков.

Однако схема назначения препарата Канефрон® Н и апробированная нами двойная дозировка как метод монотерапии острого цистита относятся к препарату в форме капель, а для распространения опыта на таблетированную форму Канефрона Н необходимо изучение в отдельном исследовании.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Little P., Moore M.V., Turner S. et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomized controlled trial. *BMJ*. 2010. 340. 199-204. doi: 10.1136/bmj.c199.
2. Ivanov D., Abramov-Sommariva D., Moritz K. et al. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clinical Phytoscience*. 2015. 1 (7). 1-11. doi: 10.1186/s40816-015-0008-x.

3. Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Current Opinion in Urology*. 2009. 19. 368-374. doi: 10.1097/mou.0b013e32832ae18c.

4. Ferry S.A., Holm S.E., Stenlund H. et al. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand. J. Inf. Dis.* 2004. 36. 296-301. doi: 10.1080/00365540410019642.

5. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Research and reports in Urology*. 2013. 5. 39-46. doi: 10.2147/rru.s39288

6. Amdiy R.E., Al-Shukri S.Kh., Kuz'min I.V. et al. Use of Canephron in treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Урологические ведомости*. 2016. Т. 6, № 2.

7. Фоксман Б. *Am. J. Med.* 2002. 113 (1). 5S-13S.

8. *Руководство ЕАУ*, 2016.

9. *Руководство ЕАУ*, 2017.

10. *Руководство ЕАУ*, 2018.

11. *ЕАРSS: 2002–2007*.

Получено/Received 01.08.2019

Рецензировано/Revised 12.08.2019

Принято в печать/Accepted 15.08.2019 ■

Шуляк О.В.

Інститут урології НАМН України, м. Київ, Україна

Вивчення ефективності підвищеного дозування Канефрону Н краплі в лікуванні гострого неускладненого циститу в жінок репродуктивного віку

Резюме. У статті розглядається лікування гострого неускладненого циститу відповідно до сучасних рекомендацій, у яких, як і раніше, препаратами першої лінії терапії є антибіотики. Однак з урахуванням можливих проблем стійкості патогенів до антибіотикотерапії актуальною є можливість застосування фітопрепаратів. У даній роботі наведено дослідження ефективності та безпеки застосування підвищених доз препарату Канефрон® Н при неускладненому циститі в жінок у реальній клінічній практиці. У дослідженні взяли участь 60 жінок із діагнозом «гострий неускладнений цистит», і тільки 5 (22,7 %) з них приймали антибіотики протягом одного року перед включенням у дослідження. Пацієнтки 1-ї групи (n = 30) отримували лікування Канефроном Н у стандартній дозі (50 крапель 3 р/добу протягом 7 днів). Пацієнтки 2-ї групи (n = 30) отримували

вали подвійну дозу Канефрону Н краплі (100 крапель 3 р/добу протягом 7 днів). Також пацієнткам обох груп були надані рекомендації щодо дієти і загальних обмежень. Антибактеріальна терапія в обох групах призначалася в разі відсутності полегшення симптоматики протягом 3 днів. Отримані результати дозволили зробити висновок, що фітопрепарат Канефрон® Н є ефективним і добре переносимим засобом, який може розглядатися як альтернатива антибіотикотерапії при неускладненій інфекції нижніх сечовивідних шляхів у жінок. Збільшення дозування Канефрону Н до 100 крапель 3 р/добу дозволяє підвищити швидкість ліквідації симптомів гострого циститу порівняно зі стандартною дозою.

Ключові слова: гострий неускладнений цистит; антибіотикотерапія; фітопрепарат; Канефрон® Н

O.V. Shuliak

Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Studying the effectiveness of the increased dosage of Canephron® N drops in the treatment of acute uncomplicated cystitis in women of reproductive age

Abstract. The article discusses the treatment of acute uncomplicated cystitis according to current guidelines, in which, as before, the first-line therapy is antibiotics. However, given the possible problems of the resistance of pathogens to antibiotic therapy, the possibility of using herbal preparations is relevant. This paper presents a study on the effectiveness and safety of using high doses of Canephron® N with uncomplicated cystitis in women in real clinical practice. The study involved 60 women with a diagnosis of acute uncomplicated cystitis, and only 5 (22.7%) of them took antibiotics for one year before being included in the study. Patients of group 1 (n = 30) received treatment with Canephron N at a standard dosage (50 drops 3 times a day for 7 days). Patients of group 2 (n = 30) received a double dose

of Canephron® N drops (100 drops 3 times a day for 7 days). Also, patients of both groups were given recommendations on diet and general restrictions. Antibacterial therapy in both groups was prescribed in the absence of symptomatic relief within 3 days. The results obtained led to the conclusion that herbal preparation Canephron N is an effective and well-tolerated drug, which can be considered as an alternative to antibiotic therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in women. Increasing the dosage of Canephron N to 100 drops 3 times a day allows you to increase the effectiveness of the treatment for acute cystitis in comparison with the standard dose.

Keywords: acute uncomplicated cystitis; antibiotic therapy; herbal preparation; Canephron® N

Головач И.Ю.¹, Егудина Е.Д.², Рекалов Д.Г.³

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

²Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

³Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Поражение почек на фоне антифосфолипидного синдрома

Резюме. Антифосфолипидный синдром (АФС) является распространенным аутоиммунным заболеванием, вызываемым патогенными антифосфолипидными антителами и приводящим к рецидивирующим тромбозам и/или акушерским осложнениям. Для нефрологов важно знать, что совокупность наличия антифосфолипидных антител, ассоциированных с различными клиническими проявлениями поражения почек, обусловленными развитием тромбоза крупных почечных сосудов, стенозом почечной артерии и внутрпочечными повреждениями, приводит к развитию антифосфолипидной нефропатии. Это состояние ассоциировано с острой тромботической микроангиопатией различной степени выраженности, пролиферативными и фиброзными поражениями внутрпочечных сосудов и ишемическими изменениями почечной паренхимы. Течение заболевания может варьировать от медленно прогрессирующей нефропатии до угрожающей жизни острой почечной недостаточности. Наиболее изучено и широко известно развитие вторичной антифосфолипидной нефропатии, связанной с антифосфолипидными антителами в контексте системной красной волчанки. Напротив, клиническое значение изолированной антифосфолипидной нефропатии остается неопределенным и малоисследованным. Доказательная база препаратов, направленных на лечение почечных осложнений АФС, ограничена. Однако недавние исследования гетерогенных молекулярных механизмов, лежащих в основе прогрессирования внутрпочечных сосудистых поражений при АФС, открыло многообещающие пути для мониторинга пациентов и целевого терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; антифосфолипидные антитела; нефропатия; тромботическая микроангиопатия; тромбоз почечных сосудов

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой аутоиммунное системное заболевание, характеризующееся рецидивирующими тромботическими событиями и/или патологией беременности, ассоциированное с наличием антифосфолипидных антител (аФЛ-АТ) [1]. Критерии диагноза АФС указаны в табл. 1. Диагноз определенного АФС устанавливается при наличии у пациента хотя бы одного клинического и одного лабораторного критерия. Предварительная классификация и диагностические критерии для верификации АФС были установлены международ-

ным консенсусом на конференции в городе Саппоро в 1999 году. С момента выхода работы появились новые клинические, лабораторные и экспериментальные данные, что послужило основанием для нового осмысления полученной научной и клинической информации. Диагностические критерии и классификация были пересмотрены и опубликованы в 2006 году и стали известны как Сиднейские критерии АФС [1].

Для диагностики АФС требуется присутствие комбинации по меньшей мере одного клинического и одного лабораторного критерия. Подчеркивается принципиальное значение длительности присутствия

во времени положительных результатов лабораторных тестов. В критериях Саппоро (2006) для признания результатов лабораторных тестов положительными предлагалось использовать интервал не менее 6 недель, поскольку были высказаны существенные опасения, что из-за транзиторного повышения титра аФЛ-АТ, не имеющих патогенетической связи с АФС, что не является редкостью в клинической практике, а также возможных эпигенетических феноменов существует риск гипердиагностики АФС. Это исправлено в Сиднейских критериях, в которых интервал между повторными исследованиями удлинен до 12 недель. Таким образом, диагноза АФС следует избегать, если между результатами отдельных положительных тестов и клиническими признаками имеется интервал менее 12 недель и более 5 лет.

Клиническая картина АФС полиморфна, что связано с различной локализацией тромбов не только в крупных венах и артериях, но и в мелких внутриорганных сосудах. Сочетание тромботической окклюзии периферических сосудов и сосудов микроциркуляторного русла формирует клиническую картину полиорганной ишемии, приводящей к полиорганной недостаточности. АФС может быть первичным или вторичным, последний связан с основным аутоиммунным заболеванием, главным образом с системной красной волчанкой (СКВ). Клинические признаки АФС, не включенные в критерии классификации, — это поражение клапанов сердца, livedo reticularis, тромбоцитопения, нефропатия и неврологические проявления.

Поражение почек при АФС является главным образом результатом реноваскулярных тромбозов с

Таблица 1. Пересмотренные критерии (2006) для АФС

Клинические критерии	Примечание
1. Сосудистый тромбоз	Один или несколько эпизодов тромбоза венозных, артериальных или мелких внутриорганных сосудов любой локализации. Тромботическое событие должно быть подтверждено с помощью инструментальных методов или морфологически
2. Акушерская патология	а) Один или более необъяснимых эпизодов смерти морфологически нормального плода на или после 10-й недели беременности, с нормальной морфологией плода, документированной при ультразвуковом или патоморфологическом исследовании; <i>или</i> б) один или более эпизодов преждевременных родов морфологически нормальным новорожденным до 34-й недели беременности вследствие эклампсии или тяжелой преэклампсии, диагностированной на основании стандартных критериев или диагностированных признаков плацентарной недостаточности; <i>или</i> в) три или более необъяснимых спонтанных аборта подряд на сроке до 10 недель беременности при отсутствии у матери анатомических и гормональных нарушений и при исключении хромосомных причин по материнской или отцовской линии
Лабораторные критерии	Примечание
1. Волчаночный антикоагулянт	В плазме присутствует волчаночный антикоагулянт, выявленный два раза и более на протяжении по крайней мере 12 недель при проведении исследования на основании рекомендаций Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза. Верификация факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как АЧТВ, каолиновое время, тест Рассела с разведением, протромбиновое время, текстариновое время. Невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной бестромбоцитарной донорской плазмой. Укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов. Исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина (удлиняющих фосфолипидзависимые тесты свертывания крови)
2. Антитела к кардиолипину IgG или IgM	Присутствуют в плазме или сыворотке в среднем или высоком титре дважды с интервалом не менее 12 недель в соответствии со стандартизированным ИФА
3. Антитела к β_2 -гликопротеину I IgG или IgM	Присутствуют в плазме или сыворотке в титре более 99 перцентилей дважды с интервалом не менее 12 недель в соответствии со стандартизированным ИФА

Примечания: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ИФА — иммуноферментный анализ.

вовлечением почечных артерий, внутриванхимальных артерий, клубочковых капилляров или почечных вен с развитием так называемой тромботической микроангиопатии (ТМА) внутриванхимальных сосудов [2]. Вышеперечисленные события приводят к развитию ишемии почек и прогрессирующей почечной недостаточности вследствие нарастающего нефросклероза. Диагностика АФС-нефропатии требует наличия одного или нескольких острых или хронических типичных внутриванхимальных поражений по результатам гистологии [2] после исключения других причин почечной микроангиопатии [3]. Обострение нефропатии, связанной с СКВ, прогрессирующее хроническое заболевание почек и ранняя потеря функции почечного трансплантата также являются частью спектра клинических проявлений поражения почек при АФС [3] (табл. 2).

В данном обзоре обобщены современные научные данные поражения почек при АФС с акцентом на клинические, лабораторные и гистопатологические результаты и возможности лечения. Нами был проведен поиск англоязычных статей, посвященных поражению почек при АФС, за период 2008–2018 гг. в базах данных Medline/PubMed и Scopus с использованием ключевых слов «антифосфолипидный синдром», «антифосфолипидные антитела», «нефропатия» и «тромботическая микроангиопатия». Публикации включали серии клинических случаев, клинические исследования, обзорные работы. Была собрана информация о клинических проявлениях (клиническая картина нефропатии, эволюция), иммунологических маркерах, гистопатологических данных и лечении.

Ассоциация антифосфолипидных антител и поражение почек

В многочисленных исследованиях установлена сильная корреляция между наличием аФЛ-АТ и развитием нефропатии [2]. Волчаночный антикоагулянт (ВА) считается антителом, наиболее тесно связанным с АФС-нефропатией [4]; также есть данные о тесной корреляционной связи АФС-нефропатии с антикардиолипиновыми антителами (аКЛ-АТ) [5]. Более того, частота поражения почек значительно выше у пациентов с двойной или тройной позитивностью по аФЛ-АТ [6]. В подтверждение этих результатов R. Silvarino и соавт. (2011) обнаружили, что более высокая распространенность АФС-нефропатии наблюдалась у пациентов, позитивных по ВА и аКЛ-АТ IgG [6]. Одновременно Н. Zheng и соавт. (2009) пришли к выводу, что у пациентов с положительными антителами к ВА и β_2 -гликопротеину I (β_2 ГПИ) чаще наблюдается микротромбоз клубочков [7].

аКЛ-АТ и ВА являются наиболее распространенными антителами у пациентов с АФС-нефропатией (50–100 %), однако они, как правило, встречаются в низких титрах [8]. Анти- β_2 ГПИ, в свою очередь, являются наименее часто выявляемыми антителами при АФС-нефропатии. Как недавно сообщалось, повышенная регуляция экспрессии β_2 ГПИ, наблюдаемая в почечных эндотелиальных клетках пациентов с волчаночным нефритом, играет роль в развитии АФС-нефропатии [9].

Системная артериальная гипертензия (АГ) при АФС является одним из основных клинических проявлений, ассоциированных с наличием аФЛ-АТ [10].

Таблица 2. Основные проявления поражения почек при антифосфолипидном синдроме

Поражение почек	Распространенность	Клинические особенности	Гистопатологические особенности
Тромбоз почечной вены	–	Протеинурия, гематурия, нефротический синдром	Тромбоз
Стеноз/тромбоз почечной артерии	Редко	Гипертензия, снижение СКФ	Стеноз, более дистальный, чем проксимальный
Нефропатия при первичном АФС	90–100 %	Гипертония, протеинурия, снижение СКФ	Острая: тромботическая микроангиопатия. Хроническая: фиброзная гиперплазия интимы, трубчатая атрофия, окклюзии артериол, очаговая кортикальная атрофия
АФС-нефропатия при СКВ	14–67 %	Гипертония, протеинурия, гематурия, снижение СКФ	Тромботическая микроангиопатия, фиброзная гиперплазия интимы, мембранозная гломерулопатия, иммунные комплексы и формирование полулуний
Катастрофический АФС и почка	> 50 %	Гипертония, протеинурия, снижение СКФ	Острая: тромботическая микроангиопатия. Хроническая: фиброзная гиперплазия интимы, очаговая кортикальная атрофия
ХБП и почечный трансплантат	Редко	Сниженная СКФ, ранняя потеря трансплантата	Тромбоз

Примечания: ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

АГ особенно часто встречается у пациентов с первичным АФС, у аФЛ-АТ-положительных пациентов с СКВ [10] и у аФЛ-положительных беременных женщин [11]. Установлено, что АГ обусловлена внутривисцеральным сосудистым тромбозом и последующей гломерулярной ишемией [10].

Присутствие АФС-ассоциированных антител даже при отсутствии определенного АФС-синдрома вызывает изменения в почечной физиологии вследствие тромботических явлений в почечных сосудах [2]. Увеличение частоты тромботических явлений, связанных с наличием аФЛ-АТ, также наблюдалось у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [12]. При этом аФЛ-АТ-положительность чаще встречается у пациентов с ХБП любой этиологии в сравнении с населением в целом [12]. Это способствовало росту заинтересованности исследователей и попыткам оценить влияние позитивности по аФЛ-АТ на распространенность гломерулярных поражений и прогноз ХБП. Обнаружено, что гломерулосклероз, формирование полулуний и некроз клубочков чаще встречаются у пациентов с аФЛ-положительным статусом, а тромбоз клубочковых капилляров с большей вероятностью прогрессирует в гломерулярный склероз у пациентов с СКВ с положительными титрами аФЛ-АТ [13]. Наблюдаемая связь предполагает, что аФЛ-АТ является независимым маркером-предиктором неблагоприятного почечного прогноза [13].

Еще одна ассоциация поражения почек и АФС-ассоциированных антител была обнаружена у реципиентов почечного трансплантата: аФЛ-положительность была связана с повышенным риском раннего нарушения функции почек [14]. У пациентов с высокими титрами аФЛ-АТ до трансплантации чаще наблюдалась ранняя потеря функции трансплантата почки, была выше частота тромботических явлений и ниже выживаемость после трансплантации [14]. Позитивность по IgA β_2 ГПП является независимым фактором риска развития тромбоза трансплантата, ранней потери трансплантата и позднего восстановления функции почек после трансплантации [15]. Механизм вышеперечисленных явлений исследователи связывают с влиянием образованных этими антителами циркулирующих иммунных комплексов, что повышает риск развития тромбоза трансплантата [16].

Патофизиологические механизмы

Патофизиология тромбоза при АФС

При АФС антифосфолипидные антитела связываются с эндотелиальными клетками, тромбоцитами и моноцитами, формируя провоспалительную и протромботическую ситуацию, ответственную за тромботические осложнения. Большинство авторов поддерживают гипотезу о том, что аФЛ-АТ не являются прямой причиной тромбоза, но вызывают состояние прокоагуляции («первый удар»), при которой дополнительное повреждение («второй удар») вызывают тромботические явления [17]. Множественные молекулярные механизмы были использованы для объ-

яснения «второго удара»; наибольшее количество данных касается липополисахаридного порога, благоприятствующего взаимодействию между аФЛ-АТ и эндотелиальными клетками. Современная парадигма развития тромбоза сосудов при АФС основана на двух механизмах: прямое взаимодействие между аФЛ-АТ и белками, регулирующими фибринолитические и коагуляционные пути [18], и активация эндотелиальных клеток, моноцитов и тромбоцитов посредством взаимодействия между аФЛ-АТ и фосфолипид-связывающими белками плазмы крови, взаимодействующими с мембранами и их рецепторами [19].

К фосфолипид-связывающим плазменным белкам в первую очередь относится β_2 ГПП, а также протромбин, тромбомодулин, кининогены, антитромбин III, белок С, белок S, аннексин I, II и V [20]. Наиболее важным фосфолипидом, с которым связываются эти белки, является фосфатидилсерин, расположенный на внутренней поверхности клеточной мембраны. Фосфатидилсерин появляется на поверхности мембран активированных или апоптотических клеток, в том числе трофобластов, моноцитов, эндотелиальных клеток и тромбоцитов [21]. В моноцитах и эндотелиальных клетках антитела против β_2 ГПП могут вызвать активацию тканевого фактора, который играет ключевую роль в инициации внешнего коагуляционного каскада [20].

Известно, что аФЛ-АТ связываются с активированными факторами свертывания, включая тромбин, активированные факторы IX и X, предотвращая их инактивацию и снижая фибринолиз, увеличивая тем самым вероятность тромботических событий [22]. АФА-АТ способны активировать тромбоциты, которые увеличивают экспрессию гликопротеина IIb/IIIa, синтез тромбоксана A_2 и секрецию тромбоцитарного фактора-4, хемокина с прокоагулянтным и протромботическим эффектом [23]. Кроме того, в результате прямого или косвенного взаимодействия аФЛ-АТ с плазминогеном и/или активаторами плазминогена происходит нарушение фибринолиза и протромботического дисбаланса между коагуляцией и фибринолизом [23].

Еще один механизм, участвующий в тромбообразовании при АФС, — это активация антител, нацеленных на β_2 ГПП. Было показано, что присутствие антител, связывающихся с первым из пяти доменов β_2 ГПП, увеличивает риск тромбоза [25]. Связывание аФЛ-АТ с β_2 ГПП в эндотелиальных клетках, моноцитах и тромбоцитах индуцирует передачу клетками сигналов, способных стимулировать прокоагулянтные и провоспалительные изменения, экспрессию молекул адгезии и высвобождение тканевых факторов и ингибиторов фибринолиза [25].

Патофизиологические механизмы АФС-нефропатии

Несколько исследований указали на центральную роль пути комплемента в патогенезе аФЛ-индуцированной ТМА и связанных с АФС тромботи-

ческих и акушерских проявлений. Комплексы антител с β_2 ГПИ могут генерировать образование C5a, который, в свою очередь, индуцирует развитие воспаления. C5a может также связывать и активировать нейтрофилы, что приводит к экспрессии тканевого фактора, взаимодействующего с фактором VIIa, активации фактора X, генерации тромбина и, в конечном итоге, к тромбообразованию [23].

У крыс, получавших очищенный IgG пациентов с аФЛ-АТ, развились ТМА клубочков, а повреждение почек было менее тяжелым у крыс с дефицитом рецептора C5a [25]. В исследованиях на людях использование моноклональных антител, ингибирующих расщепление C5 в комплексе мембраноатакующего компонента (с5b-с9) и анафилатоксина C5a, уменьшало индуцированные аФЛ-АТ ТМА поражения.

Применение экулизумаба, обладающего высокой аффинностью к C5-компоненту комплемента, ассоциировалось со значительным улучшением поражений при ТМА, что коррелировало со снижением как отложений C4d, так и апоптоза эндотелиальных клеток [26]. Экулизумаб впервые был протестирован на пациенте с терминальной стадией почечной недостаточности, вызванной катастрофическим АФС (КАФС), после трансплантации почки от живого донора [26]. Пациент получал профилактическое введение экулизумаба вместе с постоянной системной антикоагулянтной терапией и стандартной иммуносупрессией для предотвращения рецидива КАФС. Эта стратегия оправдала себя и оказалась успешной в этой очень рискованной ситуации. После первого случая последовали успешные сообщения о лечении экулизумабом посттрансплантационной аФЛ-индуцированной ТМА или рефрактерного КАФС [27–29]. Действительно, все эти данные подтверждают роль пути комплемента в аФЛ-индуцированной ТМА и/или КАФС. Следует отметить, что экулизумаб вызывает ремиссию ТМА в случаях неэффективности плазмафереза. Несмотря на способность экулизумаба вызывать ремиссию ТМА, его использование не снижало уровень фиброзной гиперплазии интимы. Это указывает на то, что путь комплемента является не единственным компонентом в патогенезе таких поражений [27].

Недавно механистическая цель пути комплекса рапамицина (mTORC) была идентифицирована как потенциальный посредник нефропатии при АФС. АФЛ-АТ также связываются с рецепторами эндотелиальных клеток, вызывая рекрутирование сигнального

пути АКТ/(mTORC) и развитие фиброзной гиперплазии интимы [30]. Это вызывает постепенную обструкцию просвета сосуда и формирование ишемических зон с очаговой кортикальной атрофией и дилатацией канальцев. Важно отметить, что эти поражения могут рецидивировать на аллотрансплантированной почке, особенно у пациентов с наличием ВА [14]. Считается, что идентификация отложения комплемента и/или активации пути АКТ/mTORC может помочь в будущем стратифицировать лечение АФС-нефропатии [30].

