

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

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ[®]

ПОЧКИ KIDNEYS

ЗАСЛАВСЬКИЙ
Издательский дом

www.mif-ua.com

Том 8,
№ 4, 2019

30-й
выпуск



*Доброта, користь,
необхідність*

Том 8, № 4, 2019

НИРКИ. ПОЧКИ. KIDNEYS

ПУРОЛІТ ПОЛІСТИРЕНСУЛЬФОНАТ НАТРІЮ —

ШВИДКЕ ТА ЕФЕКТИВНЕ ЗНИЖЕННЯ
КАЛІЮ В СИРОВАТЦІ КРОВІ



ШВИДКЕ ЗНИЖЕННЯ КАЛІЮ В КРОВІ¹
ЕФЕКТИВНЕ ЗНИЖЕННЯ КАЛІЮ В КРОВІ²
ЛІКУВАННЯ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ СХВАЛЕНО FDA³