Клиническая картина

В зависимости от локализации тромбозов в сосудистом русле почек, протяженности и темпа развития процесса тромботической окклюзии клиническая картина АФС-ассоциированной нефропатии варьирует от острого повреждения почек (ОПП) и тяжелой, иногда злокачественной, артериальной гипертензии до минимального мочевого синдрома, мягкой или умеренной АГ и медленно прогрессирующего нарушения функции почек (табл. 3).

Тромбоз почечной вены

Тромбоз почечной вены вследствие АФС может проявляться протеинурией в нефротическом диапазоне, гематурией, олигурией и анурией вследствие острого повреждения почек. Следовательно, ухудшение течения нефропатии у пациентов с СКВ, позитивных по аФЛ- и аКЛ-АТ, в виде необъяснимо нарастающей протеинурии, гематурии или острой задержки мочи [31] должно насторожить врача в плане тромбоза почечной вены.

Тромбоз/стеноз почечной артерии

Наиболее частым клиническим проявлением тромбоза почечной артерии является тяжелая гипертензия или ухудшение течения предшествующей системной артериальной гипертензии. Сопутствующие симптомы включают почечный инфаркт с болью в пояснице, гематурию и появление острой или прогрессирующей хронической почечной недостаточности [32]. Стеноз почечной артерии также является типичным поражением, ассоциированным с положительными аФЛ-АТ. Наиболее распространенным поражением при аФЛ-опосредованном стенозе почечной артерии является некритический стеноз, дистальный по отношению к устью почечной артерии [33]. Напротив, поражения проксимального сегмента или устья, как правило,

Таблица 3. Особенности тромботического поражения сосудов почек при АФС (адаптировано нами по [2])

Локализация тромбоза	Клинические проявления
Почечная вена	ОПП, протеинурия, гематурия
Ствол почечной артерии	Реноваскулярная АГ, ОПП
Ветви почечной артерии	Инфаркт почки, АГ, ОПП
Мелкие внутрпочечные артерии, артериолы, капилляры	ТМА

обусловлены атеросклеротическими процессами, а поражения в среднем сегменте типичны для фибромышечной дисплазии [33]. Провоцирующими факторами для развития тромбоза почечных сосудов у пациентов с АФС являются инфекция, хирургические вмешательства, беременность, роды, отмена приема антикоагулянтов и/или гидроксихлорохина [31].

АФС-нефропатия

АФС-нефропатия — основная форма поражения почек при АФС, которая выявляется в 90–100 % случаев у пациентов с первичным АФС, имеющих признаки поражения почек [4].

Основными синдромами АФС-нефропатии являются:

1) Артериальная гипертензия. Как правило, умеренная или тяжелая, обусловленная активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ответ на ишемию почек, причем у пациентов с КАФС возможно развитие злокачественной АГ.

2) Нарушение функции почек. Для АФС-нефропатии характерно раннее изолированное снижение СКФ; почечная недостаточность, как правило, имеет медленно прогрессирующий характер; распространенность острого повреждения почек до 20 % [4]. При КАФС в ряде случаев развивается необратимая острая почечная недостаточность.

3) Мочевой синдром. В большинстве случаев представлен умеренной изолированной протеинурией менее 1,5 г/сут [4]. Протеинурия нефротического диапазона наблюдается в редких случаях изолированной АФС-нефропатии, и эти лабораторные данные должны нацеливать врача на возможный стеноз почечной артерии, тромбоз больших почечных сосудов или сочетанную иммунную гломерулопатию [34]. Менее чем у 50 % пациентов отмечается микрогематурия [8].

АФС-нефропатия реже может проявляться и как острое заболевание. Острая почечная тромботическая микроангиопатия представляет собой, вероятно, наиболее тяжелую форму острой АФС-нефропатии [4]. Это клиническое проявление ассоциировано с быстрым снижением функции почек с различными степенями гематурии и протеинурии. Острое течение характеризуется развитием остроснефритического синдрома с быстро нарастающей креатининемией. В наиболее тяжелых случаях возникает быстро прогрессирующая почечная недостаточность, как правило, в сочетании с тяжелой или злокачественной АГ. Острая анурия, вызванная кортикальным некрозом, представляет собой редкое, но драматическое проявление АФС, которое можно диагностировать с помощью компьютерной томографии или ренальной ангиографии [35]. Подобно другим проявлениям АФС, АФС-нефропатия часто провоцируется началом приема контрацептивных препаратов, беременностью, родами или инфекцией [36].

Микротромботический процесс часто распространяется на другие органы, соответствуя критериям КАФС. Легкие, сердце, центральная нервная система и кожа — наиболее часто поражаемые органы. Инте-

ресно, что КАФС может проявляться как легочно-почечный синдром [37]. Наиболее ярко симптомы ТМА проявляются у больных КАФС, при котором частота поражения микроциркуляторного русла почек превышает 70 % [38].

Гистопатологическая картина при нефробиопсии

В основе развития АФС-нефропатии лежит ТМА, которая характеризуется невоспалительной окклюзией почечных кровеносных сосудов. Для ТМА типично наличие фибриновых тромбов в клубочках и внутривисочечной сосудистой сети в отсутствие воспалительных клеток или иммунных отложений в сосудах. Острые поражения принимают форму ТМА, в то время как хронические поражения проявляются в виде артериосклероза артерий и артериол, фиброзной гиперплазии интимы, канальцевой тиреоидизации, фиброзной облитерации артерий и артериол и фокальной кортикальной атрофией [38]. Фиброзная гиперплазия интимы характеризуется интенсивной продукцией миофибробластов, приводящей к утолщению интимы и извилистости межлобулярных артерий. Фокальная кортикальная атрофия поражает участки на поверхности субкапсулярной коры с небольшими склеротическими или псевдокистозными клубочками (обычно в скоплениях), ассоциированными с канальцевой атрофией [38].

Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (последствие клубочковой ТМА) является характерным признаком поздней стадии АФС-нефропатии [4].

К другим более редким гистопатологическим изменениям АФС-нефропатии относят мембранозную нефропатию, болезнь минимальных изменений, мезангиальную нефропатию и рауси-иммунный быстро прогрессирующий гломерулонефрит [39].

Поскольку гистологический паттерн ТМА сходен с гистологическим поражением почек, наблюдаемым при других микроангиопатиях, необходим тщательный сбор анамнеза и клиническое обследование. Более того, лабораторные данные, такие как тяжелая тромбоцитопения, шистоциты в мазке периферической крови, микроангиопатическая анемия и негативная реакция на аФЛ-АТ, являются важными факторами для определения этиологии этого гистологического паттерна [40].

Дифференциальная диагностика состояний с поражениями почек, соответствующих критериям ТМА, включает тромботическую тромбоцитопеническую пурпuru, гемолитико-уремический синдром, злокачественную и быстро прогрессирующую гипертензию и почечный склеродермический криз. Исследование на наличие аФЛ-АТ является обязательной скрининговой процедурой для диагностики или исключения АФС-ассоциированной ТМА [40].

При оценке гистопатологической картины поздней стадии АФС-нефропатии должна проводиться дифференциальная диагностика других состояний, приводя-

щих к ФСГС: волчаночный нефрит, диабетическая нефропатия, серповидноклеточная анемия, ВИЧ, прием лекарственных препаратов (например, бисфосфонаты, ингибиторы кальциневрина) и патологическое ожирение [41].

Важно отметить, что АФС-нефропатия может возникать у пациентов с аФЛ-АТ при отсутствии критериев определенного АФС. Эти поражения почек могут быть неверно истолкованы как нефроангиосклероз [42] и требуют осторожности и осведомленности нефрологов в отношении АФС-нефропатии.

АФС-нефропатия при СКВ

Возникновение АФС-нефропатии при вторичном АФС на фоне СКВ было исследовано более широко, чем поражение почек при первичном АФС. Этому способствовало то обстоятельство, что в данном контексте биопсия почек проводится систематически. Распространенность поражений АФС-нефропатии на фоне СКВ варьирует в широких пределах — от 14 до 67 % [38]. По данным F.V. de Azevedo и соавт. (2018), поражение почек, ассоциированное с АФС-нефропатией, было диагностировано у 67 % пациентов с СКВ с вторичным АФС, причем 32 % пациентов были позитивны по аФЛ-АТ и 4 % — негативны [43]. У 94 % пациентов с СКВ и АФС-нефропатией, подтвержденной биопсией почки, были обнаружены аКЛ-АТ; у 50 % таких пациентов — ВА [43].

При вторичном АФС повреждение почек формируется за счет сочетания двух патофизиологических процессов: депозиции иммунных комплексов (что характерно для СКВ) и ТМА [38]. Хотя в большинстве случаев АФС-нефропатия сочетается с волчаночным нефритом (ВН), возможно изолированное ее развитие (около 3 %) в отсутствие гистологической картины ВН. У больных с сочетанием АФС-нефропатии и ВН чаще наблюдаются более тяжелая злокачественная АГ, острое повреждение почек и массивная протеинурия; отмечено также более быстрое прогрессирование почечной недостаточности с формированием терминальной хронической почечной недостаточности, а также большая выраженность гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [44]. При проведении нефробиопсии у этих пациентов были обнаружены ишемические поражения в клубочках без пролиферативных изменений в дополнение к очаговому фиброзу интимы, связанному с внутривисочечным сосудистым тромбозом при отсутствии васкулита [44]. По сравнению с ВН АФС-нефропатия более ассоциируется с изменениями интимы, гипертензивными сосудистыми изменениями и тубулярной атрофией [38]. Фиброзная гиперплазия интимы была наиболее распространенной гистологической находкой при проведении нефробиопсии у пациентов с СКВ и АФС-нефропатией (46–100 %), тогда как распространенность ТМА была значительно ниже — 40 % [38]. Во многих исследованиях отмечается, что гломерулярный тромбоз у больных СКВ встречается при наличии аФЛ-АТ даже в отсутствие клиники определенного АФС [45].

Катастрофический АФС и почка

Катастрофический АФС — это особый, наиболее драматический вариант АФС, обусловленный острым тромбоокклюзивным поражением преимущественно сосудов микроциркуляторного русла (собственно ТМА) жизненно важных органов (не менее трех одновременно) с развитием полиорганной недостаточности в сроки от нескольких часов до 7 дней [46].

Диагностические критерии КАФС включают: 1) наличие в анамнезе АФС или стойкой положительной реакции на аФЛ-АТ; 2) развитие тромбоза в трех или более органах менее чем за неделю; 3) диагностику микротромбоза при биопсии [46]. Поражение почек является одним из наиболее частых проявлений КАФС, однако гистологические детерминанты еще четко не определены.

Обследуя пациентов с КАФС, M.G. Tektonidou и соавт. (2008) выявили ТМА при биопсии почки у 100 % больных, фиброзную гиперплазию интимы — у 67 % и очаговую кортикальную атрофию — у 50 % [8]. Кроме того, у всех пациентов наблюдалась протеинурия > 500 мг/дл, у 50 % — системная артериальная гипертензия, у 67 % — острое повреждение почки, и у 67 % пациентов развился нефротический синдром. Что касается антител, то 100 % пациентов были аКЛ-позитивными, 67 % — позитивными по ВА и 17 % — в отношении β_2 ГПИ [8].

Эту острую форму АФС-нефропатии чрезвычайно трудно дифференцировать от других острых микрососудистых заболеваний, таких как атипичный гемолитический уремический синдром, тромбоцитопеническая пурпура, гепарининдуцированная тромбоцитопения или диффузная внутрисосудистая коагуляция [37]. При быстром развитии ОПП КАФС следует дифференцировать с быстро прогрессирующим волчаночным нефритом и острой склеродермической нефропатией.

Хроническая болезнь почек и гемодиализ

Диализная ХБП является редкой формой АФС-нефропатии. Данные литературы, описывающие это клиническое проявление, в настоящее время достаточно скудны. Распространенность ХБП среди пациентов с АФС-нефропатией на фоне первичного АФС составляет 35–81 %, при этом у подавляющего большинства пациентов это состояние прогрессирует в стабильную ХБП, а у менее 10 % развивается ХБП, требующая заместительной терапии [47]. Несколько авторов обнаружили высокую распространенность АФС среди пациентов с ХБП, получавших гемодиализ, по сравнению с населением в целом [47]. На самом деле распространенность ВА и аКЛ-АТ выше у пациентов с ХБП, получавших гемодиализ, чем у пациентов на консервативной терапии, возможно, вследствие более частого использования купрофановых мембран [47]. Кроме того, аФЛ-АТ-позитивность выше среди лиц, получающих гемодиализ, чем у пациентов, подвергшихся перитонеальному диализу. Тем не менее роль этих антител при диализных формах ХБП остается неясной.

Беременность и АФС-нефропатия

Клинические проявления, связанные с АФС-нефропатией, во время беременности трудно отличить от преэклампсии и HELLP-синдрома (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и тромбоцитопения), которые имеют общие проявления с АФС-нефропатией — гипертензия, протеинурия, тромбоцитопения. Тем не менее появление гипертензии и протеинурии до двадцатой недели беременности и наличие аФЛ-АТ должны наводить на мысль об АФС-нефропатии [48]. А. Smyth и соавт. (2010) обнаружили связь между АГ и послеродовым поражением почек у женщин с положительными титрами ВА во время беременности, и следует подчеркнуть, что гистопатологические изменения у этих пациенток, обнаруженные в образцах биопсии почки, были характерны для ТМА [11].

Лечение АФС-нефропатии и тромбоза почечных сосудов

Целями терапии АФС-нефропатии при остром течении являются устранение тромботической окклюзии мелких внутривисочечных сосудов, а при хроническом течении — профилактика рецидивов тромбообразования во внутривисочечном сосудистом русле для замедления прогрессирования поражения почек.

До настоящего времени ни одно крупное проспективное исследование не оценивало влияние антикоагулянтов и других форм терапии на внутривисочечную тромботическую нефропатию, связанную с АФС. Антикоагулянтная терапия является стандартным подходом к лечению тромботических событий, затрагивающих крупные почечные сосуды или клубочковую ТМА [39]. Нефракционированный и низкомолекулярный гепарин (НФГ, НМГ) используются при острых тромботических событиях, при этом продолжительность лечения и дозы лекарственных средств пока четко не определены. При остром течении АФС-нефропатии у пациентов с профилем аФЛ-АТ высокого риска (персистирование ВА и/или аКЛ в высоком и среднем титрах, наличие «тройной позитивности») антикоагулянты необходимо применять длительно (иногда в течение нескольких месяцев) из-за сохраняющегося гиперкоагуляционного состояния [39].

Интересно, что действие гепарина при АФС связано не только с его антикоагулянтными свойствами. Гепарин также напрямую взаимодействует с β_2 ГПП. Как известно, активация β_2 ГПП вызывает конформационное изменение (изменение формы белка с круговой на открытую и экспозиции доменов I и V на поверхности), тем самым подвергая его домены воздействию циркулирующих аФЛ-АТ. Первичным местом связывания гепарина является домен V, который также является точкой приложения аФЛ-АТ. Гепарин усиливает опосредованное плазмином расщепление Lys317-Thr318 в β_2 ГПП, тем самым нарушая его способность распознавать фосфолипиды, инактивируя протромботическую активность антител, направленных на β_2 ГПП [49].

У аФЛ-положительных пациентов с СКВ и АФС-нефропатией по данным биопсии (отдельно или в сочетании с ВН) необходимо проведение раннего лечения для предотвращения почечной недостаточности. Антикоагулянты в настоящее время являются препаратами выбора для пациентов с АФС-индуцированными поражениями почек при СКВ, но влияние этого типа терапии на функцию и предотвращение поражения почек все еще остается неопределенным. При остром течении АФС-нефропатии предпочтение следует отдавать НФГ или НМГ. Всем пациентам с СКВ и АФС-нефропатией, независимо от наличия или отсутствия ВН, следует назначать гидроксихлорохин [44]. При вторичном АФС, ассоциированном с СКВ, в качестве первичной тромбопрофилактики применяют низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и гидроксихлорохин (200–400 мг/день). Антитромботические механизмы гидроксихлорохина основаны на ингибировании тромбоцитов, уменьшении связывания комплексов β_2 ГПП с фосфолипидами, а также уменьшении титров аФА-АТ и их прокоагулянтного эффекта [23]. Больным с СКВ при сочетании ВН с АФС-нефропатией, кроме антикоагулянтов, необходимо назначение глюкокортикоидов и цитостатиков в дозах, определяемых активностью болезни и морфологическим классом ВН.

Как уже подчеркивалось, у пациентов с СКВ и аФЛ-АТ нефропатия вследствие волчанки-нефрита (иммунокомплексное заболевание) должна быть четко дифференцирована от изолированного поражения почек вследствие АФС (клубочковая ТМА). В таких случаях проведение нефробиопсии является критично необходимым. ВН требует обязательной иммуносупрессивной терапии цитотоксическими агентами, тогда как АФС-нефропатия предполагает применение антикоагулянтов [50].

Очень важно при проведении антикоагулянтной терапии на фоне АФС-нефропатии контролировать уровень антикоагуляции при помощи международного нормализованного отношения (МНО). Почечные исходы могут улучшиться при антикоагулянтной терапии с целевым диапазоном МНО 3,0–4,5. В исследовании D. Puente и соавт. (2009) у пациентов с уровнем МНО выше 3,0 наблюдалось снижение артериального давления, стабилизация или улучшение функции почек и, в некоторых случаях, обратимость стеноза [51]. Однако, учитывая количество нежелательных побочных эффектов на фоне приема антикоагулянтов с таким высоким МНО, пероральная терапия антагонистами витамина К (варфарин) с целевым диапазоном МНО 2,0–3,0 является более предпочтительным подходом при длительной вторичной тромбопрофилактике [52]. Относительное противопоказание к назначению варфарина, кроме тяжелой АГ, у больных АФС-нефропатией — это ХБП на преддиализной стадии. Всем пациентам с рецидивирующими тромботическими событиями необходима высокоинтенсивная терапия варфарином (диапазон МНО 3,0–4,0) [51]. Пациенты с

АФС-ассоциированным стенозом почечной артерии должны получать терапию антикоагулянтами с целевым МНО > 3,0, кроме того, эффективными методами лечения являются чрескожная ангиопластика и иногда нефрэктомия [34].

При КАФС с поражением почек используется комбинация антикоагулянтов, глюкокортикоидов, плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина, что обеспечивает наилучшую выживаемость больных (77,8 против 55,4 % при других методах лечения) [53]. Однако в момент острого эпизода наиболее предпочтительным подходом является пульс-терапия метилпреднизолоном и назначение НФГ. Использование ритуксимаба исследовалось и рекомендуется в случаях рефрактерного КАФС [54].

Перспективным направлением в лечении КАФС является применение экулизумаба — гуманизированного моноклонального антитела к белку комплемента C5 [55]. Ингибирование пути комплемента моноклональными антителами, нацеленными на белок C5, уменьшает выраженность поражения аФЛ-индуцированной ТМА. Недавние исследования сообщают о случаях успешного использования экулизумаба и терапии антикоагулянтами для предотвращения рецидива ТМА у посттрансплантационных пациентов с АФС [56]. Устойчивая ремиссия ТМА была зарегистрирована у пациентов с КАФС, получавших экулизумаб после неэффективного плазмафереза [26, 29]. Однако четкие рекомендации относительно длительности терапии экулизумабом на сегодня отсутствуют.

Специфический ингибитор рецептора C5a в настоящее время тестируется в качестве потенциальной мишени для лечения воспалительных заболеваний с участием комплемента. Рецептор C5a экспрессируется не только гемопоэтическими, но и различными неиммунными клетками, такими как почечные клетки и эндотелиальные клетки сосудов [57]. В ходе испытаний ингибитору рецептора C5a (CCX168) продемонстрировал высокую эффективность в контроле активности и течения ANCA-ассоциированного васкулита с поражением почек. Кроме того, отмечалось, что при использовании этого агента удавалось обходиться без высоких доз глюкокортикоидов [57]. В ожидании подтверждения этих результатов текущие исследования указывают, что ингибитор рецептора C5a является перспективным средством лечения АФС-нефропатии. Кроме того, как показали недавние исследования, ингибиторы деплеции В-клеток и комплемента могут служить адьювантами в терапии АФС у пациентов, резистентных к антикоагулянтной терапии [58]. Необходимы дальнейшие клинические исследования ритуксимаба, белимумаба, экулизумаба и других ингибиторов комплемента. Исследования некритериальных проявлений у аФЛ-положительных пациентов с АФС подтвердили профиль безопасности ритуксимаба. Однако сообщается, что результатом терапии ритуксимабом является лишь частичный ответ или стабилизация поражений почек [59].

Новые прямые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), используемые при лечении тромботических событий у пациентов с АФС, выявили противоречивые результаты, поэтому последние рекомендации по лечению АФС демонстрируют сдержанное отношение к ним и ограничения в применении. Эффективность и безопасность ривароксабана при лечении АФС в настоящее время оценивается в клинических испытаниях [60].

Новые формы лечения АФС-нефропатии находятся в стадии разработки. Комплекс-мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTORC) был идентифицирован как потенциальный медиатор хронической васкулярной АФС-нефропатии [30]. В исследовании пациентов с АФС-нефропатией, перенесших трансплантацию, лечение с сиролимусом и без него сравнивалось с точки зрения клинического исхода и почечной гистопатологии. В первой группе не было рецидивов сосудистых поражений, а при биопсии отмечалось снижение сосудистой пролиферации. Аналогичным образом лечение сиролимусом ассоциировалось с резким снижением пролиферации сосудистых клеток, ингибированием развития хронических поражений (таких как фиброзная гиперплазия интимы) и более длительным сохранением функции почек [30]. Путь (mTORC) играет важную роль в сосудистых поражениях, связанных с АФС, и, возможно, представляет ценную потенциальную терапевтическую мишень. Необходимы проспективные исследования для выяснения того, является ли активация mTORC одновременно целью лечения и биомаркером активности АФС-нефропатии.

На последнем конгрессе Европейской противоревматической лиги (EULAR) в Мадриде были представлены последние обновленные рекомендации по менеджменту пациентов с АФС [61]. Во время беременности лечение аспирином в низких дозах (75–100 мг/сут) следует рассматривать у женщин с профилем aPL высокого риска, но без истории тромбоза или осложненной беременности. У беременных женщин с ≥ 3 повторными выкидышами в анамнезе до 10-й недели беременности или с потерей плода в анамнезе на 10-й неделе беременности или позже EULAR рекомендует комбинированную терапию низкими дозами аспирина и гепарина в профилактических целях. Женщинам с акушерским АФС, получавшим гепарин, следует продолжать прием гепарина в профилактической дозе в течение 6 недель после родов, чтобы снизить риск тромбоза. А женщины с критериями акушерского АФС, которые имели рецидивирующие осложнения беременности, несмотря на рекомендованное лечение, могут рассмотреть возможность увеличения дозы гепарина до терапевтической или добавления гидроксихлорохина или преднизолона в низких дозах в первом триместре. В особых случаях врачи могут рассмотреть возможность применения внутривенного иммуноглобулина.

Рекомендации по первичной тромбопрофилактике у аФЛ-АТ-позитивных субъектов [61]. Профилактика

тическое лечение низкими дозами аспирина (75–100 мг/день) рекомендуется для бессимптомных лиц с профилем аФЛ-АТ высокого риска (с традиционными факторами риска или без них) и пациентов с СКВ и отсутствием тромбозов или осложнений беременности. Низкие дозы аспирина могут быть рекомендованы для лечения небеременных женщин с акушерским АФС в анамнезе только после адекватной оценки риска/пользы.

Рекомендации по вторичной тромбопрофилактике при АФС. После начальной терапии гепарином EULAR рекомендует лечить пациентов с АФС и первым венозным тромбозом антагонистами витамина К с целевым МНО от 2,0 до 3,0. При невозможности достижения целевого МНО, несмотря на хорошее соблюдение режима приема антагонистов витамина К или при наличии противопоказаний к их приему, рекомендуется рассмотреть возможность применения пероральных антикоагулянтов. Пациенты с тройной положительной реакцией на аФЛ-АТ (наличие волчаночного антикоагулянта, антикардиолипидных антител и анти- β_2 -гликопротеиновых антител I) не должны лечиться ривароксабаном из-за высокого риска повторных тромбозоэмболических осложнений. У пациентов с неспровоцированным первым венозным тромбозом следует рассмотреть возможность длительной антикоагулянтной терапии; пациенты, которые демонстрируют профили высокого риска аФЛ-АТ в повторных измерениях или демонстрируют факторы риска рецидива, могут также рассмотреть возможность более длительной антикоагуляции.

Преимущественное применение антагонистов витамина К рекомендуется по сравнению с низкими дозами аспирина только у пациентов с АФС и первым артериальным тромбозом; исходя из риска повторного тромбоза или сильного кровотечения, рекомендуется целевое значение МНО от 2 до 3 или от 3 до 4. В качестве альтернативы можно рассмотреть лечение антагонистами витамина К с целевым МНО от 2 до 3 плюс аспирин в низких дозах. У пациентов с артериальными тромботическими событиями и тройной положительной реакцией на аФЛ-АТ рекомендуются как ривароксабан, так и прямые пероральные антикоагулянты. У пациентов с АФС и рецидивирующим тромбозом необходимо изучить приверженность пациента к приему антагонистов витамина К, а также информировать пациентов о соблюдении режима лечения и проводить частые тесты МНО. Если было достигнуто целевое значение МНО от 2 до 3, возможно добавление низких доз аспирина в схему лечения, увеличение целевого значения МНО до 3–4 или переход на НМГ.

Всем пациентам с АФС-нефропатией рекомендуется проводить строгий регулярный контроль за уровнем артериального давления и протеинурией.

Выводы

Поражение почек у больных АФС до настоящего времени остается недооцененным. Возможно, это обусловлено тем, что у больных первичным АФС

клинические проявления нефропатии отступают на второй план по сравнению с тяжелым поражением ЦНС, сердца и легких, тромботическими эпизодами, тогда как при СКВ любые симптомы поражения почек рассматриваются как манифестация ВН. Однако АФС-нефропатия является самостоятельным заболеванием, которое не ассоциируется с люпус-нефритом и другими видами нефропатий. Гломерулярная ТМА является характерным гистопатологическим признаком АФС, тесно коррелирующим с наличием аФЛ-АТ. Кроме того, АФС-нефропатия чаще всего развивается у пациентов с артериальными тромбозами в анамнезе. Эти релевантные признаки помогают дифференцировать АФС-нефропатию от других причин поражения почек и имеют важные терапевтические последствия. Следовательно, исследование аФЛ-АТ следует проводить регулярно у пациентов со стенозом почечной артерии в анамнезе, персистирующей или нарастающей протеинурией, вторичной гипертензией и нарушениями функции почек без видимой на то причины. Необходимо проведение длительных перспективных исследований для оценки эффективности антикоагулянтов или вазопротективных агентов на почечный прогноз и определение влияния АФС-нефропатии на прогрессирование поражения почек у этой категории пациентов.

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

Список литературы

1. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 295–306.
2. Turrent-Carriles A., Herrera-Félix J.B., Mary-Amigo C. *Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome*. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1008.
3. Merashli M., Noureldine M.H., Uthman I., Khamashta M. *Antiphospholipid syndrome: an update*. *Eur. J. Clin. Investig.* 2015. Vol. 45, № 6. P. 653–662.
4. Sinico R.A., Cavazzana I., Nuzzo M. et al. *Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients*. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5, № 7. P. 1211–7.
5. Parodis I., Arnaud L., Gerhardsson J. et al. *Antiphospholipid Antibodies in Lupus Nephritis*. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 6. P. 0158076.
6. Silvariño R., Sant F., Espinosa G. et al. *Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus*. *Lupus*. 2011. Vol. 20, № 7. P. 721–729.
7. Zheng H., Chen Y., Ao W. et al. *Antiphospholipid antibody profiles in lupus nephritis with glomerular microthrombosis: a prospective study of 124 cases*. *Arthritis Res. Ther.* 2009. Vol. 11, № 3. P. 93.
8. Tektonidou M.G., Sotgiu F., Moutsopoulos H.M. *Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS*. *J. Rheumatol.* 2008. Vol. 35, № 10. P. 1983–1988.

9. Gao R., Yu W., Wen Y., Li H. Beta2-glycoprotein I expression in lupus nephritis patients with antiphospholipid-associated nephropathy. *J. Rheumatol.* 2016. Vol. 43, № 11. P. 2026–2032.
10. Romanidou G., Konstantinidis T.G., Koutsogiannis O. et al. Study of Antiphospholipid Antibodies in Patients with Arterial Hypertension. *Med. Sci. (Basel).* 2018. Vol. 6, № 4. P. 102.
11. Smyth A., Oliveira G.H., Lahr B.D. et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. P. 2060–2068.
12. Gigante A., Ludovica M., Rosario G. et al. Antiphospholipid Antibodies and Renal Involvement. *Am. J. Nephrol.* 2009. Vol. 30. P. 405–412.
13. Nasri H. Antiphospholipid syndrome-associated nephropathy: Current concepts. *J. Renal. Inj. Prev.* 2013. Vol. 2, № 1. P. 1–2.
14. Barbour T.D., Crosthwaite A., Chow K. et al. Antiphospholipid syndrome in renal transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2014. Vol. 19, № 4. P. 177–85.
15. Choi J.Y., Jung J.H., Shin S. et al. Living donor renal transplantation in patients with antiphospholipid syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95, № 46. P. 5419.
16. Morales J.M., Serrano M., Martinez-Flores J.A. et al. The presence of pretransplant antiphospholipid antibodies IgA anti-beta-2-glycoprotein I as a predictor of graft thrombosis after renal transplantation. *Transplantation.* 2017. Vol. 101. P. 597–607.
17. Meroni P.L., Chighizola C.B., Rovelli F., Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16, № 2. P. 209.
18. Arachchilage D.R., Efthymiou M., Mackie I.J. et al. Antiprotein C antibodies are associated with resistance to endogenous protein C activation and a severe thrombotic phenotype in antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 12, № 11. P. 1801–1809.
19. Brandt K.J., Kruihof E.K., de Moerloose P. Receptors involved in cell activation by antiphospholipid antibodies. *Thromb. Res.* 2013. Vol. 132. P. 408–413.
20. Willis R., Pierangeli S.S. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Auto Immun. Highlights.* 2011. Vol. 2, № 2. P. 35–52.
21. Макаренко Е.В. Антифосфолипидный синдром. Проблемы здоровья и экологии. 2017. Т. 4, № 54. С. 4–11.
22. Yang Y.H., Chien D., Wu M. et al. Novel autoantibodies against the activated coagulation factor IX (FIXa) in the antiphospholipid syndrome that interpose the FIXa regulation by antithrombin. *J. Immunol.* 2009. Vol. 182, № 3. P. 1674–1680.
23. Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G. et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin. Exp. Med.* 2017. Vol. 17, № 3. P. 257–267.
24. Vlachoyiannopoulos P.G., Routsias J.G. A novel mechanism of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *J. Autoimmun.* 2010. Vol. 35, № 3. P. 248–55.
25. Seshan S.V., Franzke C.W., Redecha P. et al. Role of tissue factor in a mouse model of thrombotic microangiopathy induced by antiphospholipid antibodies. *Blood.* 2009. Vol. 114. P. 1675–1683.
26. Lonze B.E., Singer A.L., Montgomery R.A. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362, № 18. P. 1744–1745.
27. Shapira I., Andrade D., Allen S.L., Salmon J.E. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64, № 8. P. 2719–23.
28. Hadaya K., Ferrari-Lacraz S., Fumeaux D. et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2011. Vol. 11, № 11. P. 2523–7.
29. Canaud G., Kamar N., Anglicheau D. et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am. J. Transplant.* 2013. Vol. 13, № 8. P. 2179–85.
30. Canaud G., Bienaime F., Tabarin F. et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371, № 4. P. 303–12.
31. Al-Homood I.A. Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Review Article. *ISRN Rheumatology.* 2012. Vol. 428, № 269. P. 6.
32. Boltin D., Boguslavski V., Sagi L. et al. Antiphospholipid syndrome presenting as unilateral renal artery occlusion: case report and literature review. *Rheumatol. Int.* 2009. Vol. 29, № 7. P. 831–5.
33. Tektonidou M.G. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1181.
34. Peleg H., Bursztyn M., Hiller N., Hershcovici T. Renal artery stenosis with significant proteinuria may be reversed after nephrectomy or revascularization in patients with the antiphospholipid antibody syndrome: a case series and review of the literature. *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32, № 1. P. 85–90.
35. Vellanki V.S., Parvathina S., Gondi S. et al. Post-partum bilateral renal cortical necrosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013. Vol. 24. P. 549–552.
36. Cervera R., Rodriguez-Pinto I., Espinosa G. on behalf of the Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. *Lupus.* 2014. Vol. 23, № 12. P. 1283–5.
37. Rodriguez-Pinto I., Espinosa G., Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015. Vol. 17, № 1. P. 482.
38. Gerhardsson J., Sundelin B., Zickert A. et al. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17, № 1. P. 109.
39. Majdan M. Kidney involvement in antiphospholipid syndrome — current diagnostic and management problems. *Reumatologia.* 2017. Vol. 55, № 5. P. 213–214.
40. Bommer M., Wölfle-Guter M., Bohl S., Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018. Vol. 115, № 19. P. 327–334.
41. Sciascia S., Baldovino S., Schreiber K. et al. Antiphospholipid syndrome and the Kidney. *Semin. Nephrol.* 2015. Vol. 35, № 5. P. 478–486.
42. Cervera R., Tektonidou M.G., Espinosa G. et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011. Vol. 20, № 2. P. 165–73.
43. De Azevedo F.V., Maia D.G., de Carvalho J.F. et al. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol. Int.* 2018. Vol. 38. P. 1777.
44. Pons-Estel G.J., Andreoli L., Scanzi F. et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* 2017. Vol. 76. P. 10–20.

45. Ünlü O., Zülyü S., Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Rheumatol.* 2016. Vol. 3. P. 75-84.
46. Erkan D., Espinosa G., Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun. Rev.* 2010. Vol. 10, № 2. P. 74-9.
47. Bienaime F., Legendre C., Terzi F., Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney International.* 2017. Vol. 91. P. 34-44.
48. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task force on hypertension in pregnancy. *Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists "Task Force on hypertension in pregnancy".* *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122, № 5. P. 1122-31.
49. De Groot P.G., Urbanus R.T. The significance of autoantibodies against β_2 -glycoprotein. *Blood.* 2012. Vol. 120. P. 266-274.
50. Miranda J.M., Jara L.J., Calleja C. et al. Clinical significance of antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Reumatol. Clin.* 2009. Vol. 5, № 5. P. 209-213.
51. Puente D., Pombo G., Forastiero R. Current management of antiphospholipid syndrome-related thrombosis. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2009. Vol. 7, № 12. P. 1551-8.
52. Del Papa N., Vaso N. Management of Antiphospholipid Syndrome. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2010. Vol. 2, № 4. P. 221-227.
53. Cervera R., Rodriguez-Pintó I., Colafrancesco S. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13. P. 699-707.
54. Rodriguez-Pintó I., Espinosa G., Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2016. Vol. 30, № 2. P. 239-249.
55. Erkan D., Aguiar C.L., Andrade D. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13, № 6. P. 685-696.
56. Hadaya K., Ferrari-Lacraz S., Fumeaux D. et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2011. Vol. 11, № 11. P. 2523-7.
57. Jayne D.R., Bruchfeld N.A., Harper L. et al. Randomized trial of c5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 28, № 9. P. 2756-2767.
58. Pons I., Espinosa G., Cervera R. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of primary antiphospholipid syndrome: analysis of 24 cases from the bibliography review. *Med. Clin. (Barc.).* 2015. Vol. 144, № 3. P. 97-104.
59. Erkan D., Vega J., Ramon G. et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65, № 2. P. 464-71.
60. Win K., Rodgers G.M. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am. J. Hematol.* 2014. Vol. 89, № 10. P. 1017.
61. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum. Dis. Published Online First.* 15 May 2019.

Получено 12.05.2019

Рецензовано 26.05.2019

Прийнято до друку 07.06.2019 ■

Information about authors

I.Yu. Golovach, MD, PhD in medicine, professor, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com; phone +380506542188; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

Ye.D. Yehudina, MD, PhD in medicine, associate professor, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine, e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; phone +380990595475; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

D.G. Rekalov, MD, PhD in medicine, professor, professor at the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine, e-mail: direc@bigmir.net; phone +380504216492; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-5793-2322>.

Головач І.Ю.¹, Єгудіна Є.Д.², Рекалов Д.Г.³

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

²Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

³Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Ураження нирок на тлі антифосфоліпідного синдрому

Резюме. Антифосфоліпідний синдром (АФС) є поширеним аутоімунним захворюванням, що викликається патогенними антифосфоліпідними антитілами та призводить до рецидивуючих тромбозів і/або акушерських ускладнень. Для нефрологів важливо знати, що сукупність наявності антифосфоліпідних антитіл, асоційованих з різними клінічними проявами ураження нирок, які зумовлені тромбозом великих ниркових судин, стенозом ниркової артерії та внутрішньонирковими ураженнями, призводить до розвитку антифосфоліпідної нефропатії. Цей стан асоційований з гострою тромботичною мікроангіопатією різного ступеня вираженості, проліферативними і фіброзними ураженнями внутрішньониркових судин і ішемічними змінами ниркової паренхіми. Перебіг захворювання може варіюватися від повільно прогресуючої нефропатії до загрозливої життю го-

строї ниркової недостатності. Найбільш вивчений і широко відомий розвиток вторинної антифосфоліпідної нефропатії, пов'язаної з антифосфоліпідними антитілами в контексті системного червоного вовчак. Навпаки, клінічне значення ізольованої антифосфоліпідної нефропатії залишається невизначеним і малодослідженим. Доказова база препаратів, спрямованих на лікування ниркових ускладнень АФС, обмежена. Однак недавнє визнання гетерогенних молекулярних механізмів, що лежать в основі прогресування внутрішньониркових судинних уражень при АФС, відкрило багатообіцяючі шляхи для моніторингу пацієнтів і цільового терапевтичного втручання.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром; антифосфоліпідні антитіла; нефропатія; тромботична мікроангіопатія; тромбоз ниркових судин

I.Yu. Golovach¹, Ye.D. Yehudina², D.G. Rekalov³

¹Feofaniya Clinical Hospital State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

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

³Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Kidney damage associated with anti-phospholipid syndrome

Abstract. Antiphospholipid syndrome (APS) is a common autoimmune disease caused by pathogenic antiphospholipid antibodies, leading to recurrent thrombosis and/or obstetric complications. It is important for nephrologists to know that the combination of the antiphospholipid antibody presence associating with various clinical manifestations of kidney damage caused by thrombosis of large renal vessels, renal artery stenosis and intrarenal lesions leads to the antiphospholipid nephropathy development. This condition is associated with acute thrombotic microangiopathy of varying severity, proliferative and fibrous lesions of the intrarenal vessels and ischemic changes in the renal parenchyma. The course of the disease can range from slow progressive nephropathy to life-threatening acute renal failure. The

development of secondary antiphospholipid nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in the context of systemic lupus erythematosus is the most studied and widely known. In contrast, the clinical significance of isolated antiphospholipid nephropathy remains uncertain and poorly understood. The evidence base for drugs aimed at treating renal complications of APS is limited. However, the recent recognition of heterogeneous molecular mechanisms underlying the progression of intrarenal vascular lesions in APS has opened up promising ways for monitoring patients and target therapeutic interventions.

Keywords: antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; nephropathy; thrombotic microangiopathy; renal thrombosis

Мельник А.А.

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

Иммунобиологические препараты в терапии ревматических заболеваний

Резюме. Ревматические заболевания (РЗ) являются одними из самых распространенных хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, которые встречаются как у взрослых, так и у детей. Причиной этих патологических состояний могут быть изменения в функционировании иммунной системы, воспаление, инфекции и другие факторы. В некоторых случаях они приводят к инвалидности и оказывают значительное влияние на качество и продолжительность жизни. Существуют нефармакологические и фармакологические методы лечения РЗ. Первая линия (нефармакологическая) лечения большинства РЗ состоит в изменении образа жизни (физические упражнения, правильное питание, отказ от курения). К фармакологическому стандартному лечению относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, противоревматические препараты, которые подавляют реакцию острой фазы, способствуют снижению уровня аутоантител. К сожалению, хотя НПВП и помогают контролировать симптомы РЗ, уменьшая боль, отек и воспаление, тем не менее они не замедляют прогрессирование заболевания. Это относится и к глюкокортикоидам, которые являются противовоспалительными гормонами, связанными с кортизолом — стероидом, вырабатываемым естественным путем в организме. Несмотря на свои преимущества, глюкокортикоиды дают значительные побочные эффекты, включающие диабет, остеопороз, гипертонию, катаракту и подверженность инфекциям. За последние годы получены новые данные о патогенезе ревматических заболеваний, что способствовало возможности создания инновационных иммунобиологических препаратов. Разработка таких лекарственных средств произвела революцию в терапевтическом подходе при хронических ревматических заболеваниях, особенно у пациентов, устойчивых к стандартному лечению. Механизм действия этих иммунобиологических препаратов основан на целенаправленном ингибировании специфических или молекулярных мишеней, непосредственно вовлеченных в патогенез заболевания. К ним относятся блокаторы фактора некроза опухоли, антагонисты интерлейкинов-1, -6, -17A, блокаторы CD20, CD80/CD86, ингибитор T-клеточной костимуляции. Их использование позволяет улучшить прогноз и достичь клинической ремиссии у значительного количества пациентов.

Ключевые слова: ревматические заболевания; иммунобиологические препараты; блокаторы фактора некроза опухоли; антагонисты интерлейкинов-1, -6, -17A; блокаторы CD20, CD80/CD86; ингибитор T-клеточной костимуляции; обзор

«Ревматическая болезнь» — это общий термин для обозначения состояний, при которых могут поражаться суставы, кости, хрящи, сухожилия, связки и мышцы, что вызывает хроническую, часто прерывистую боль.

Ревматология имеет тысячелетнюю богатую историю. Знаменитый древнегреческий врач Гиппократ (450–380 гг. до н.э.) был первым, кто обратил внимание на ревматические заболевания. Ученый внес вклад

в диагностику подагры («артрит богатых») и описал эпизоды ревматической лихорадки. Об этом также свидетельствуют восемнадцать из его опубликованных афоризмов, которые (хотя и частично) относятся к заболеваниям суставов. Индийский аюрведический врач Charaka (около 300–200 гг. до н.э.) был подлинным пионером в области ревматологии. В трактате «Charaka Samhita» он охарактеризовал различные клинические фенотипы артрита и ревматоидного ар-

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» (Ро́чки), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Мельник Александр Александрович, кандидат биологических наук, руководитель проекта, специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», г. Киев, Украина; e-mail: amelnik_@i.ua

For correspondence: Oleksandr Melnyk, PhD, project manager, specialized medical center "Optima-pharm", Kyiv, Ukraine; e-mail: amelnik_@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

трита (на санскрите — *vishkantha*). Древнеримский медик, грек по происхождению, *Claudius Galenus* (129–216 гг. н.э.) ввел термин «ревматизм» [1–3]. В I веке н.э. термин «ревма», или «текучая субстанция» (греческое *ῥεύμα, rheuma, river*), предложен как показатель прохождения боли через суставы. Парижский врач *Guillaume de Baillou* (1538–1616) в своем трактате «*Liber de Rheumatismo et Pleuritide dorsali*» представил первые современные описания ревматизма и артрита. Он красочно излагает данную патологию следующим образом: «...состояние, которое мы считаем ревматизмом, похоже на морскую болезнь сосудов (как рвота)» [4]. В 1949 году термин «ревматология» впервые введен в учебнике «Артрит и сопутствующие заболевания» под редакцией *J.L. Hollander* и *B.I. Comroe* [5]. В 50-х гг. XX века исследования по определению присутствия антител, направленных против аутоантигенов, таких как волчаночный антикоагулянт, и обнаружение антинуклеарных антител изменили представление о возможной этиологии ревматических заболеваний от инфекционной до аутоиммунной [6].

Ревматические заболевания являются одними из самых распространенных хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани. Они встречаются во всех возрастных группах и в некоторых случаях вызывают инвалидность [7]. Ревматические заболевания наносят огромный социально-экономический урон из-за необходимости прекращать работу и рано выходить на пенсию [8]. Например, в США у 1 из 4 взрослых американцев диагностированы ревматические заболевания. Центр по контролю заболеваний (*The Centers for Disease Control*) прогнозирует, что это число будет расти и к 2040 году у 78 миллионов взрослых жителей США (26 % населения) будет диагностирован этот вид заболевания [9]. Статистика свидетельствует о том, что в Америке инвалидность, вызванная воспалительными ревматическими заболеваниями, связанными с артритом, выше по сравнению с заболеваниями сердца, раком или диабетом [10]. В Европе около 120 миллионов граждан (25 % от общей численности населения) страдают от ревматических и скелетно-мышечных заболеваний [11]. Из-за хронических болей и других функциональных нарушений качество жизни примерно 7,5 % европейского населения постоянно снижается.

За последние 50 лет ревматология как наука развивалась быстрыми темпами благодаря прогрессу в области иммунологии, молекулярной биологии, генетики и методов визуализации. Достижения в области молекулярной биологии помогли лучше понимать процесс болезни, а также осуществлять поиск новых лекарственных препаратов для лечения.

Эволюция лечения ревматических заболеваний от древности до наших дней

В древние времена использовались различные методы для лечения ревматических заболеваний. Древние египтяне и ассирийцы применяли экстракт ивы

для уменьшения покраснения и боли в воспаленных суставах. Во времена Гиппократов в моде была диетотерапия. Так, *Hippocrates*, *Sydenham* и *Galen* от подагры предлагали ячменную воду и ячменный хлеб, а *Antonius Musa* успешно использовал диетотерапию для лечения ревматизма у императора Августа. Гиппократ также советовал слабительные средства для лечения подагры. Он использовал слабительные для трудноизлечимых случаев хронической подагры. Для лечения ревматических заболеваний с древних времен применяли СПА-терапию (баня с холодной и горячей водой), а также кровопускание. В VI веке византийский врач *Alexander* использовал колхицин, алкалоид, полученный из *Colchicum autumnale*, для лечения подагры. Однако из-за побочного действия колхицина на желудочно-кишечный тракт его использовали редко. В 1763 году колхицин был вновь открыт профессором *A. Stoerk* [12]. Противовоспалительные средства начали применять в XIX веке. В 1828 году *Johann Andreas Buchner* приготовил частично очищенный экстракт коры ивы — салицин, а *Hammond Kolbe* в 1859 году синтезировал салициловую кислоту [13]. *Felix Hoffman* в 1897 году синтезировал очищенную стабильную ацетилсалициловую кислоту, известную как аспирин [14]. С тех пор аспирин широко используется для лечения ревматоидного артрита и ревматизма.

Лечение ревматических заболеваний на современном этапе

1. Глюкокортикоиды

В 1948 году ревматолог из США *Philip Showalter Hench* успешно лечил пациентов глюкокортикоидами. Это стало важной вехой в ревматологии. *Hench* заметил, что при беременности и желтухе наблюдается ослабление ревматоидного артрита. Он объяснил это повышением уровня кортикостероидов при данных состояниях и применил глюкокортикоиды при ревматоидном артрите, за что был удостоен Нобелевской премии [15]. Аллопуринол был первым ингибитором ксантиноксидазы, который использовали для лечения подагры в 1963 году [16]. *George Hitching* и *Gertrude Elion* в 1988 году удостоены Нобелевской премии по медицине за разработку аллопуринола, азатиоприна и еще пяти лекарственных препаратов.

2. Метотрексат

Следующая веха в ревматологии приходится на 1968 год, когда *A.N. Malaviya* и его коллеги использовали метотрексат для лечения дерматомиозита [17]. Метотрексат — это химическое вещество, являющееся антагонистом фолиевой кислоты, разработанное *Yellapragada Subbarao*, ученым из Индии, работавшим в США. Низкодозовый метотрексат стал основным препаратом для лечения многих ревматических заболеваний вследствие его эффективности и малой токсичности. В 1988 году он был одобрен FDA (*Food and Drug Administration, US FDA*, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов) для лечения ревматоидного артрита [18].

3. Аспирин

Механизм действия аспирина как блокатора синтеза простагландинов был расшифрован J.R. Vane и его коллегами в 1970-х годах. Это дало толчок разработке других противовоспалительных препаратов [19].

4. Антималярийные препараты

F. Page в 1951 году [20] для лечения волчанки впервые использовал противомаларийный препарат хинакрин. Для лечения ревматических заболеваний A. Bagnall в 1957 году [21] применил хлорохин. Сегодня гидроксихлорохин широко используется для лечения многих ревматических заболеваний из-за его эффективности и лучшего профиля безопасности [22].

5. Иммунобиологические препараты

Применение иммунобиологических препаратов, первым из которых является инфликсимаб, стало главной вехой в лечении ревматических заболеваний. Ravider Maini и Marc Feldman в своей новаторской работе сообщили о присутствии большого количества фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α , англ. TNF, Tumor Necrosis Factor) в крови и ткани пациентов с ревматоидным артритом. Они продемонстрировали, что TNF-блокатор оказывал мощное действие на животных моделях с ревматоидным артритом. В 1993 году Ravider Maini [23] представил первые замечательные результаты действия TNF-блокаторов, которые появились на рынке в 1999 году.

Иммунобиологические лекарственные препараты в лечении ревматических заболеваний

Разработка иммунобиологических лекарственных препаратов произвела революцию в терапевтическом подходе при хронических ревматических заболеваниях, особенно у пациентов, устойчивых к стандартному лечению. Эти лекарственные препараты характеризуются инновационным механизмом действия, основанным на целенаправленном ингибировании специфических молекулярных или клеточных мишеней, непосредственно вовлеченных в патогенез заболевания (табл. 1).

Использование этих препаратов действительно позволило улучшить прогноз при таких ревматических

заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсАР), анкилозирующий спондилит (АС), системная красная волчанка (СКВ), и получить клиническую ремиссию [24].

I. Антагонисты фактора некроза опухоли альфа

Фактор некроза опухоли открыт в 1975 году как индуцируемая эндотоксинами молекула, вызывающая некроз *in vitro*. Вскоре после этого, в 1984 году, TNF был очищен биохимическими методами и охарактеризован как цитокин, вовлеченный во многие воспалительные процессы [25]. TNF представляет собой трансмембранный белок с м.в. 26 кДа, экспрессируемый активированными моноцитами/макрофагами, NK- и T-клетками, а также неиммунными клетками, такими как эндотелиальные клетки и фибробласты. Синтезируется как трансмембранный белок (mTNF) и расщепляется матриксной металлопротеиназой TNF-превращающим ферментом (TACE, ADAM 17) с высвобождением растворимого TNF (sTNF). Как растворимый (sTNF), так и мембранный TNF (mTNF) связываются с двумя молекулами трансмембранного рецептора: TNFR1 (p55/60) и TNFR2 (p75/80), экспрессированными на поверхности большинства клеток [26]. В многочисленных исследованиях показана ключевая роль TNF в патогенезе таких хронических воспалительных заболеваний, как РА, ПсАР, АС, при воспалительных заболеваниях кишечника и увеите. В конце 90-х годов прошлого века были разработаны пять разных целевых иммунобиологических лекарственных препаратов в качестве блокаторов TNF: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб и этанерцепт (рис. 1).

Инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб являются полноразмерными, двухвалентными моноклональными антителами класса IgG1, однако только адалимумаб и голимумаб полностью человеческие. Адалимумаб непосредственно связывается с TNF и нейтрализует его биологическую функцию, блокируя взаимодействие с рецепторами TNFR1 и TNFR2. Голимумаб образует высокоаффинные комплексы с sTNF и mTNF, тем самым предотвращая их связывание с рецепторами. Инфликсимаб представляет собой химерный двухва-

Таблица 1. Терапевтические антиревматические иммунобиологические препараты

Группы препаратов	Названия препаратов
I. Антагонисты фактора некроза опухоли альфа	Инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб
II. Анти-B-клеточная терапия	Ритуксимаб, белимумаб, офатумумаб, окрелизумаб, табамумаб, атацицепт
III. Ингибитор T-клеточной стимуляции	Абатацепт
IV. Антагонисты интерлейкина-1	Анакинра, канакинумаб
V. Антагонисты интерлейкина-6	Тоцилизумаб
VI. Антагонисты интерлейкина-17A	Секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб

лентный IgG1 человека и мыши, содержащий около 25 % мышинных аминокислот. Цертолизумаб является Fab1-фрагментом моноклональных антител IgG1 и не имеет эффекторных функций, потому что у него нет Fc-области. Этанерцепт — это генно-инженерный гибридный белок, состоящий из Fc-домена человеческого IgG1, связанный с димером внеклеточного лиганд-связывающего домена человеческого TNFR2/p75.

Все эти лекарственные препараты конкурентно ингибируют связывание TNF с его рецепторами. Тем не менее они отличаются как фармакокинетическими, так и фармакодинамическими свойствами, что приводит к значительным различиям в их клинической эффективности. Наблюдаемая неоднородность в реагировании на лечение может быть связана с генетическими факторами, а именно — с разными полиморфными вариантами гена TNF [27].

Основные характеристики анти-TNF лекарственных препаратов представлены в табл. 2.

Механизм действия антагонистов TNF

Механизм действия антагонистов TNF основан на их связывании с растворимой и мембранной TNF с высокой аффинностью и специфичностью для предотвращения их взаимодействия с рецепторами (рис. 2, А и В). Другим механизмом, который способствует биологической активности этих препаратов, является их способность связываться с мембранной TNF и индуцировать обратную передачу сигналов в мембранные TNF-экспрессирующие клетки (рис. 2С) [28, 29]. И наконец, лекарственный препарат этанерцепт, имеющий в своем составе нативный внеклеточный TNFR,

связывает и нейтрализует лимфотоксин-альфа (LT α), а также LT α 1b2 и LT α 2b1 со взаимодействием с FcR или без такового (рис. 2D).

Побочные эффекты ингибиторов TNF

Проблемы безопасности являются наиболее важными для любого лекарственного препарата. В связи с довольно коротким временем присутствия на рынке данного вида препаратов, которые относятся к классу иммунобиологических, правительственные органы (FDA и EMA, Europe Medicines Agency) тщательно анализируют все сообщения, касающиеся ингибиторов TNF. Если медицинские исследования показывают, что препарат несет значительный риск или даже опасен для жизни, выдается предупреждение или «черный ящик». Так называется черная рамка, которая обычно окружает текст предупреждения на маркировке рецептурного препарата или в литературе.

Для ингибиторов TNF выдано три предупреждения:

1. Повышенный риск развития серьезных побочных инфекций (включая туберкулез, гистоплазмоз, листериоз, пневмоцистную пневмонию), которые могут привести к госпитализации или смерти (2008).
2. Повышенный риск развития лимфомы и других злокачественных новообразований, некоторые из которых смертельны для детей и подростков (2009).
3. Постмаркетинговые случаи фатального редкого типа Т-клеточной лимфомы (2011).

Инфекции

TNF играет решающую роль в защите от микробных агентов. Поэтому, когда его эффекты оказываются блокированными, пациенты могут оказаться в группе

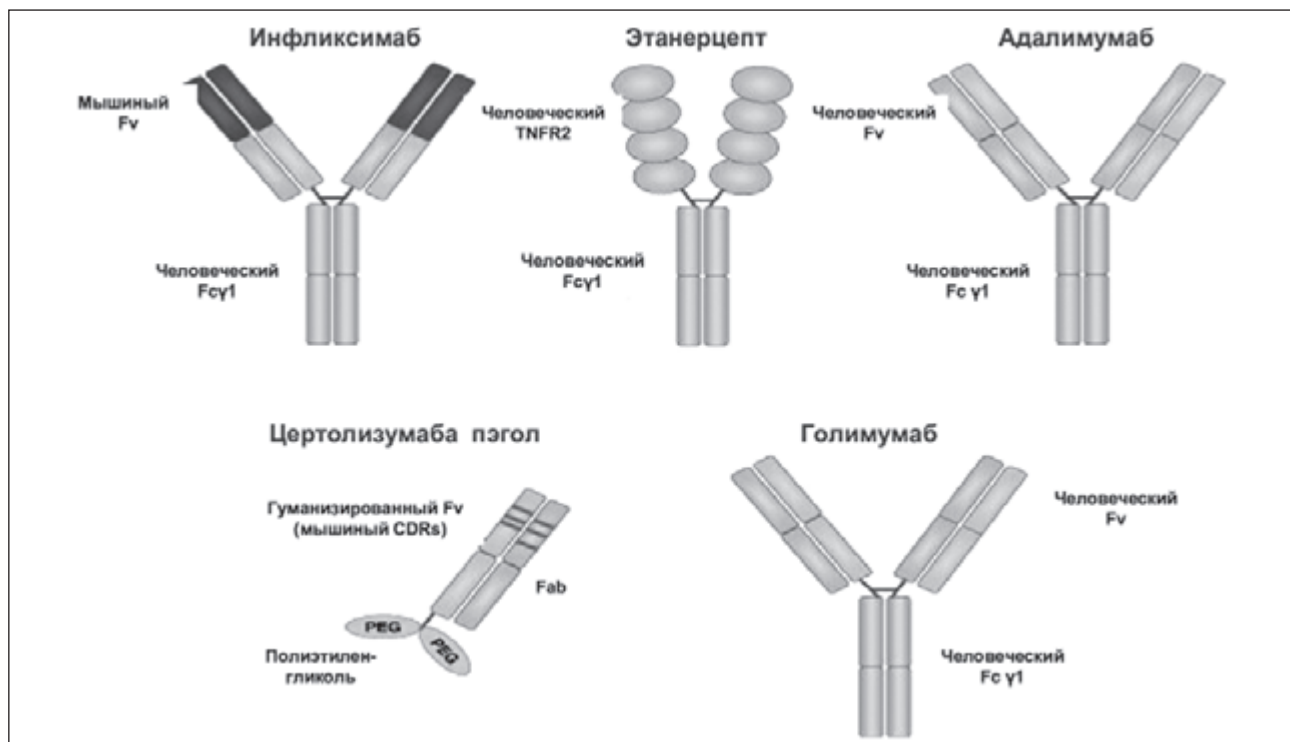


Рисунок 1. Иммунобиологические препараты — антагонисты TNF

риска развития инфекций верхних, нижних дыхательных и мочевыводящих путей [30]. Наиболее важным является то, что блокирование TNF может способствовать развитию латентной формы туберкулеза. В связи с этим необходимо перед назначением данного

вида препаратов произвести скрининг пациентов на наличие латентной туберкулезной инфекции с использованием квантиферонового теста и рентгенографии грудной клетки [31, 32]. Среди сообщений о нежелательных побочных явлениях были оппортунистиче-

Таблица 2. Основные характеристики анти-TNF лекарственных препаратов

Лекарственный препарат	Структура	Целевое действие	Утвержден к применению	Дозировка
Инфликсимаб, (Remicade®) , Janssen Biologics B.V., регистрация FDA, август 1998 г.	Химерные моноклональные антитела, мышиние/человеческие IgG1	Растворимая и мембранная формы TNF	Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых и детей, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, псориаз	Внутривенная инфузия, 3–5 мг/кг (0, 2, 6 недель, затем каждые 6–8 недель)
Этанерцепт (Enbrel®) , Pfizer Ltd., регистрация FDA, ноябрь 1998 г.	Человеческий sTNFR2-Fc белок	Растворимая и мембранная формы TNF, лимфотоксин А	Ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, бляшечный псориаз	Подкожная инъекция, 25 мг дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю
Адалимумаб (Humira®) , AbbVie Ltd., регистрация FDA, декабрь 2002 г.	Человеческие моноклональные антитела IgG1	Растворимая и мембранная формы TNF	Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых и детей, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, псориаз, аксиальный спондилоартрит	Подкожная инъекция, 40 мг каждые две недели
Голимумаб (Simponi®) , Janssen Biologics B.V., регистрация FDA, апрель 2009 г.	Человеческие моноклональные антитела IgG1	Растворимая и мембранная формы TNF	Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит	Подкожная инъекция, 50 мг каждые четыре недели
Цертолизумаб (Cimzia®) , UCB Pharma S.A., регистрация FDA, апрель 2008 г.	Фрагмент (Fab) моноклональных антител PEG человеческого IgG1	Растворимая и мембранная формы TNF	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит	Подкожная инъекция, 400 мг (0, 2, 4 недели), затем 200 мг каждые 2 недели

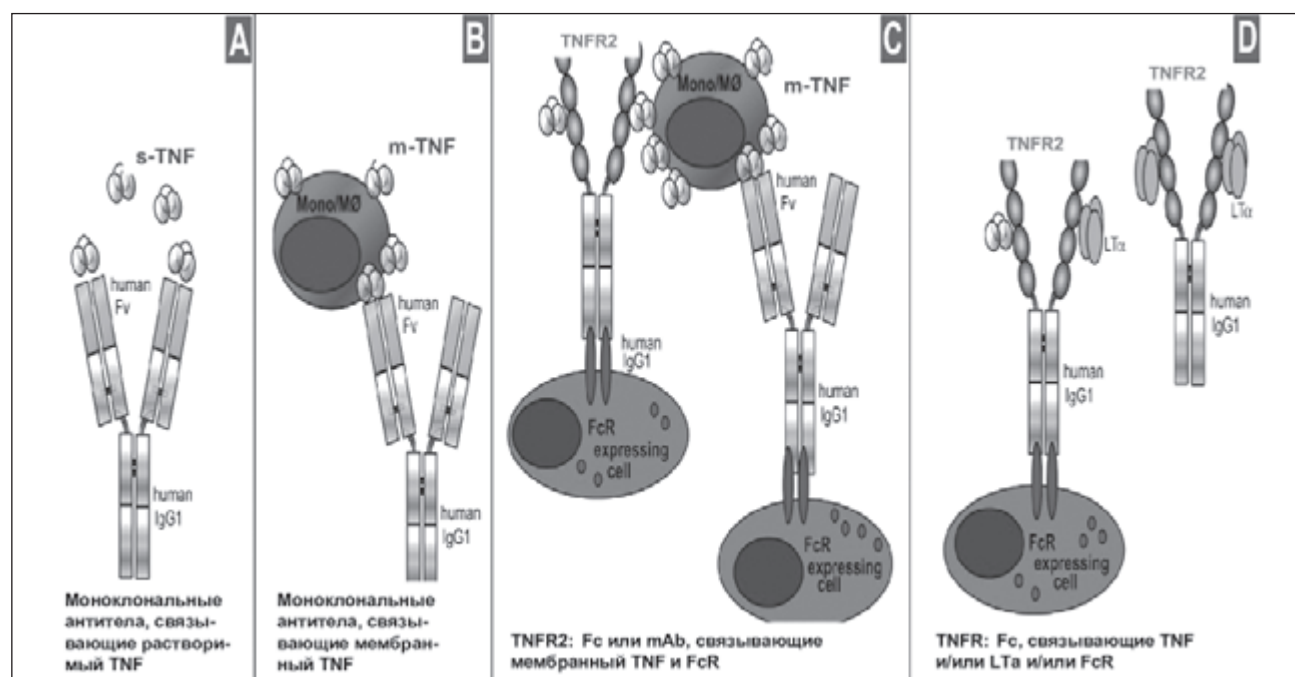


Рисунок 2. Механизм действия анти-TNF иммунобиологических препаратов

ские инфекции: кандидоз, листериоз, опоясывающий лишай [33]. Еще одна важная проблема касается гепатит-В-позитивных пациентов, у которых могут повышаться функциональные печеночные тесты, что приводит к печеночной недостаточности при лечении анти-TNF. Рекомендуется перед началом терапии провести скрининговые тесты на гепатит В [34].

Злокачественные новообразования

Некоторые исследования показали повышенный риск немеланомного рака кожи, связанный с использованием адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба. Систематический обзор 25 клинических исследований показал различные риски малигнизации у больных псориазическим артритом при лечении этанерцептом, инфликсимабом или адалимумабом [35]. Однако результаты двух других метаанализов, выполненных среди более 26 000 пациентов, не оказались статистически значимыми в отношении увеличения риска злокачественности [36]. Метаанализ 33 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, проведенный Moulis et al. [37, 38], не выявил увеличения риска злокачественных новообразований при лечении любым из пяти ингибиторов TNF в течение двух лет. Тем не менее обнаружена тенденция к увеличению скорости развития немеланомного рака кожи.

Аутоиммунные заболевания

TNF играет одну из важных ролей в патологии рассеянного склероза (РС). Это подтверждают данные исследований о повышенной концентрации TNF в спинномозговой жидкости и сыворотке пациентов с РС. Более того, было показано, что увеличение секреции TNF из моноцитов до обострения симптомов заболевания предполагает роль TNF в патомеханизме демиелинизирующих расстройств. На основании этих данных проведены исследования влияния ингибиторов TNF у пациентов с рассеянным склерозом. К сожалению, фаза II клинического исследования была остановлена из-за увеличения частоты приступов РС, которые отличались продолжительностью и тяжестью [39].

В некоторых исследованиях сообщается о небольшом проценте пациентов, получавших анти-TNF, у которых развились аутоиммунные состояния. Они варьировали от бессимптомных иммунологических изменений с образованием антиядерных антител и антител к двухцепочечной ДНК до опасных для жизни аутоиммунных заболеваний [40, 41]. Аутоиммунные заболевания, связанные с лечением анти-TNF, включают волчаночноподобный синдром, васкулиты и псориазические поражения кожи. Эти синдромы требуют прекращения приема препаратов.

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые побочные эффекты при анти-TNF варьируют от неспецифических и бессимптомных аритмий до развития сердечной недостаточности. Анти-TNF терапия противопоказана пациен-

там с сердечной недостаточностью III и IV классов по NYHA. Если сердечная недостаточность развивается у пациентов с анти-TNF терапией, следует прекратить прием препарата.

Беременность

На сегодняшний день опубликовано только одно исследование относительно безопасности ингибиторов TNF во время беременности. Не обнаружено доказательств повышенного риска неблагоприятных исходов при использовании инфликсимаба для лечения болезни Крона и ревматоидного артрита во время беременности [42]. Анализ данных о нежелательных явлениях у беременных с ревматоидным артритом, получавших анти-TNF, был осуществлен British Society for Rheumatology Biologics Regist. Показана связь между самопроизвольным абортom и продолжительностью беременности. Воздействие анти-TNF терапии во время зачатия было связано с самым высоким уровнем спонтанного аборта [43]. При использовании препаратов анти-TNF во время беременности необходимо иметь в виду потенциальный риск неблагоприятного эффекта.

Реакции в месте инъекции

При подкожном введении анти-TNF у 40 % пациентов отмечаются реакции в месте инъекции, которые считаются незначительными. Реакции, в которых отмечается значительная боль, обычно происходят в течение первых нескольких месяцев терапии. Они могут длиться от 2 до 5 дней, но редко требуют прекращения терапии. Для снижения проявлений симптомов достаточно использования льда или антигистаминных препаратов. Инфузионные реакции с инфликсимабом могут вызывать как острую, так и отсроченную инфузионную реакцию [44, 45]. Иммуногенность приводит к серьезным клиническим последствиям, таким как снижение эффективности препарата и его инфузии. Показано, что химерные антитела более иммуногенны, чем гуманизированные или человеческие. В одном из исследований больных ревматоидным артритом обнаружили антиинфликсимабные антитела у более чем 40 % пациентов [46].

II. Анти-В-клеточная терапия

1. Ритуксимаб (Rituxan/MabThera)

В мазке крови В- и Т-клетки невозможно отличить друг от друга, хотя их фенотипы различны. Технология развития моноклональных антител привела к идентификации кластера дифференцировки (CD) — молекул на клеточной поверхности. Так, Т-клетки экспрессируют CD2 и CD3, тогда как В-клетки экспрессируют CD19 и CD20. В-клетки играют существенную роль в патогенезе В-лимфом и хронического лимфолейкоза, а также принимают участие в развитии многочисленных аутоиммунных заболеваний, что является актуальным для ревматологии. CD20 — это мембранный высокоспецифичный белок, экспрессируемый на всех стадиях развития В-клеток, за исключением самых ранних (про-С-клетки) и последней стадии (плазматические

клетки), стимуляция которого приводит к дифференцировке В-клеток. Функция CD20 остается до конца неясной, хотя предполагается, что он может играть роль в передаче сигналов и в мобилизации кальция. Ритуксимаб был первым моноклональным антителом против CD20, одобренным FDA для лечения В-клеточных опухолей, а позже для аутоиммунных заболеваний.

Механизм действия ритуксимаба

Ритуксимаб представляет собой химерные (мышь — человек) моноклональные антитела, которые связываются с CD20, экспрессируются на В-клетках и опосредуют зависимый от комплемента лизис клеток в присутствии комплемента человека (комплемент-зависимая цитотоксичность), антителозависимую клеточную цитотоксичность, апоптоз (рис. 3).

В настоящее время ритуксимаб является лекарственным препаратом, который хорошо зарекомендовал себя как средство для лечения некоторых ревматических заболеваний.

Ритуксимаб при ревматоидном артрите

В 2004 году первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование среди пациентов с длительным, активным ревматоидным артритом показало, что один курс двух инфузий ритуксимаба отдельно или в сочетании с циклофосфамидом или

метотрексатом обеспечивает значительное улучшение клинического ответа на 24-й и 48-й неделе [47]. Эффективность и безопасность различных доз ритуксимаба с метотрексатом и глюкокортикоидами или без них у пациентов с активным РА, которые не реагировали на антиревматические препараты, были изучены в исследовании GANGER [48]. Исследование MIRROR показало, что увеличение дозы ритуксимаба от двух доз по 500 мг до двух доз по 1000 мг не улучшало клинический ответ [49]. Дальнейшие исследования на пациентах с РА с неадекватным ответом на терапию анти-TNF показали, что единственный курс ритуксимаба с метотрексатом обеспечивал значительное улучшение состояния пациентов [50]. Устойчивая клиническая эффективность сохранялась после двух курсов ритуксимаба с интервалом в 6 месяцев. В 2011 году открытое проспективное исследование III фазы (RESET) подтвердило, что ритуксимаб является эффективным вариантом лечения для пациентов, которые не ответили на ингибиторы TNF [51]. Исследование MIRROR указывает на то, что переход на ритуксимаб является наиболее успешным вариантом лечения у пациентов по сравнению с антагонистами TNF [52]. Применение ритуксимаба (2 × 1000 мг) в сочетании с метотрексатом является эффективным методом лечения пациентов с РА, приводящим к устойчивому улучшению рентгенографических, клинических и функциональных результатов в течение 2 лет [53].

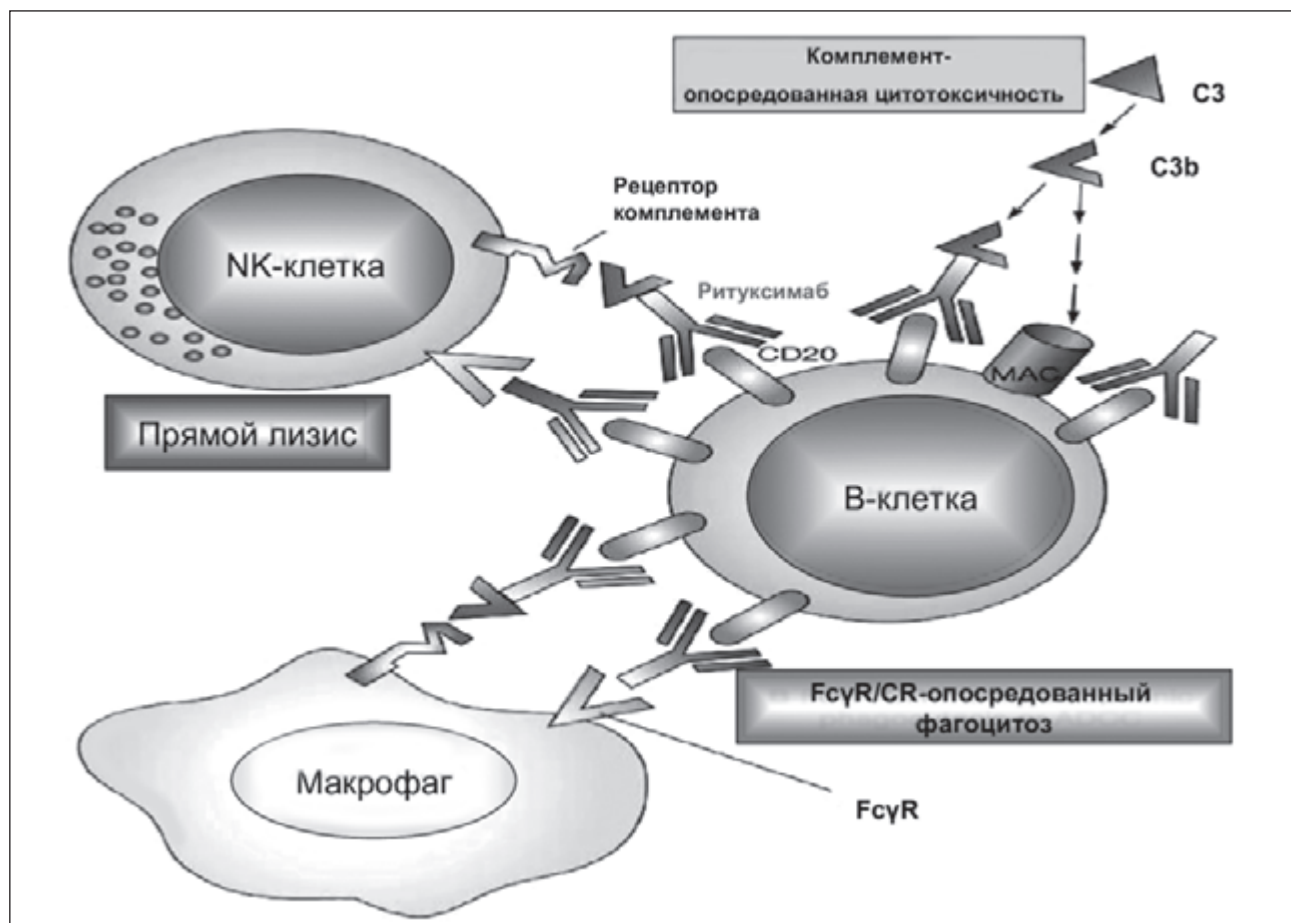


Рисунок 3. Механизм действия ритуксимаба

Ритуксимаб при системной красной волчанке

За последние 10 лет для пациентов с СКВ предложена целевая В-клеточная терапия, поскольку В-клетки играют существенную роль при данном заболевании [54]. Терапия ослабления антигенпрезентирующей функции В-клеток до сих пор не утверждена для СКВ, тем не менее она используется для лечения на ранних стадиях и при рефрактерности болезни. Ритуксимаб не разрабатывался как лекарственный препарат для пациентов с СКВ, но во многих неконтролируемых исследованиях подтверждена его полезность для пациентов с СКВ, которые не поддаются обычному лечению [55]. Ритуксимаб используется у пациентов с СКВ, осложненной тромбоцитопенией и гемолитической анемией, в меньшей степени — при кожном и мышечно-скелетном поражении при СКВ [56, 57]. Ритуксимаб также рекомендуется как эффективная терапия при антифосфолипидном синдроме, вторичном по отношению к СКВ, в профилактике рецидивирующих тромботических заболеваний [58]. В европейских странах ритуксимаб по-разному используется при СКВ, в том числе и по экономическим причинам [59].

Ритуксимаб при системном склерозе

В-клетки играют центральную роль в патогенезе системного склероза (СС). Увеличение количества доказательств дает основание использовать ритуксимаб у пациентов с СС [60]. В неконтролируемых исследованиях сообщается об эффективности ритуксимаба у пациентов с СС в отношении функции легких, фиброза кожи, реже — артрита и кальциноза [61, 62]. Сейчас в литературе недостаточно данных для назначения ритуксимаба пациентам с СС, которые не отвечают на традиционную терапию. Между тем ритуксимаб может рассматриваться как приемлемый вариант для тех пациентов, которые не переносят традиционную терапию или имеют противопоказания к ней (например, к циклофосфамиду), или для тех больных, у которых традиционная терапия потерпела неудачу. Применение ритуксимаба представляется перспективным при поражении легких, кожи, суставов, являющемся вторичным по отношению к системному склерозу.

Ритуксимаб и синдром Шегрена

Терапия синдрома Шегрена (СШ) в основном носит симптоматический и поддерживающий характер. Поскольку В-клетки играют ключевую роль в патогенезе СШ, предполагается, что ритуксимаб может быть потенциально полезным при этом заболевании [63]. Согласно недавно опубликованным рекомендациям по лечению синдрома Шегрена, ритуксимаб следует использовать у отдельных пациентов, которые не отвечают на обычные методы лечения [64].

Ритуксимаб во время беременности

Воздействие ритуксимаба до зачатия или во время беременности не вызывает истощения В-клеток у но-

ворожденных, тогда как на поздней стадии беременности (второй и третий триместр) ритуксимаб способен снижать уровень В-клеток, который обычно нормализуется через 3–6 месяцев. У матерей и новорожденных, подвергшихся действию ритуксимаба, необходимо провести мониторинг на предмет обнаружения инфекций [65, 66]. Несмотря на то, что у беременных в течение первого триместра не было зарегистрировано никаких повреждений плода, эту терапию, согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism), следует рассматривать только тогда, когда нет другого терапевтического варианта.

2. Белимумаб (Benlysta®)

Белимумаб представляет собой полностью человеческие рекомбинантные IgG1 λ моноклональные антитела, направленные против фактора В-клеточной активации (BAFF, B cell activation factor), который утвержден ЕМА в июле 2011 года для лечения системной красной волчанки [67, 68]. Белимумаб ингибирует биологическую активность BAFF, т.е. связывание BAFF с его рецептором, а также сигнализирующие и материнские В-клетки, что приводит к снижению патологии, связанной с СКВ (рис. 4). Белимумаб может блокировать секрецию INF- γ и IL-2. Этот уникальный механизм сделал белимумаб многообещающим терапевтическим препаратом для пациентов с СКВ [70].

Утвержденный режим дозирования белимумаба составляет до 10 мг/кг (внутривенно) с интервалом в 2 недели для первых трех доз и с интервалом в 4 недели позже.

3. Офатумумаб (HuMax-CD20)

Офатумумаб — полностью человеческие IgG1 κ моноклональные антитела, которые специфически связываются с CD20 (эпитоп CD20 отличается от того, который распознается ритуксимабом) и приводит к В-клеточному лизису. Один курс двух инфузий по 700 мг был эффективным и безопасным у пациентов с активным ревматоидным артритом на фоне метотрексата. Офатумумаб не вызывает иммуногенности [71].

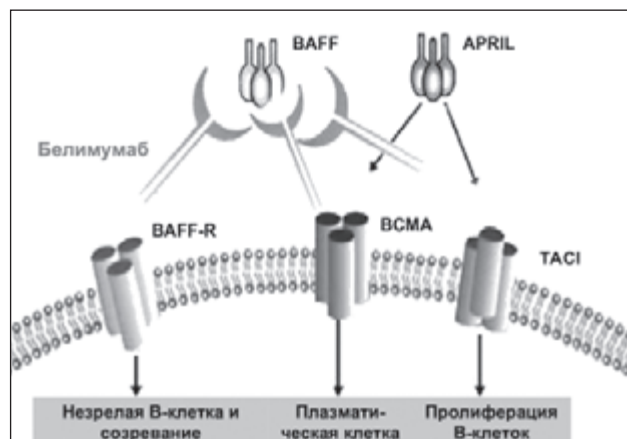


Рисунок 4. Терапевтический механизм действия белимумаба (ингибирует связывание BAFF с его рецепторами)

4. Окрелизумаб (Ocrevus)

Окрелизумаб — гуманизированные анти-CD20 моноклональные антитела, называемые «ритуксан следующего поколения» или «сын ритуксана». Эти моноклональные антитела вошли в III фазу исследования ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Эффективность и безопасность окрелизумаба при ревматоидном артрите была оценена в фазе III клинических испытаний у большого количества пациентов [72].

5. Табамумаб

Табамумаб является полностью человеческими моноклональными антителами IgG4, которые связывают и нейтрализуют растворимый и мембраносвязанный BAFF [73]. В фазе II клинических исследований продемонстрировано доказательство биологической и клинической эффективности у пациентов с активным ревматоидным артритом, которые не отвечали на лечение метотрексатом [74]. На этапе III клинических исследований табамумаб не продемонстрировал клинической эффективности у пациентов с ревматоидным артритом в разных режимах дозирования, несмотря на доказательства биологической активности [75].

6. Атацицепт (anti-Blyс)

Атацицепт является растворимым, полностью человеческим рекомбинантным белком, содержащим внеклеточную часть рецептора TAC1 и часть человеческого IgG [76]. Атацицепт нейтрализует фактор В-лимфоцитов (Blyс) и APRIL — лиганд, вызывающий пролиферацию. Уровни Blyс и APRIL повышены у пациентов с ревматоидным артритом. В отличие от ритуксимаба и белимумаба не показал существенной клинической пользы у пациентов с ревматоидным артритом [77, 78].

III. Ингибитор Т-клеточной стимуляции

Абатацепт

Абатацепт (Orencia®, Bristol Myers Squibb, USA) представляет собой генетический рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4) и фрагмента Fc человеческого IgG1 (шарнир и домены CH2, CH3).

Механизм действия

Для активации Т-клеток требуется два разных сигнала. Первым сигналом является взаимодействие рецептора Т-клеток с главным комплексом гистосовместимости (МНС), пептидным комплексом на поверхности антиген-презентирующей клетки (АРС). Второй сигнал связывает костимулирующий рецептор на Т-клетках с лигандом на АРС, который способствует взаимодействию CD28 на Т-клетках с лигандом CD80 или CD86. Если реализуются оба сигнала, то Т-клетка достигает оптимальной активации и будет пролиферировать и продуцировать цитокины, которые

могут активировать другие воспалительные клетки, такие как макрофаги. Если выполняется только один из двух сигналов, то это может привести к гибели клеток. Оптимальная активация Т-клеток связана с CTLA4, экспрессируемым на поверхности клеток. Связывание CTLA4 с CD80 и CD86 предотвращает взаимодействие между CD28 и CD80/CD86, так как аффинность CTLA4 к CD80/CD86 в 500–2500 раз превышает средство CD28 к CD80/CD86.

Абатацепт имитирует эндогенный CTLA4 и конкурирует с CD28 за связывание с CD80 и CD86. При блокировании CD28, CTLA4 предотвращает второй костимулирующий сигнал, который необходим для оптимальной активации Т-клеток (рис. 5) [79].

Абатацепт и ревматоидный артрит

Абатацепт в сочетании с метотрексатом показан для лечения умеренного или тяжелого активного ревматоидного артрита у взрослых пациентов, у которых был недостаточный ответ или непереносимость других антиревматических препаратов. Данный препарат также показан для уменьшения признаков или симптомов у детей в возрасте от 6 лет и старше с умеренно-тяжелым активным многосуставным ювенильным идиопатическим артритом.

Абатацепт обладает эффективностью и безопасностью у пациентов с ревматоидным артритом при внутривенном введении и подкожной инъекции. Применение препарата приводит к улучшению качества жизни, которое проявляется в снижении боли и активизации физических функций.

Абатацепт следует вводить в течение 30 минут внутривенной инфузией в дозе, которая зависит от веса пациента (< 60 кг — 500 мг, от ≥ 60 до 100 кг — 750 мг, > 100 кг — 1000 мг). После первой инфузии назначается повторно через 2 и 4 недели, затем каждые 4 недели.

IV. Антагонисты интерлейкина-1

1. Анакинра (Kineret™)

Интерлейкин-1 (IL-1) является провоспалительным цитокином, имеющим два разных лиганда (IL-1α и IL-β), которые связываются с рецептором IL-1 типа

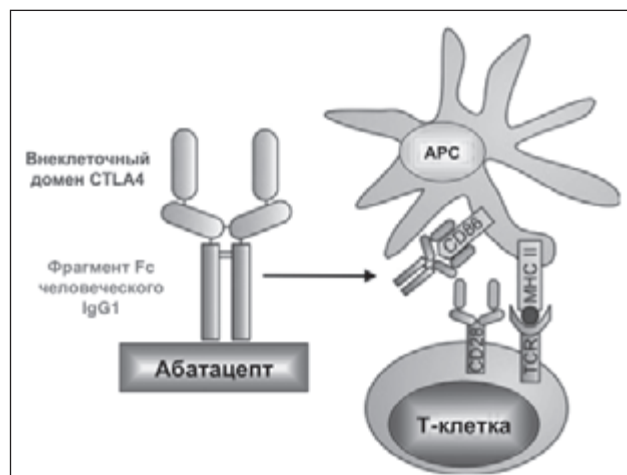


Рисунок 5. Механизм действия абатацепта

1 (IL-1R1), что индуцирует множество медиаторов воспаления, включая простагландины, цитокины и хемокины. IL-1 α присутствует в эндотелиальных и эпителиальных клетках, в то время как IL-1 β индуцируется в миелоидных клетках и высвобождается после расщепления каспазой-1. За последние 30 лет интерлейкин-1-опосредованное воспаление было установлено при широком спектре заболеваний, начиная с редких аутоиммунных заболеваний и заканчивая такими распространенными, как подагра, ревматоидный артрит, диабет 2-го типа, атеросклероз и др. [80]. Интерлейкин-1 играет центральную роль в патофизиологии ревматоидного артрита [81].

Анакинра (Kineret™, производитель — биотехнологическая компания Amgen Inc.) является рекомбинантной, негликозилированной формой антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra) человека. Состоит из 153 аминокислот и имеет м.в. 17,3 кДа. Механизм его действия состоит в блокировании биологической активности IL-1 путем конкурентного ингибирования при связывании IL-1 с рецептором IL-1Ra (рис. 6).

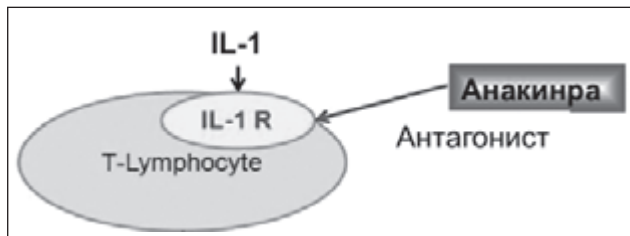


Рисунок 6. Механизм действия анакинра

Анакинра показан для пациентов с умеренным или тяжелым ревматоидным артритом в возрасте 18 лет и старше, у которых не удалось достичь улучшения клинического состояния при использовании других противоревматических лекарственных препаратов. Рекомендованная доза анакинра составляет 100 мг один раз в день в виде подкожной инъекции.

2. Канакинумаб (ILARIS®)

Интерлейкин-1 β является хорошо известным провоспалительным цитокином, который высвобождается различными клетками, такими как макрофаги, кератиноциты, фибробласты, эндотелиальными и нейрональными клетками [82]. IL-1 β проявляет свое действие после связывания с его рецептором (IL-1 β R). Нарушение регуляции активности IL-1 β характерно для ревматоидного артрита и происходит либо от избытка продукции IL-1 β , что приводит к увеличению концентрации цитокина, либо из-за качественного или количественного дефицита IL-1 β R.

Канакинумаб (ILARIS®, компания-производитель Novartis) является гуманизированными моноклональными антителами IgGк против IL-1 β [83]. Кроме того, что канакинумаб нейтрализует действие IL-1 β , данный лекарственный препарат проявляет внутриклеточные эффекты, которые могут оказывать отрицательные обратные эффекты на продуцирование IL-1 β и приводят его концентрацию к нормальной, характерной для здоровых пациентов.

В мае 2013 года FDA одобрило канакинумаб для лечения активного системного ювенильного идиопатического артрита у пациентов в возрасте от 2 лет и старше. Препарат вводится в виде подкожной инъекции один раз в месяц.

V. Антагонисты интерлейкина-6

Интерлейкин-6 представляет собой гликопептид с м.в. 26 кДа, который в основном вырабатывается моноцитами и нейтрофилами при активации Toll-подобных рецепторов. Обладает провоспалительной активностью, регулирует врожденную и приобретенную иммунную систему [84]. Известно, что IL-6 продуцируется в больших количествах в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом.

Тоцилизумаб (ACTEMRA®, компания-производитель Hoffman-La Roche) является первыми рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами IgG1 с H2L2 полипептидной структурой, ингибирующими рецептор IL-6. Механизм действия тоцилизумаба заключается в связывании как с растворимыми (sIL-6R), так и с мембранными (mIL-6R) рецепторами и ингибировании опосредованных сигналов через эти рецепторы (рис. 7).

Показаниями к использованию в клинической практике тоцилизумаба являются:

- ревматоидный артрит у взрослых пациентов с активностью процесса от умеренного до тяжелого в сочетании с метотрексатом;
- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте от 2 лет и старше;

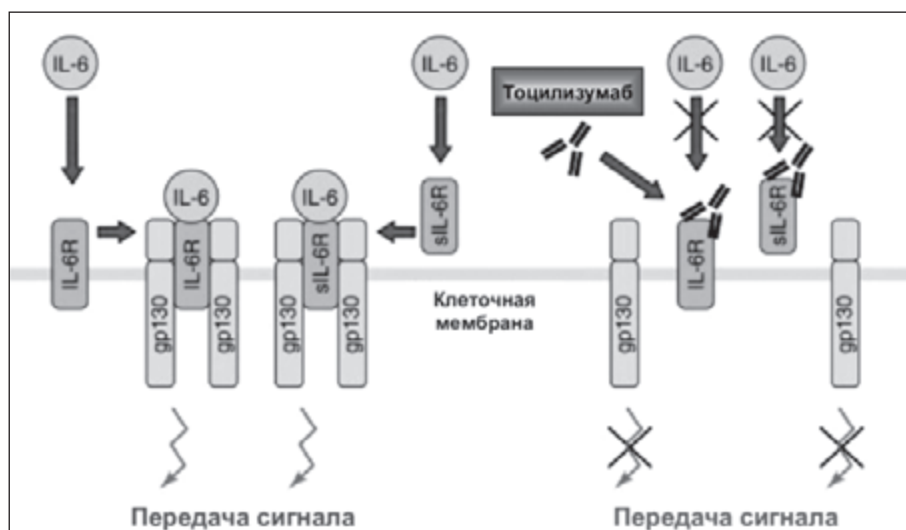


Рисунок 7. Механизм действия тоцилизумаба

— системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте от 2 лет и старше, которые не отреагировали на предыдущую терапию одним или несколькими нестероидными противовоспалительными препаратами и системными кортикостероидами.

Рекомендуемая стартовая доза тоцилизумаба (внутривенная инфузия) для взрослых пациентов составляет 4 мг/кг веса с увеличением до 8 мг/кг в зависимости от ответа организма на препарат. Введение препарата 1 раз в четыре недели.

Подкожная инъекция для взрослых пациентов составляет 162 мг один раз в неделю с последующим увеличением дозы в зависимости от клинического ответа.

VI. Антагонисты интерлейкина-17A

Интерлейкин-17A (IL-17A) — провоспалительный цитокин, секретируемый исключительно Т-клетками, который участвует в патогенезе ревматоидного артрита, в развитии остеокластогенеза, разрушении хряща и эрозии кости.

1. Секукинумаб (Cosentyx)

Секукинумаб содержит высокоаффинные, полностью человеческие IgG1 моноклональные антитела, которые избирательно связывают и нейтрализуют IL-17A. Секукинумаб одобрен для лечения псориаза средней и тяжелой степени, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита [85].

2. Иксекизумаб (Taltz®)

Представляет собой гуманизированные IgG4 моноклональные антитела, которые нейтрализуют IL-17A. Результаты исследования С. Leonardi et al. [86] показывают, что иксекизумаб может быть эффективным при лечении хронического умеренно-тяжелого бляшечно-го псориаза.

3. Бродалумаб (SILIQ™)

Бродалумаб представляет собой моноклональные антитела IgG2 и одобрен FDA для лечения бляшечно-го псориаза средней и тяжелой степени у взрослых [87, 88]. В отличие от других ингибиторов IL-17A, таких как секукинумаб и иксекизумаб, которые в основном действуют на IL-17A и связываются с самим белком, бродалумаб нацелен на рецептор IL-17RA. Блокируя рецептор IL-17RA, бродалумаб предотвращает высвобождение опосредованных IL-17 провоспалительных протеинкиназ и хемокинов. В исследовании К. Pavelka et al. [89] не найдено доказательств клинической эффективности лечения бродалумабом у пациентов с ревматоидным артритом, которые не реагировали на лечение метотрексатом.

Выводы

Иммунобиологические препараты произвели революцию в лечении пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная

красная волчанка и др. К ним относятся блокаторы фактора некроза опухоли альфа, антагонисты интерлейкинов-1, -6, -17A, блокаторы CD20, CD80/CD86, ингибитор Т-клеточной стимуляции. Они позволяют улучшить прогноз и достичь клинической ремиссии у значительного количества пациентов. К определенным ограничениям при использовании лекарственных препаратов на основе моноклональных антител можно отнести их высокую стоимость и возможное развитие побочных эффектов.

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

Рецензент: проф. Д.Д. Иванов.

Список литературы

1. Deshpande S. *History of rheumatology. Med. J. DY Patil. Univ. 2014. 7. 119-23. doi: 10.4103/0975-2870.126307.*
2. Entezami P., Fox D.A., Clapham P.J., Chung K.C. *Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. Hand Clin. 2011 Feb. 27 (1). 1-10. doi.org/10.1016/j.hcl.2010.09.006.*
3. Sakkas L.I., Tronzas P. *The Greek (Hellenic) rheumatology over the years: from ancient to modern times. Rheumatol. Int. 2019. in press. doi.org/10.1007/s00296-019-04261-4.*
4. Parish L.C. *An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1963. 6. 138-58.*
5. Hollander J.L., Comroe B.I. *Arthritis and allied conditions, 4th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1949.*
6. Conley C.L., Hartmann R.C. *A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J. Clin. Invest. 1952. 152. 621-2.*
7. Pereira Da Silva J.A., Woolf A.D. (eds.). *Rheumatology in Practice, Springer, London, 2010.*
8. Branco J.C., Rodrigues A.M., Gouveia N. et al. *Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt — a national health survey. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000166.*
9. Barbour K.E., Helmick C.G., Boring M., Brady T.J. *Vital Signs: Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation — United States. 2013-2015. MMWR2017. 66. 246-253. doi:10.15585/mmwr.mm6609e1.*
10. Andersson Gare B. *Juvenile arthritis: who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. Clin Exp Rheumatol. 1999. 17. 367-74.*
11. *Estimation based on European Science Foundation (2006): Rheumatic Diseases — a Major Challenge for European Research and Health Care; European Science Foundation Policy Briefing, June.*
12. Stoerk A. *An essay on the use and effects of the root of the colchicum autumnale, or Meadow Saffron, Translated from the Latin. London: T Becket and PA de Honet; 1764.*
13. Beer J.J. *The emergence of the German dye industry. Illinois: Illinois Studies in the Social Science, 1959.*
14. *100 years of Aspirin. Leverkusen: Bayer AG Consumer Care Business Group, 1997.*
15. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. *The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydro-*

- corticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 1949. 24. 181-97.
16. Rundles R.W., Wyngaarden J.B., Hitchings G.H., Elion G.B., Silberman H.R. Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricaemia and gout. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1963. 76. 126-40.
17. Malavyia A.N., Many A., Schwartz R.S. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *Lancet.* 1968. 2. 485-8.
18. Kaltsonoudis E., Papagoras C., Drosos A.D. Current and Future Role of Methotrexate in the Therapeutic Armamentarium for Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2012. 7. 179-89.
19. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New. Biol.* 1971. 231. 232-5.
20. Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet.* 1951. 2. 755-8.
21. Bagnall A.W. The value of chloroquine in rheumatoid disease: A four-year study of continuous therapy. *Can. Med. Assoc. J.* 1957. 77. 182-94.
22. Kumar P., Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2013. 6. 35-43. doi:10.4137/CMAMD.S5558.
23. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M., Long-Fox A., Charles P., Katsikis P. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 1993. 36. 1681-90.
24. Conti F., Ceccarelli F., Massaro L., Cipriano E., Di Franco M., Alessandri C., Spinelli F.R., Scrivo R., Valesini G. Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin. Ter.* 2013. 164 (5). e413-428. doi: 10.7417/CT.2013.1622.
25. Pennica D., Nedwin G.E., Hayflick J.S. et al. Human tumor necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature.* 1984. 312. 724-9.
26. Chan F.K.-M., Chun H.J., Zheng L. et al. A domain in TNF receptors that mediates ligand-independent receptor assembly and signaling. *Science.* 2000. 288. 2351-4.
27. Prajapati R., Plant D., Barton A. Genetic and genomic predictors of anti-TNF response. *Pharmacogenomics.* 2011. 12. 1571-85. doi:10.2217/pgs.11.114.
28. Mitoma H., Horiuchi T., Hatta N., Tsukamoto H., Harashima S., Kikuchi Y. et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF- α . *Gastroenterology.* 2005. 128. 376-92.
29. Ringheanu M., Daum F., Markowitz J., Levine J., Katz S., Lin X. et al. Effects of infliximab on apoptosis and reverse signaling of monocytes from healthy individuals and patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2004. 10. 801-10. doi:10.1097/00054725-200411000-00015.
30. Bachmann F., Nast A., Sterry W. et al. Safety and efficacy of the tumor necrosis factor antagonists. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2010. 1. 35-47. doi:10.1016/j.sder.2010.02.002.
31. Gardam M.A., Keystone E.C., Menzies R. et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect. Dis.* 2003. 3. 148-55.
32. Scrivo R., Sauzullo I., Mengoni F. et al. Serial interferon- γ release assays for screening and monitoring of tuberculosis infection during treatment with biologic agents. *Clin. Rheumatol.* 2012. 31. 1567-75. doi:10.1007/s10067-012-2049-6.
33. Strangfeld A., Listing J., Herzer P. et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α agents. *JAMA.* 2009. 301. 737-44. doi:10.1001/jama.2009.146.
34. Roux C.H., Brocq O., Breuil V. et al. Safety of anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford).* 2006. 45. 1294-7. doi:10.1093/rheumatology/kel123.
35. Rodgers M., Epstein D., Bojke L. et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2011. 15. 1-329. doi:10.3310/hta15100.
36. Askling J., Fahrback K., Nordstrom B., Ross S., Schmid C.H., Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoeconom. Drug Saf.* 2011. 20. 119-30. doi:10.1002/pds.2046.
37. Moulis G., Sommet A., Bene J. et al. Cancer risk of anti-TNF at recommended doses in adult rheumatoid arthritis: a meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses. *PLOS One.* 2012. 7. 1-7. doi:10.1371/journal.pone.0048991.
38. Moulis G., Sommet A., Lapeyre-Mestre M. Mortality rates among patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: comment on the article by Simard et al. *Arthritis Rheum.* 2013. 65. 1670-1. doi:10.1002/art.37931.
39. Arnason B.G. TNF neutralization in MS: results of a randomized placebo-controlled multicenter study. *Neurology.* 1999. 53. 457-65.
40. Ramos-Casals M., Brito-Zeryn P., Mucoz S. et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007. 86. 242-251.
41. Stallmach A., Hagel S., Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. 24. 167-182. doi:10.1016/j.bpg.2010.01.002.
42. Katz J.A., Antoni C., Keenan G.F., Smith D.E., Jacobs S.J., Lichtenstein G.R. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004. 99. 2385-92. doi:10.1111/i.1572-0241.2004.30186.x.
43. Verstappen S.M.M., King Y., Watson K.D., Symmons D.P.M., Hyrich K.L. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. 70. 823-6. doi:10.1136/ard.2010.140822.
44. Cheifetz A., Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt. Sinai J. Med.* 2005. 72. 250-256.
45. Cheifetz A., Smedley M., Martin S. et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am. J. Gastroenterol.* 2003. 98. 1315-1324. doi:10.1111/i.1572-0241.2003.07457.x.
46. Wolbink G.J., Vis M., Lems W. et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006. 54. 711-5. doi:10.1002/art.21671.
47. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2004. 350 (25). 2572-2581. doi:10.1056/NEJMoa032534.

48. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006. 54 (5). 1390-1400. doi:10.1002/art.21778.
49. Rubbert-Roth A., Tak P.P., Zerbini C. et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology.* 2010. 49 (9). 1683-1693. doi:10.1093/rheumatology/keq116.
50. Cohen S.B., Keystone E., Genovese M.C. et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 2010. 69 (6). 1158-1161. doi:10.1136/ard.2009.119222.
51. Haraoui B., Bokarewa M., Kallmeyer I., Bykerk V.P., Investigators R. Safety and effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis following an inadequate response to 1 prior tumor necrosis factor inhibitor: the RESET Trial. *J. Rheumatol.* 2011. 38 (12). 2548-2556. doi:10.3899/jrheum.110444.
52. Gomez-Reino J.J., Maneiro J.R., Ruiz J. et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012. 71 (11). 1861-1864. doi:10.1136/znnrheumdis-2012-201324.
53. Tak P.P., Rigby W., Rubbert-Roth A. et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann. Rheum. Dis.* 2012. 71 (3). 351-357. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200170.
54. Sanz I., Lee F.E. B cells as therapeutic targets in SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010. 6 (6). 326-337. doi:10.1038/nrrheum.2010.68.
55. 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.
56. Albert D., Dunham J., Khan S. et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2008. 67 (12). 1724-1731. doi:10.1136/ard.2007.083162.
57. Fernandez-Nebro A., de la Fuente J.L., Carreno L. et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus.* 2012. 21 (10). 1063-1076. doi:10.1177/0961203312446627.
58. Wang C.R., Liu M.F. Rituximab usage in systemic lupus erythematosus-associated antiphospholipid syndrome: a single-center experience. *Semin. Arthritis Rheum.* 2016. 46 (1). 102-108. doi:10.1016/i.semarhrit.2016.02.002.
59. Ryden-Aulin M., Boumpas D., Bultink I. et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med.* 2016. 3 (1). e000163. doi:10.1136/lupus-2016-000163.
60. Bosello S., De Luca G., Tolusso B. et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun. Rev.* 2011. 10 (10). 624-630. doi:10.1016/i.autrev.2011.04.013.
61. McGonagle D., Tan A.L., Madden J. et al. Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology.* 2008. 47 (4). 552-553. doi:10.1093/rheumatology/kem357.
62. Lafyatis R., Kissin E., York M. et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009. 60 (2). 578-583. doi:10.1002/art.24249.
63. Cornec D., Devauchelle-Pensec V., Tobon G.J., Pers J.O., Jousse-Joulin S., Saraux A. B cells in Sjogren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J. Autoimmun.* 2012. 39 (3). 161-167. doi:10.1016/i.iaut.2012.05.014.
64. Carsons S.E., Vivino F.B., Parke A. et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjogren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res.* 2017. 69 (4). 517-527. doi:10.1002/act.22968.
65. Ostensen M., Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013. 13 (3). 470-475. doi:10.1016/i.coph.2013.03.004.
66. Klink D.T., van Elburg R.M., Schreurs M.W., van Well G.T. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin. Dev. Immunol.* 2008. 271363. doi:10/1155/2008/271363.
67. Dubey A.K., Handu S.S., Dubey S., Sharma P., Sharma K.K., Ahmed Q.M. Belimumab: First targeted biological treatment for systemic lupus erythematosus. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2011. 2. 317-319. doi:10.4103/0976-500X.85930.
68. Stohl W., Hilbert D.M. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat. Biotechnol.* 2012. 30. 69-77. doi:10.1038/ndt.2076.
69. Kim S.S., Kirou K.A., Erkan D. Belimumab in systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2012. 3. 11-23. doi:10.1177/2040622311424806.
70. Dhaun N., Kluth D.C. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2011. 377. 2079-2080.
71. Taylor P., Quattrocchi E., Maletti S., Kurrash R., Peterson J., Chang D. Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in biological-naïve, rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. 70. 2119-2125. doi:10.1136/ard.2011.151522.
72. Rigby W., Tony H.P., Oelke K., Combe B., Laster A. et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a forty-eight-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2012. 64. 350-359. doi:10.1002/art.33317.
73. Manetta J., Bina H., Ryan P. et al. Generation and characterization of tabalumab, a human monoclonal antibody that neutralizes both soluble and membrane-bound B-cell activating factor. *J. Inflamm. Res.* 2014. 7. 121-31. doi:10.2147/JIR.S67751.
74. Genovese M.C., Bojin S., Biagini I.M. et al. Tabalumab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate and naïve to biologic therapy: a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2013. 65. 880-9. doi:10.1002/art.37820.
75. Schiff M., Combe B., Dimer T. et al. Efficacy and safety of tabalumab, an anti-BAFF monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled,

phase 3 study. *RMD Open*. 2015. 1. e000037. doi:10.1136/rmdopen-2014-000037.

76. Munafo A., Priestley A., Nestorov I., Visich J., Rogge M. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of atacicept in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007. 63. 647-56.

77. Stohl W., Chatham W., Weisman M., Furie R., Weinstein A., Mishra N. et al. and the LBRA01 Study Group. Belimumab (BmAb), a novel fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator (BLyS), selectively modulates B cell subpopulations and immunoglobulins in a heterogeneous rheumatoid arthritis population [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2005. 52 Suppl. S444.

78. van Vollenhoven R.F., Kinnman N., Vincent E., Wax S. and Bathon J. Atacicept in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Results of a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2011. Vol. 63, № 7. P. 1782-1792. doi: 10.1002/art.30372.

79. Korhonen R. and Moilanen E. Abatacept, a Novel CD80/86-CD28 T Cell Co-stimulation Modulator, in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Nordic Pharmacological Society. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2009. 104. 276-284. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00375.x.

80. Cavalli G. and Dinarello C.A. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front. Pharmacol.* 2018. 9. 1157. doi: 10.3389/fphar.2018.01157.

81. Dayer J.-M., Feige U., Edwards C.K., III, Burger D. Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001. 13. 170-6.

82. Eder C. Mechanisms of interleukin-1beta release. *Immunobiology*. 2009. 214. 543-553. doi:10.1016/i.imbio.2008.11.007.

83. Dhimolea E. Canakinumab. *MAbs* 2010. 2. 3-13. doi:10.4161/mabs.2.1.10328.

84. Kishimoto T. IL-6: from laboratory to bedside. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2005. 28 (3). 177-186.

85. Cosentyx (secukinumab) highlights of prescribing information. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2015. URL: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/cosentyx.pdf>.

86. Leonardi C., Matheson R., Zachariae C. et al. Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Chronic Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2012. 366. 1190-9. doi:10.1056/NEJMoa1109997.

87. Beck K.M., Koo J. Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis: up-to-date. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2019 Apr. 19 (4). 287-292. doi:10.1080/14712598.2019.1579794.

88. Pinter A., Wilsman-Theis D., Peitsch W.K., Mössner R. Interleukin-17 receptor A blockade with brodalumab in palmoplantar pustular psoriasis: Report on four cases. *J. Dermatol.* 2019 Feb. 20. doi:10.1111/1346-8138.14815.

89. Pavelka K., Chon Y., Newmark R., Lin S.L., Baumgarther S., Erondu. A study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of brodalumab in subjects with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *J. Rheumatol.* 2015 Jun. 42 (6). 912-9. doi: 10.3899/jrheum.141271.

Поступила 04.06.2019

Рецензована 16.06.2019

Принята в печать 22.06.2019 ■

Information about author

O. Melnyk, PhD, project manager, specialized medical center "Optina-pharm", Kyiv, Ukraine; e-mail: amelnik_@i.ua

Мельник О.О.

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

Імунобіологічні препарати в терапії ревматичних захворювань

Резюме. Ревматичні захворювання (РЗ) є одними з найпоширеніших хронічних захворювань опорно-рухової системи та сполучної тканини, що зустрічаються як у дорослих, так і в дітей. Причиною цих патологічних станів можуть бути зміни у функціонуванні імунної системи, запалення, інфекції та інші фактори. У деяких випадках вони призводять до інвалідності та значно впливають на якість і тривалість життя. Існують нефармакологічні і фармакологічні методи лікування РЗ. Перша лінія (нефармакологічна) лікування більшості РЗ полягає у зміні способу життя (фізичні вправи, правильне харчування, відмова від куріння). До фармакологічного стандартного лікування відносяться нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди, протиревматичні препарати, що пригнічують реакцію гострої фази, сприяють зниженню рівня аутоантитіл. На жаль, хоча НПЗП і допомагають контролювати симптоми РЗ, зменшуючи біль, набряк і запалення, проте не уповільнюють прогресування захворювання. Це відноситься і до глюкокортикоїдів, які є протизапальними гормонами, пов'язаними з кортизолом, стероїдом, що виробляється природним шляхом в організмі. Незважаючи на

свої переваги, глюкокортикоїди мають значні побічні ефекти, включаючи діабет, остеопороз, гіпертонію, катаракту і схильність до інфекцій. За останні роки отримані нові дані про патогенез ревматичних захворювань, що сприяло можливості створення інноваційних імунобіологічних препаратів. Розробка таких лікарських засобів зробила революцію в терапевтичному підході при хронічних ревматичних захворюваннях, особливо в пацієнтів, стійких до стандартного лікування. Механізм дії цих імунобіологічних препаратів заснований на цілеспрямованому інгібуванні специфічних або молекулярних мішеней, безпосередньо залучених у патогенез захворювань. До них відносяться блокатори фактора некрозу пухлини, антагоністи інтерлейкінів-1, -6, -17A, блокатори CD20, CD80/CD86, інгібітор Т-клітинної коstimуляції. Їх використання дозволяє поліпшити прогноз і досягти клінічної ремісії у значної кількості пацієнтів.

Ключові слова: ревматичні захворювання; імунобіологічні препарати; блокатори фактора некрозу пухлини; антагоністи інтерлейкінів-1, -6, -17A; блокатори CD20, CD80/CD86; інгібітор Т-клітинної коstimуляції; огляд

O.O. Melnyk

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

Immunobiological drugs in the treatment of rheumatic diseases

Abstract. Rheumatic diseases (RD) are among the most common chronic diseases of the musculoskeletal system and connective tissue which are found in both adults and children. The cause of these pathological conditions can be changes in the functioning of the immune system, inflammation, infections and other factors. In some cases, they lead to disability and have a significant impact on the quality of life and lifetime. There are non-pharmacological and pharmacological treatments for RD. The first line (non-pharmacological) treatment of most RDs consists in changing the lifestyle (exercises, correct diet, smoking cessation). Standard pharmacological treatment includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, anti-inflammatory drugs that suppress acute phase response, help reduce the level of autoantibodies. Unfortunately, although non-steroidal anti-inflammatory drugs help control RD symptoms reducing pain, swelling and inflammation, they do not slow down the disease progression. This also refers to glucocorticoids which are anti-inflammatory hormones associated with cortisol, a steroid produced naturally in the body. Despite their

advantages, glucocorticoids have significant side effects including diabetes, osteoporosis, hypertension, cataract and susceptibility to infections. In recent years, new data on the pathogenesis of rheumatic diseases has been obtained that has contributed to the possibility of creating innovative immunobiological drugs. The development of such drugs has revolutionized the therapeutic approach to chronic rheumatic diseases, especially in patients who are resistant to standard treatment. The mechanism of action of these immunobiological drugs is based on the inhibition of specific or molecular targets directly involved in the disease pathogenesis. They include tumor necrosis factor blockers, interleukin-1, -6, 17A receptor antagonists, CD20, CD80/CD86 blockers and T-cell costimulation blocker. Their use allows us to improve the prognosis and achieve clinical remission in a significant number of patients.

Keywords: rheumatic diseases; immunobiological drugs; tumor necrosis factor blockers; interleukin-1, -6, 17A receptor antagonists; CD20, CD80/CD86 blockers; T-cell costimulation blocker; review

Малик А.І., Зограб'ян Р.О.

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

Методи діагностики та елімінації анти-А/В антитіл при АВО-несумісній трансплантації нирки

Резюме. Аналіз світової літератури показав, що АВО-несумісна трансплантація нирки — ефективний метод лікування хворих із термінальною хронічною нирковою недостатністю. Однак така операція можлива лише за умови виконання декількох моментів. Такими є визначення титру анти-А/В антитіл у крові реципієнта та їх елімінація до моменту імплантації донорського органа. Антитіла системи АВО α і β є нормальними (природними) у людини. Вони належать до повних антитіл — аглютининів. Один із методів їх визначення — за допомогою реакції сольової аглютинації — не потребує спеціального обладнання та особливих фінансових витрат, однак є менш точним, термін проведення — від 4 до 6 годин. Інший метод — мікротипуюча гелева технологія — є більш точним, однак потребує фінансових витрат і менше часу для визначення, та результати можуть зберігатися тривалий час. Для елімінації анти-А/В антитіл застосовується декілька методів. Плазмаферез: перевагами є те, що крім анти-А/В антитіл у потенційного реципієнта видаляються також інші донор-специфічні антитіла, наприклад анти-НЛА, і знижується в крові вміст білків системи комплементу, які беруть участь в ушкодженні трансплантата. Недолік у тому, що видалену плазму потрібно замінювати, а це можливо тільки плазмою донорів четвертої (АВ) групи крові та альбуміном, але при цьому можливі алергічні реакції, інфекційні ускладнення та порушення згортання крові. На відміну від плазмаобміну метод каскадного плазмаферезу дозволяє селективно видаляти тільки ту частину плазми пацієнта, що містить імуноглобуліни. Він потребує меншого об'єму заміщення донорською плазмою та альбуміном. Проте ризики цього методу порівняно з плазмаферезом зберігаються, але меншою мірою. Метод специфічної анти-А/В імуноадсорбції виконується за допомогою спеціальних сорбційних колонок. До переваг методу видалення циркулюючих протигрупових антитіл слід зарахувати високу ефективність, відсутність потреби в компенсації втрат білка свіжозамороженою плазмою або альбуміном. Однак цей метод потребує спеціального дорогого обладнання і не видаляє з крові реципієнта анти-НЛА антитіла, якщо такі наявні.

Ключові слова: термінальна ниркова недостатність; АВО-несумісна трансплантація нирки; мікротипуюча гелева технологія; метод сольової аглютинації; плазмаферез; каскадний плазмаферез; імуноадсорбція; огляд

Вступ

Трансплантація АВО-несумісного органа може привести до опосередкованого анти-А/В антитілами надгострого або гострого відторгнення. Важливим фактором виживання трансплантата за таких умов стає ефективне видалення цих антитіл (особливо IgG) з кровообігу реципієнта [1, 2]. Точне визначення титру групових антитіл системи АВО у реципієнта дозволяє

підібрати схему його підготовки до АВО-несумісної трансплантації [3–6].

Антитіла системи АВО α і β є нормальними (природними) у людини. Вони належать до повних антитіл — аглютининів, які добре реагують у сольовому середовищі. Існує метод, рекомендований наказом МОЗ України № 164 від 05.07.1999 р., визначення повних імунних антитіл системи АВО за допомогою реакції со-

льової аглютинації. Для дослідження використовують сироватку реципієнта (не менше 1 мл), яку розводять 0,9% розчином NaCl відповідно (1 : 4; 1 : 8; 1 : 16 і т.д. до 1 : 8000), і 3% стандартні еритроцити (A і B). Після 60 хвилин інкубації оцінюють результати (візуально чи під мікроскопом) за найбільшим розведенням сироватки, в якій є аглютинація стандартних еритроцитів. Цей метод не потребує дорогого обладнання, але схильний до суб'єктивних коливань, і на нього витрачається багато часу. Результати методу залежать від правильного забору матеріалу і дотримання максимальної точності при розведенні сироватки реципієнта [7–9].

Також існує мікротипуюча гелева технологія, в якій використовується комбінація методів аглютинації та гель-фільтрації. Реакції проводять у пластикових діагностичних картках «ID-гелева система», колонки яких містять спеціальний гель, в який додають еритроцити і розведenu сироватку реципієнта. Для визначення титру природних антитіл використовують 200–400 мкл сироватки крові. Готують її розведення. Потім у кожену колонку нейтральної гелевої картки додають 50 мкл 0,8% стандартних еритроцитів і 25 мкл одного з розведень сироватки. Інкують 20–25 хвилин при $t = 21\text{--}23^\circ$ і далі центрифугують. Визначають титр досліджуваних антитіл по граничному розведенню, при якому виявляється аглютинація в товщі колонки гелевої карти [4, 5]. Цей метод точніший за попередній, для дослідження використовується менше часу і менше сироватки, він є більш наочним, а результати можуть зберігатися тривалий час для порівняння з результатами подальших досліджень, що не є можливим у методиці визначення титру антитіл в сольовому розчині [3]. До недоліків методу можна віднести його більшу вартість.

Є й інші методи визначення титру анти-А/В антитіл: за допомогою протокової цитометрії, ферментного імуноаналізу тощо, але вони більш складні та дорогі.

Основні методи елімінації анти-А/В антитіл

Після точного визначення титру групових антитіл наступним кроком є передопераційне видалення анти-А/В антитіл до безпечного рівня і підтримка цього рівня протягом, принаймні, раннього післяопераційного періоду. Для вирішення цього завдання застосовується низка методів терапевтичного аферезу.

На сьогодні плазмаферез використовує більшість центрів для видалення анти-А/В антитіл при проведенні АВ0-несумісних трансплантацій. Процедура передбачає поділ крові реципієнта на клітинні елементи, що повертаються реципієнту, і плазму, яка видаляється. Заміщення вилученої плазми можна проводити свіжозамороженою плазмою (СЗП), що не містить антитіл, які потрібно видалити. Зазвичай використовується плазма донорів з АВ (IV) групою крові, залежно від комбінації груп крові донора і реципієнта можливо використовувати плазму, відмінну від АВ (IV) групи крові. Можуть бути використані колоїдні розчини, наприклад розчин людського альбуміну, і кристалоїдні розчини, як-от фізіологічний розчин.

Перевагами плазмаферезу є те, що крім анти-А/В антитіл у потенційного реципієнта видаляються інші донор-специфічні антитіла, наприклад анти-HLA, і знижується в крові вміст білків системи комплементу, які беруть участь в ушкодженні трансплантату. Це особливо важливо при трансплантації нирки сенситизованим реципієнтам [10, 11]. Але є і недоліки методу. У зв'язку з тим, що при проведенні плазмаферезу видаляються не тільки анти-А/В антитіла, а й інші білкові молекули, що містяться в плазмі, завдання адекватного поповнення цих втрат стоїть особливо гостро. При використанні донорської СЗП можливі алергічні реакції аж до анафілаксії, крім того, є хоч і не високий, але цілком реальний ризик передачі інфекцій. Спроби відмови або мінімізації використання СЗП можуть нести в собі ризик кровотеч або тромбозів, тому що не відбувається адекватного поповнення факторів згортання крові. Крім того, при проведенні будь-яких екстракорпоральних процедур спостерігається зниження числа тромбоцитів, що є ще одним фактором ризику розвитку кровотечі [12–14]. Проте вважається, що плазмообмін до, під час та після хірургічних втручань є ефективною і безпечною процедурою [15, 16].

Для вирішення проблем і зниження ризиків, пов'язаних із проведенням плазмаферезу, в Японії був розроблений метод видалення імуноглобулінів, який отримав назву «каскадний плазмаферез», або double-filtration plasmapheresis (DFPP) [17, 18]. Цей метод дозволяє селективно видаляти тільки ту частину плазми пацієнта, що містить імуноглобуліни. Через те, що плазмові фактори згортання крові, а також молекули альбуміну мають більшу порівняно з імуноглобулінами молекулярну масу, процедура не супроводжується значною їх втратою, отже, обсяг СЗП і альбуміну, необхідний для заміщення, значно менше, ніж при плазмаферезі. У зв'язку з цим може оброблятися істотно більший обсяг плазми — до 10 літрів за один сеанс [19]. З технічного боку, внаслідок того, що проведення каскадного плазмаферезу важче порівняно зі звичайним плазмаферезом, потрібна установка додаткового фільтру і використання додаткових магістралей. Деякі автори відзначають, що при проведенні кількох сеансів каскадного плазмаферезу протягом невеликого проміжку часу у пацієнтів спостерігалось значиме зниження концентрації фактора XIII і фібрिनотену, що може зажадати інфузії СЗП або криопреципітату [20, 21].

Higgins і співавт. вважають основною перешкодою до збільшення обсягу плазми, оброблюваної протягом однієї процедури, розвиток у пацієнтів гемодинамічних порушень [19]. Причиною таких порушень, перш за все, є втрати альбуміну і внаслідок цього порушення транспорту води в організмі пацієнта [8, 9].

Імуноадсорбція з протеїном А (А-ІА) і Іg-імуноадсорбція (Іg-ІА) — методи терапевтичного аферезу, призначені для селективного видалення з плазми пацієнта імуноглобулінів. Процедура видалення імуноглобулінів полягає в пропущенні плазми пацієнта

через спеціальний фільтр, або, як прийнято говорити, сорбційну колонку. Сорбційна колонка являє собою матрикс (наприклад, сефароза, скляні або силіконові кульки), на якому розташовані молекули, здатні зв'язувати імуноглобуліни.

У колонці для А-ІА на матриксі іммобілізований протеїн А — білок виділяється з клітинної стінки *Staphylococcus aureus*. При проходженні плазми пацієнта через колонку Fc-фрагмент IgG ковалентно зв'язується з протеїном А, таким чином з плазми видаляються імуноглобуліни класу G. При цьому найбільш ефективно видаляються підкласи IgG1, IgG2 і IgG4. Плазма, очищена від імуноглобулінів, повертається пацієнту. При проходженні через колонку для А-ІА одного об'єму циркулюючої плазми видаляється близько 90 % імуноглобулінів класу G і приблизно 55 % імуноглобулінів класів M і A. При цьому не спостерігається значного зниження рівня фібрिनогену [22, 23]. Колонка для Ig-імуноадсорбції на своєму матриксі містить поліклональні антитіла до імуноглобуліну людини. Механізм і ефективність елімінації імуноглобулінів такі самі, як і при проведенні А-ІА [10, 24, 27].

А-ІА і Ig-ІА мають усі переваги каскадного плазмаферезу, при цьому втрати факторів згортання практично зведені до нуля. Потреби в заміщенні втрат білка, зазвичай, не виникає, навіть у тому разі, якщо проводяться кілька сеансів протягом короткого проміжку часу. Однак порівняно з плазмаферезом і каскадним плазмаферезом дані методики мають обмежену здатність видаляти імуноглобуліни класів M і IgG3. На сьогодні не цілком ясна роль імуноглобулінів даних класів у розвитку антитіло-опосередкованого відторгнення при АВ0-несумісній трансплантації нирки [24, 25]. Однак 2007 року Tuden і співавт. повідомили про результати кількох АВ0-несумісній трансплантацій нирки з використанням А-ІА для передопераційної підготовки. В одного пацієнта з трьох у післяопераційному періоді розвинулося гостре антитіло-опосередковане відторгнення, яке автори пов'язують з недостатньою ефективністю процедур А-ІА в передопераційному періоді [26].

Використання методів напівселективної імуноадсорбції пов'язане з додатковими витратами на придбання колонок і витратних матеріалів. За оцінками Tuden і співавт. [26] і Schwenger і співавт. [27], ці витрати становлять 10 000–12 000 доларів США на одного пацієнта при порівнянні з плазмаферезом.

Перші повідомлення про експериментальне застосування антиген-специфічної імуноадсорбції з'явилися в 1970-х роках [28, 29]. 1979 р. Terman і співавт. повідомили про успішне лікування пацієнта з системним червоним вовчаком за допомогою специфічної імуноадсорбції антитіл до ДНК [30]. Трохи пізніше Bensinger і співавт. опублікували результати першого дослідження застосування імуноадсорбції для видалення анти-А/В антитіл для підготовки пацієнтів до АВ0-несумісної трансплантації кісткового мозку. Імуносорбентами були синтетичні А або В антиге-

ни, іммобілізовані на кремнієвому матриксі [31]. Ця система реалізовувалася під назвою Synsoorb/Biosorb і активно застосовувалася в усьому світі для проведення несумісних щодо групи крові трансплантацій [1, 27, 32, 33]. Однак на початку 1990-х років через часті побічні ефекти (тромбоцитопенія, алергічні реакції, утруднення дихання, болі в грудях і спині, шлунково-кишкові кровотечі та навіть раптові смерті) [18, 33] виробництво цих імуносорбційних колонок було зупинено.

2001 р. стала доступною для клінічного використання нова система антиген-специфічної імуноадсорбції анти-А/В антитіл (Glycosorb АВ0, Glycohex Transplantation АВ, Lund, Швеція). Імуносорбційна колонка являє собою іммобілізовані на сефарозному матриксі термінальні трисахариди антигену А або В [34]. Перша АВ0-несумісна трансплантація з використанням системи Glycosorb була виконана у вересні 2001 року в Karolinska University Hospital (Стокгольм, Швеція) [35].

До переваг цього методу видалення циркулюючих антигрупових антитіл слід зарахувати високу ефективність, відсутність потреби в компенсації втрат білка свіжозамороженою плазмою або альбуміном. Слід відзначити, що висока вартість і неможливість повторного використання імуносорбційної колонки істотно обмежують застосування даної технології. У зв'язку з цим останніми роками дослідження спрямовані на створення колонок багаторазового застосування. Такі колонки 2011 р. почала випускати науково-виробнича фірма «Покард» (Москва, Росія) під назвою «АВ0 Адсопак». Після проведення процедури сорбційна здатність колонки відновлюється регенеруючими розчинами 1 та 2, після чого консервується та може зберігатися при 4 °С до наступного використання. Ефективність та безпечність виробу були доведені стійким зниженням титру анти-А/В антитіл та відсутністю серйозних ускладнень у багатьох спостереженнях [15].

Ще один спосіб зменшення витрат на елімінацію анти-А/В антитіл — зменшення кількості процедур внаслідок пролонгації сеансів імуносорбції до 8 годин та збільшення об'єму обробленої плазми до 18 літрів, поєднання імуносорбції з гемодіалізом (Lionel Rostang).

Висновки

Таким чином, елімінація анти-А/В антитіл є важливим компонентом підготовки реципієнта до АВ0-несумісної трансплантації. Запропоновано декілька методів досягнення цієї мети, кожен з них має переваги та недоліки. Подальші дослідження допоможуть розробити алгоритм вибору такого підходу, який дозволить досягти оптимального результату при мінімальних витратах.

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

Список літератури

1. Sugiyama K., Hyodo Y., Aikawa A. Evaluation of blood group antibodies in ABO-incompatible livingdonor kidney transplantation. *Int. J. of Urol.* 2015. 10. Vol. 22. P. 931-936.
2. Schwenger V., Morath C. Immunoadsorption in nephrology and kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. 8. Vol. 25. P. 2407-13.
3. Визначення груп крові за системою АВО, резус та імунних антитіл. Інструкція МОЗУ, Київського НДІ гематології та трансфузіології, Львівського НДІ патології крові та трансфузійної медицини. Київ. 1999. С. 1-47.
4. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Лабораторна імунологія. Київ. 2004. С. 64-66.
5. Цирюльникова О.М., Готьє С.В., Порунова А.К. Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова МЗРФ. Патент RU 2526820.
6. Матвеева М.А., Минеева Н.В., Климова К.Л., Волкова О.А. Гематология и трансфузиология. 1989. № 10.
7. Park E.S., Jo K.I., Shin J.W. [et al.] Comparison of Total and IgG ABO Antibody Titers in Healthy Individuals by Using Tube and Column Agglutination Techniques. *Ann. Lab. Med.* 2014. 3. Vol. 34. P. 223-229.
8. Wahrman M., Schiemann M., Marinova L. [et al.] Anti-A/B antibody depletion by semiselective versus ABO blood group-specific immunoadsorption. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 5. Vol. 27. P. 2122-9.
9. Muramatsu M., Gonzalez Y.D., Cacciola R. [et al.] ABO Incompatible Renal Transplants: Good or Bad? *World J. Transplant.* 2014. 1. Vol. 4. P. 18-29.
10. Pierson R.N., 3rd, Loyd J.E., Goodwin A. [et al.] Successful management of an ABO-mismatched lung allograft using antigen-specific immunoadsorption, complement inhibition, and immunomodulatory therapy. *Transplantation.* 2002. 1. Vol. 74. P. 79-84.
11. Rabitsch W., Knobl P., Greinix H. [et al.] Removal of persisting isohaemagglutinins with Ig-Therasorb immunoadsorption after major ABO-incompatible non-myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. 11. Vol. 18. P. 2405-8.
12. Chirnside A., Urbaniak S.J., Prowse C.V. [et al.] Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. *Br. J. Haematol.* 1981. 4. Vol. 48. P. 627-34.
13. Dorn R.E., Kennedy M.S., Jones L.L. [et al.] Hemostatic imbalances produced by plasma exchange. *Transfusion.* 1984. 4. Vol. 24. P. 336-9.
14. Huestis D.W. Risks and safety practices in hemapheresis procedures. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989. 3. Vol. 113. P. 273-8.
15. Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Пулькова Н.В. и соавт. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. 4. Т. 13. С. 6-18.
16. Kanellopoulou T., Kostelidou T. Literature review of apheresis procedures performed perioperatively in cardiac surgery for ASFA category indications. *J. Clin. Apher.* 2018. doi: 10.1002/jca.21676. [Epub ahead of print].
17. Agishi T., Kaneko I., Hasuo Y. [et al.] Double filtration plasmapheresis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1980. Vol. 26. P. 406-11.
18. Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation: why do kidney grafts survive? *Transplant. Proc.* 2004. 2 Suppl. Vol. 36. P. 193S-196S.
19. Higgins R., Lowe D., Hathaway M. [et al.] Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation. *Ther. Apher. Dial.* 2010. 4. Vol. 14. P. 392-9.
20. Hanafusa N., Kondo Y., Suzuki M. [et al.] Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII Activity. *Ther. Apher. Dial.* 2007. 3. Vol. 11. P. 165-70.
21. Lin S.M., Yeh J.H., Lee C.C. [et al.] Clearance of fibrinogen and von Willebrand factor in serial double-filtration plasmapheresis. *J. Clin. Apher.* 2003. 2. Vol. 18. P. 67-70.
22. Belak M., Borberg H., Jimenez C. [et al.] Technical and clinical experience with protein A immunoadsorption columns. *Transfus. Sci.* 1994. 4. Vol. 15. P. 419-22.
23. Belak M., Widder R.A., Brunner R. [et al.] Immunoadsorption with protein A sepharose or silica. *Lancet.* 1994. 8900. Vol. 343. P. 792-3.
24. Tyden G., Kumlien G., Efvergren M. Present techniques for antibody removal. *Transplantation.* 2007. 12 Suppl. Vol. 84. P. S27-9.
25. Tyden G., Kumlien G., Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation.* 2003. 4. Vol. 76. P. 730-1.
26. Terman D.S., Petty D., Harbeck R. [et al.] Specific removal of DNA antibodies in vivo by extracorporeal circulation over DNA immunobilized in collodion charcoal. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1977. 1. Vol. 8. P. 90-6.
27. Rydberg L., Nyberg G., Attman P. O. [et al.] Characterization of the anti-A antibody binding in an ABO-incompatible living donor renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994. 8. Vol. 9. P. 1162-5.
28. Tanabe K., Tokumoto T., Ishida H. [et al.] Excellent outcome of ABO-incompatible living kidney transplantation under pretransplantation immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid. *Transplant. Proc.* 2004. 7. Vol. 36. P. 2175-7.
29. Terman D.S., Buffaloe G., Mattioli C. [et al.] Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1979. 8147. Vol. 2. P. 824-7.
30. Tanabe K. Double-filtration plasmapheresis. *Transplantation.* 2007. 12 Suppl. Vol. 84. P. S30-2.
31. Bensinger W.I., Baker D.A., Buckner C.D. [et al.] Immuno-adsorption for removal of A and B blood-group antibodies. *N. Engl. J. Med.* 1981. 3. Vol. 304. P. 160-2.
32. Alexandre G.P., Squifflet J.P., De Bruyere M. [et al.] Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant. Proc.* 1987. 6. Vol. 19. P. 4538-42.
33. Bannett A.D., McAlack R.F., Raja R. [et al.] Experiences with known ABO-mismatched renal transplants. *Transplant. Proc.* 1987. 6. Vol. 19. P. 4543-6.
34. Kumlien G., Ullstrom L., Losvall A. [et al.] Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion.* 2006. 9. Vol. 46. P. 1568-75.
35. Terman D.S., Tavel T., Petty D. [et al.] Specific removal of antibody by extracorporeal circulation over antigen immobilized in collodion-charcoal. *Clin. Exp. Immunol.* 1977. 1. Vol. 28. P. 180-8.

Отримано 12.06.2019

Рецензовано 20.06.2019

Прийнято до друку 25.06.2019 ■

Information about authors

R.O. Zohrabyan, MD, Head of the Kidney Transplantation and Dialysis Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com

A.I. Malik, Doctor, Kidney Transplantation Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Heroyv Sevastopolya st., 30, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: andrimalyk@gmail.com

Малик А.И., Зограбян Р.О.

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

Методы диагностики и элиминации анти-А/В антител при АВ0 несовместимой трансплантации почки

Резюме. Анализ мировой литературы показывает, что АВ0-несовместимая трансплантация почки является эффективным методом лечения больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Однако такая операция возможна только при соблюдении ряда условий: определении титра анти-А/В антител в крови реципиента и их элиминации до момента имплантации донорского органа. Антитела системы АВ0 α и β являются нормальными (естественными) для человека. Они относятся к полным антителам — агглютинином. Один из методов их определения — с помощью реакции солевой агглютинации. Он не требует особых финансовых затрат, менее точен и на его выполнение потребуется от 4 до 6 часов. Другой метод — микротипирующая гелевая технология — более точен, однако требует финансовых затрат, меньше времени для определения, и результаты теста могут сохраняться длительное время. Для элиминации анти-А/В антител применяется несколько методов. Плазмаферез: преимуществом является то, что кроме анти-А/В антител у потенциального реципиента удаляются также другие донор-специфические антитела, например анти-HLA, и снижается в крови содержание белков системы комплемента, участвующих в повреждении трансплантата. Недостаток плазмафереза

в том, что удаленную плазму необходимо замещать, а это возможно только плазмой доноров четвертой (АВ) группы крови и альбумином, но при этом возможны аллергические реакции, инфекционные осложнения и нарушения свертывания крови. В отличие от плазмообмена метод каскадного плазмафереза позволяет селективно удалять только ту часть плазмы пациента, которая содержит иммуноглобулины. Данный метод требует меньшего объема замещения донорской плазмой и альбумином. Однако риски его по сравнению с плазмаферезом остаются, хотя и в меньшей степени. Метод специфической анти-А/В иммуноадсорбции реализуется с помощью специальных сорбционных колонок. К преимуществам этого метода удаления циркулирующих противогрупповых антител следует отнести высокую эффективность, отсутствие необходимости в компенсации потерь белка свежемороженой плазмой или альбумином. Однако метод требует специализированного дорогостоящего оборудования и не удаляет из крови реципиента анти-HLA-антитела, если таковые имеются.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность; АВ0-несовместимая трансплантация почки; микротипирующая гелевая технология; метод солевой агглютинации; плазмаферез; каскадный плазмаферез; иммуноадсорбция; обзор

A.I. Malik, R.O. Zohrabian

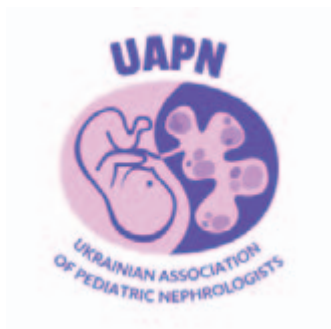
State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Methods of diagnosis and elimination of anti-A/B antibodies in AB0-incompatible kidney transplantation

Abstract. Analysis of the world literature shows that AB0-incompatible kidney transplantation is an effective method of treating patients with end-stage renal failure. However, such treatment is possible only under certain conditions. They are: determination of anti-A/B antibodies titer in the recipient's blood and their elimination before the implantation of donor organ. Antibodies of the AB0 system — α and β are normal (natural) for humans. They belong to full antibodies — agglutinins. One of the methods for their determination is using the salt agglutination reaction. It does not require any special financial expenses, it is less accurate and takes from 4 to 6 hours to complete. Another method is microgel technology: it is more expensive, but more accurate, its performance takes less time and the test results can be saved for a long time. Several methods are used to eliminate anti-A/B antibodies. Plasmapheresis: the advantages are that, in addition to anti-A/B antibodies, other donor-specific antibodies, such as anti-HLA, are also removed in a potential recipient, and the content of the complement system proteins involved in damage to the graft is reduced in the blood. The disadvantage is that the removed plasma should

be replaced, and that is possible only with donor plasma of the fourth (AB) blood group and albumin, which may cause allergic reactions, infectious complications and blood clotting disorders. Unlike plasma exchange, the method of cascade plasmapheresis allows selectively remove only the part of patient's plasma that contains immunoglobulins. It requires less replacement volumes of donor plasma and albumin. However, the risks of this method compared to plasmapheresis remain, although to a lesser extent. The method of specific anti-A/B immunoadsorption is used with special sorbent columns. The advantages of this method of removing circulating anti-blood group antibodies are high efficiency, no need to replace the lost protein with fresh frozen plasma or albumin. However, this method requires specialized expensive equipment and does not remove anti-HLA antibodies, if any, from the recipient's blood.

Keywords: end-stage renal failure; AB0-incompatible kidney transplantation; microgel technology; salt agglutination method; plasmapheresis; cascade plasmapheresis; immunoadsorption; review



COURSE PROGRAM

Annual 13th REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy) CME Course

VASCULITIS: ONSET, MANAGEMENT, FOLLOW-UP

13 September 2019 (Day 1)

Location: Shupyk National Medical Academy, Irpen Conference Hall Grand Admiral Resort and SPA

9:30. Opening Ceremony

Lyubomir A. Piryg, MD, Prof., Academician of NMAS (Kyiv, Ukraine)

10:00–12:00. Block 1. Systemic lupus erythematosus: lupus nephritis

Moderator: S. Kushnirenko, Vice-President of UAPN, MD, PhD, Ass. Prof. (Ukraine)

10:00–10:45. Lupus nephritis in children

Oleksiy M. Tsygin, MD, Prof., Head of the Child Nephrology Center “Science Center Health Children” of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation), IPNA member

10:45–11:15. Lupus nephritis in children from adolescent to adult

Dmytro Ivanov, UAPN President, MD, Prof., Head of Nephrology and RRT Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine), IPNA member

11:15–11:30. Pathomorphology links with modern immunosuppression

Olena O. Dyadyk, MD, Prof., Head of Pathologic and Topographic Anatomy Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine), IPNA member

11:30–11:45. Kuryata O.V., Lysunets T.K., Semenov V. What could be obtained from regional registers: kidneys involvement in systemic scleroderma and Sjogren's disease (Dnipro, Ukraine)

11:45–12:00. Teaching points. Discussion

12:00–12:30. Coffee break

12:30–14:30. Block 2. ANCA vasculitis in children

Moderator Dmytro Ivanov, MD, Prof. (Kyiv, Ukraine), IPNA member

12:30–13:15. ANCA vasculitis in children

Oleksiy M. Tsygin, MD, Professor, Head of the Child Nephrology Center "Scientific Center of Children Health" of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation), IPNA member

13:15–13:45. ANCA vasculitis from adolescents to adult

Andrei M. Gnyloribov, MD, Prof., Clinic of Modern Rheumatology (Kyiv, Ukraine)

13:45–14:00. Pathomorphology of ANCA vasculitis links with modern immunosuppression

Olena O. Dyadyk, MD, Prof., Head of Pathologic and Topographic Anatomy Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine), IPNA member

14:00–14:30. Immunobiological treatment in systemic necrotizing vasculitis

Oleg B. Yaremenko, MD, Prof., Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

14:30–15:00. Coffee break

15:00–15:40. Goodpasture syndrome: professional discussion

Goodpasture syndrome in children

Stella V. Kushirenko, MD, PhD, Ass. Prof., Dean at Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine)

Goodpasture syndrome in adolescents

Oleg B. Yaremenko, MD, Prof., Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

Goodpasture syndrome: follow-up

Iryna Yu. Golovach, "Feofaniya", Head of the rheumatology center, clinical hospital State Management of Affairs (Kyiv, Ukraine)

15:40–16:00. IgA nephropathy: review of over 500 cases

Yurii V. Odinetc, MD, Prof., Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv, Ukraine)

16:00–16:20. Cutaneous vasculitis and Henoch–Schönlein purpura in children and adolescents

Semen X. Ter-Vartanyan, MD, Ass. Prof. Clinic of modern rheumatology (Kiev)

16:20–16:35. Ankylosing spondylitis, Psoriasis and kidney involvement

Tetiana B. Bevzenko, MD, Ass. Prof. Nephrology and RRT Dep., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine)

16:35–16:50. Sarcoidosis with renal involvement

Svetlana O. Rotova, MD, Ass. Prof. Nephrology and RRT Dep., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine)

16:50–17:00. Rare clinical observation of kidney disease in a 17-year-old patient with idiopathic thrombocytopenic purpura

Tetiana V. Budnik, MD, PhD, Ass. Prof. Nephrology and RRT Dep., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine)

17.00. Discussion, comments

14 September 2019 (Day 2)

Location: Prof. Ivanov, Nephrology clinic (Kiev, L. Tolstoy sq. Metro Station). Indoor practice

9:30–11:30. Block 1. What's new in vasculitis?

Moderator Oleksiy M. Tsygin, MD, Professor

9:30–10:15. Vasculitis trials review to pediatric clinical practice

Tetiana B. Bevzenko, MD, Ass. Prof., Nephrology and RRT Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine)

10:15–11:00. Proteomical, genetical and pathomorphological diagnostic in vasculitis

Olena O. Dyadyk, MD, Prof., Head of Pathologic and Topographic Anatomy Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine), IPNA member; Mariia Ivanova, MD, PhD, Milano Bicocca University (Milan, Italy)

11:00–11:30. Clinical application of trials data and modern diagnostic in pediatric age

Stella V. Kushirenko, MD, PhD, Ass. Prof., Dean at Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine)

11:30–12:00. Coffee break

12:00–16:30. Block 2.

Handy tips

Dmytro Ivanov

— Alternative therapy in Urinary Tract Infections (new approach)

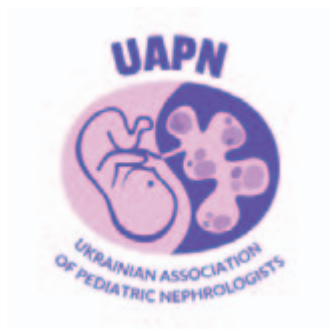
— Genetic diseases

— KIN

— Highlights in hypertension treatment

— CME

FINAL COMMENTS ■



ПРОГРАМА КУРСУ

Щорічний 13-й курс післядипломної освіти REENA™
(Східноєвропейська ниркова академія)

**ВАСКУЛІТИ У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ: РОЗВИТОК,
ПЕРЕБІГ, ЛІКУВАННЯ, СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Усі зірки ревматології України сьогодні з нами!

13 вересня 2019 року (перший день)

Місце проведення: конференц-зал Grand Admiral Resort & SPA (вул. Варшавська, 116, Ірпінь, Київська обл., Україна)

09:30. Урочиста церемонія відкриття

Офіційний представник адміністрації НМАПО імені П.Л. Шупика — академік НАМН Любомир Антонович Пиріг (Київ, Україна)

АКСЕМЕДІН для лікарів

АФ «СТАТУС». Руслан Совершенний. Інформована згода та збір даних про пацієнтів

10:00–12:00. Блок 1. Системний червоний вовчак: вовчаковий нефрит

Модератор: Стелла Вікторівна Кушніренко, віце-президент УАДН, к.м.н., доцент кафедри нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика (Київ, Україна)

10:00–10:45. Вовчаковий нефрит у дітей

Олексій Миколайович Цигін, д.м.н., професор, завідувач дитячого нефрологічного центру «Науковий центр здоров'я дітей» Російської академії медичних наук (Москва, Російська Федерація), член IPNA

10:45–11:15. Вовчаковий нефрит у дітей: від підлітка до дорослого

Дмитро Дмитрович Іванов, президент УАДН, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та НЗТ Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна), член IPNA

11:15–11:30. Патоморфологія та її зв'язок із сучасною імуносупресією

Олена Олександрівна Дядик, д.м.н., професор, завідувач кафедри патологічної та топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна)

11:30–11:45. Що можна отримати з регіональних реєстрів: ураження нирок при системній склеродермії та хворобі Шегрена

Олександр Вікторович Курята, д.м.н., професор, зав. кафедри внутрішньої медицини № 2 ДМА МОЗ України (Дніпро, Україна), від колективу авторів: Курята О.В., Лисунець Т.К., Семенов В.

11:45–12:00. Обговорення**12:00–12:30. Перерва****12:30–14:30. Блок 2. ANCA-васкуліт**

Модератор: Дмитро Іванов, д.м.н., професор (Київ, Україна), член IPNA

12:30–13:15. ANCA-васкуліт у дітей

Олексій Миколайович Цигін, д.м.н., професор, завідувач дитячого нефрологічного центру «Науковий центр здоров'я дітей» Російської академії медичних наук (Москва, Російська Федерація), член IPNA

13:15–13:45. ANCA-васкуліт: від підлітків до дорослих

Андрій Михайлович Гнилорібов, д.м.н., професор, клініка сучасної ревматології (Київ, Україна)

13:45–14:00. Патоморфологія ANCA-васкуліту та сучасна імуносупресія

Олена Олександрівна Дядик, д.м.н., професор, завідувач кафедри патологічної та топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна)

14:00–14:30. Імунобіологічне лікування при системному некротичному васкуліті

Олег Борисович Яременко, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київ, Україна)

14:30–15:00. Перерва**15:00–17:00. Блок 3. Інші васкуліти**

Модератор: Олена Олександрівна Дядик, д.м.н., завідувач кафедри патологічної та топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна)

15:00–15:40. Синдром Гудпасчера (обмін думками)**Синдром Гудпасчера у дітей**

Стелла Вікторівна Кушніренко, к.м.н., доцент, декан терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна)

Синдром Гудпасчера у підлітків і дорослих

Олег Борисович Яременко, д.м.н., проф., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київ, Україна)

Синдром Гудпасчера: тривале спостереження

Ірина Юріївна Головач, д.м.н., проф., керівник Центру ревматології, клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами (Київ, Україна)

15:40–16:00. IgA-нефропатія: огляд понад 500 випадків

Юрій Васильович Одинець, д.м.н., проф., Харківська медична академія післядипломної освіти (Харків, Україна)

16:00–16:20. Геморагічний васкуліт та пурпура Геноха – Шенлейна

Семен Христофорович Тер-Вартанян, д.м.н., доцент, Клініка сучасної ревматології (Київ, Україна)

16:20–16:35. Анкілозуючий спондиліт, псоріаз та ураження нирок

Тетяна Борисівна Бевзенко, д.м.н., доцент кафедри нефрології та НЗТ Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна)

16:35–16:50. Саркоїдоз із ураженням нирок

Світлана Олександрівна Ротова, к.м.н., доцент кафедри нефрології та НЗТ Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна)

16:45–17:00. Рідкісне клінічне спостереження за захворюванням нирок у 17-річного пацієнта з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою

Тетяна Володимирівна Будник, к.м.н., доц. кафедри нефрології та НЗТ Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна)

17:00. Обговорення, коментарі

14 вересня 2019 року (другий день)

Місце проведення: Нефрологічна клініка проф. Д. Іванова (м. Київ, метро «Площа Льва Толстого», вул. В. Васильківська, 29Б, у дворі)

09:30–11:30. Блок 1. Що нового у васкуліті?

Модератор: Олексій Миколайович Цигін, д.м.н., професор, завідувач дитячого нефрологічного центру «Науковий центр здоров'я дітей» Російської академії медичних наук (Москва, Російська Федерація), член IPNA

09:00–10:15. Огляд РКД з васкулітів

Тетяна Борисівна Бевзенко, д.м.н., доцент кафедри нефрології та НЗТ, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (Київ, Україна)

10:15–11:00. Протеомічна, генетична та патоморфологічна діагностика при васкуліті

Олена Олександрівна Дядик, д.м.н., професор, завідувач кафедри патологічної та топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна), член УАДН, Марія Іванова, д.м.н., кандидат університету Мілано-Біокка (Мілан, Італія)

11:00–11:30. Клінічне застосування даних РКД і сучасна діагностика у дитячому віці

Стелла Вікторівна Кушніренко, к.м.н., доцент, декан терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна)

11:30–12:00. Перерва

12:00–16:30. Блок 2. Корисні практичні поради

Дмитро Іванов

- Альтернативна терапія при інфекціях сечових шляхів (новий підхід)
- Генетичні захворювання
- Гостре ураження нирок
- Основні моменти в лікуванні гіпертензії
- СМЕ

ЗАКЛЮЧНІ КОМЕНТАРІ ■

Пам'ятка пацієнту

Ревматологічні захворювання і нирки: на що звернути увагу

Ревматологічні захворювання призводять до хронічних страждань та інвалідизації людей. Проте головною причиною скорочення життя пацієнтів є кардіоваскулярні причини та ниркова недостатність. Для раннього виявлення підвищеного серцево-судинного ризику та ураження нирок із метою профілактики та своєчасного лікування рекомендовано щонайменше раз на рік проводити 3 нефрологічних і одне загальне дослідження (3 + 1):

— Аналіз крові на креатинін для (самостійного) визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) за допомогою додатка yourGFR (доступний на Google play). При рШКФ ≤ 60 мл/хв/м² показана негайна консультація нефролога, при рШКФ > 60 мл/хв/м² — проведення аналізу щорічно.

— Аналіз крові на сечовину та сечову кислоту. При рівні сечовини понад 8 ммоль/л або сечової кислоти

понад 420 мкмоль/л слід звернути увагу ревматолога на це значення або ж необхідна консультація нефролога, при менших значеннях — проведення аналізу щорічно.

— Аналіз сечі на альбумінурію або співвідношення альбумін/креатинін (САК) разової (ранкової) порції сечі. При рівні альбумінурії ≥ 30 мг/г або САК ≥ 3 мг/ммоль показана консультація нефролога, при менших значеннях — проведення аналізу щорічно.

— Вимірювання артеріального тиску щотижня. При значеннях $\geq 130/80$ мм рт.ст. понад 3 останніх місяці показана консультація нефролога або кардіолога.

Корекція виявлених порушень базується на призначенні препарату з групи блокаторів рецепторів до ангіотензину або інгібіторів АПФ, що допоможуть продовжити ваше 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 «Пронас»/«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 дисертації на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включають 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 через форму надання рукопису на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Пронас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIFF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й

легкого читання змісту ілюстрації. Колірні палітра 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 можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПISУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

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 вдаватися до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) ва-

ріанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно випливати одне з одного. В англійському 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), виноску і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, 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>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

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 8302:2015.

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового заповнення 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 англійських текстів). Також можна використовувати програму Advogoplaiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

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 «Нирки»)
або через форму надсилання рукопису на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua/> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

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

НЕВРОЛОГИЯ		
Н01323	Актуальні питання нервових хвороб у практиці сімейного лікаря / Свиридова Н.К. — 239 с.	150,00
НЕФРОЛОГИЯ		
Н04047	Анемия при хронической болезни почек: руководство / Давыдкин И.Л., Шутов А.М., Ромашева Е.П. и др. — 64 с.	107,00
Н04039	Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с.	317,00
Н04035	Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шиллов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с.	335,00
Н04024	Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В.Шатохина. — 288 с.	168,00
Н04027	Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с.	150,00
Н04042	Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с.	261,00
Н04053	Мочекаменная болезнь. Руководство для врачей / И.С.Колпаков. — 368 с.	387,00
Н04037	Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с.	446,00
Н04018	Нефрология: главные аспекты. - 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с.	50,00
Н04030	Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с.	142,00
Н04043	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	250,00
Н04051	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-є вид., переробл.), м'який переплет / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 460 с.	200,00
Н04052	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-є вид., переробл.), твердий переплет / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 464 с.	300,00
Н04054	Нефрологія. Національний підручник / Іванов Д.Д., Пиріг Л.А. — 315 с.	350,00
Н04059	Нефрологія: термінологічно-тлумачний словник / Іванов Д.Д., Кушніренко С.В., Пиріг Л.А., Ротова С.О., Таран О.І. — 116 с.	150,00
Н04012	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	189,00
Н04008	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	193,00
Н04005	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у дітей і підлітків / С.П. Яцык. — 176 с.	111,00
Н04006	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	125,00
Н04009	Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин.	116,00

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Н04001	Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите /О.В.Синяченко, С.В.Зяблицев, П.А. Чернобrivцев. — 152 с.	50,00
ТЕРАПИЯ, СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА		
T01270	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю. — 348 с.	160,00
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	150,00
T01277	Актуальні питання внутрішніх хвороб в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Хомін Л.В. — 602 с.	330,00
T01265	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. та ін. — 528 с.	250,00
T01272	Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / Рощін Г.Г., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 288 с.	150,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	150,00
T01280	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Риков С.О. — 258 с.	180,00
T01273	Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря / Губський Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 208 с.	150,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	150,00
T01278	Актуальні питання психіатрії / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Мішиєв В.Д. — 144 с.	120,00
T01271	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шекера О.Г., Вороненко Ю.В., Мечев Д.С. — 208 с.	120,00
T01274	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 414 с.	230,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Феценко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	100,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки - ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С.Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	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.	100,00
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зинovieв. — 128 с.	32,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01017	Внутренние болезни (4-е изд.) / Под ред. С.И. Рябова.	289,00
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А.	460,00
T01130	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.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00

T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00
T01040	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	668,00
T01201	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	454,00
T01055	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.	429,00
T01056	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.	429,00
T01194	Восстановительная медицина: учебник / Епифанов В.А. — 304 с.	335,00
T01275	Гиперчувствительность к лекарственным препаратам / Кайдашев И.П. — 288 с.	180,00
T01133	Госпитальная терапия. Курс лекций: учебное пособие / Люсов В.А., Байкова О.А., Евсиков Е.М. и др. — 480 с.	459,00
T01080	Депрессии и неврозы в общемедицинской практике. Клиника. Диагностика. Лечение. Клинические случаи / М.Б. Никишова. — 136 с.	62,00
T01263	Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / Поворознюк В.В. — 261 с.	150,00
T01246	Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / Поворознюк В.В. — 261 с.	150,00
T01142	Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 456 с.	104,00
T01143	Диагностика болезней внутренних органов: Т.7. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 404 с.	104,00
T01144	Диагностика болезней внутренних органов: Т.8. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 418 с.	104,00
T01050	Дифференциальная диагностика при болях в грудной клетке / Н.А. Черкасова. — 48 с.	50,00
T01166	Діуретики: класифікація, фармакодинаміка та фармакокінетика, тактика застосування (навчальний посібник) / В.О. Бобров, І.В. Давидова. — 100 с.	50,00
T01208	Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты / М.Б.Щербинина. — 224 с.	60,00
T01216	Збірник тестів з професійних хвороб (блакит.) / Ткачишин В.С. — 131 с.	100,00
T01060	Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. — 240 с.	135,00
T01031	История болезни в терапевтическом стационаре. Методические рекомендации. Гриф УМО / Г.Н. Голухов. — 64 с.	50,00
T01276	Как избежать сердечно-сосудистых катастроф / Коваленко В.В. — 80 с.	80,00
T01172	Клинический диагноз: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 224 с.	358,00
T01176	Клиническое исследование ЭЛИЗА / Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др. — 64 с.	50,00
T01164	Клінічна гепатологія: Навчальний посібник / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. — 424 с.	100,00
T01177	Клінічне дослідження ЕЛІЗА / Г.Д. Радченко, К.В. Міхеєва, Ю.М. Сіренко. — 64 с.	50,00
T01266	Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці / Катеренчук І.П. — 223 с.	170,00
T01086	Конспект терапевта. Часть 1. Антимикробная терапия / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 112 с.	50,00
T01197	Краткое пособие к клиническому исследованию больного / М.С.Сокол. — 80 с.	50,00
T01146	Лекарственные средства в практике врача (2-е изд., перераб. и доп.) / В.Ю. Мартов, А.Н. О कोरोков. — 994 с.	549,00
T01147	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.	104,00
T01158	Медицинская реабилитация. Книга 1 / Боголюбов В.М.	169,00
T01160	Медицинская реабилитация. Книга 3 / Боголюбов В.М.	169,00
T01012	Медсестринство в сімейній медицині / За редакцією професора Є.Х. Заремби. — 214 с.	80,00

**Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД
на сайте: www.bookvamed.com.ua**

«АКСИМЕД» — всегда впереди!

Уважаемые коллеги! В июне этого года увидел свет фундаментальный труд «Прикладная неврология». Надеемся, что книга станет настольным пособием в ежедневной деятельности профильных специалистов.



Современное практическое руководство предназначено для неврологов, врачей общей практики — семейных врачей, терапевтов, реабилитологов, нейрохирургов и других специалистов, интересующихся проблемами неврологии. Книга в силу ее академического изложения будет полезна также и студентам высших медицинских учебных заведений.

В пособии широко используются передовые дизайнерские решения, таблицы, фотографии, оригинальные рисунки и инфографика, что значительно улучшает и облегчает восприятие изложенного материала.

Издание удобно в использовании как настольное пособие для ежедневной работы.

В доступной форме изложены важнейшие аспекты этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики основных нозологических форм неврологических заболеваний и синдромокомплексов, приведены краткие современные схемы лечения с учетом требований доказательной медицины. Отдельные разделы посвящены основам современной нейрореабилитации и неотложным состояниям в неврологии.

В приложениях специалист может ознакомиться с часто используемыми в практической деятельности диагностическими шкалами, референтными значениями показателей общеклинических исследований, терминологическим словарем и оригинальным кратким русско-английским медицинским разговорником.

По вопросам приобретения книги обращайтесь:

www.aksimed.ua
+38(067) 675 71 04

www.bookvamed.com.ua
+38(044) 223 27 42, +38(099) 095 24 94, (067) 325 10 26



ХЕЛАТ БІСГЛІЦІНАТУ ЗАЛІЗА

ТекноФЕР

FE²⁺ НОВОГО ПОКОЛІННЯ¹⁻⁴

FE²⁺ НОВОГО ПОКОЛІННЯ



ЄДИНИЙ ПРЕДСТАВНИК FE²⁺, ЯКИЙ НЕ ГІДРОЛІЗУЄТЬСЯ В ШЛУНКУ¹⁻³

- Переноситься дуже добре^{1, 3}
- Висока біодоступність 91 %^{1, 3, 4}

ТЕКНОФЕР. ДОБАВКА ДІЄТИЧНА

Склад: хелат бісгліцинату заліза (бісгліцинат заліза); регулятор кислотності: лимонна кислота; бікарбонат натрію; мальтодекстрин; апельсиновий ароматизатор; підсолоджувачі: ацесульфам К, сукралоза, сорбітол; барвники: бета-каротин; антиагломерацийний агент: тальк.

Поживна (харчова) цінність на 100 г продукту: білки – 4,416 г, вуглеводи – 17,417 г, жири – 0,015 г.

Енергетична цінність (калорійність) на 100 г продукту: 211 ккал (906,98 кДж).

Не містить пальмової олії. Не містить глютену та лактози.

СЕРЕДНІЙ ВМІСТ ОСНОВНОГО КОМПОНЕНТА НА МАКСИМАЛЬНУ ДОБОВУ ДОЗУ (1 таблетка = 1,050 г)

Залізо	14 мг 100% NRV*
--------	-----------------

* NRV: довідкова інформація щодо денної потреби в поживних речовинах, Євр. регламент 1169/2011

Рекомендовано до раціону харчування як додаткове джерело заліза в усіх випадках, коли необхідно збільшити його добову дозу, та з метою створення оптимальних дієтологічних умов для загального зміцнення організму.

Вживати: дорослим 1 таблетку шипучу на добу.

Спосіб вживання: 1 таблетку шипучу розчинити в склянці води (100-150 мл).

Термін вживання: протягом 1 місяця. Подальше споживання та можливість повторного курсу узгоджувати з лікарем.

Застереження при застосуванні: не використовувати, якщо у вас спостерігалась підвищена чутливість до будь-якого із компонентів добавки. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Продукт не повинен використовуватися в якості замітника повноцінного харчування. Перед вживанням слід проконсультуватися з лікарем.

Умови зберігання: зберігати у захищеному від світла та вологи, недоступному для дітей місці, при температурі не вище 25 °C.

Форма випуску: 30 таблеток шипучих по 1,050 г.

Маса нетто: 31,5 г (30 таблеток по 1,050 г).

Без ГМО. Не є лікарським засобом.

Термін придатності: 3 роки.

Dileo
FARMA

Виробник: С. І. Е. С. р. л, Італія,
за дорученням
Лабораторії Балдаччі, Італія.

Імпортер в Україні: ТОВ «Ділео Фарма»,
м. Київ, вул. Ілленка, д. 83-Д, оф. 404,
тел.: +38 044 538-01-26

PRODOTTI
Baldacci

1. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Ferrus bisglycinate as a source of iron for use in the manufacturing of foods and in food supplements. EFSA Journal, 2006; 299: 1-17.
2. DeWayne Ashmead. The absorption and metabolism of iron amino acid chelate. Archives Latinoamericanas de Nutricion, 2001; (1): 13-21.
3. Дієтологічне жерело нового покоління для протидіагностики анемії у беремених. Здоров'я України, тематичний номер «Генезис», грудень, 2018.
4. Pineda O., Ashmead H.D. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. Nutrition, 2001 May; 17(5): 381-4.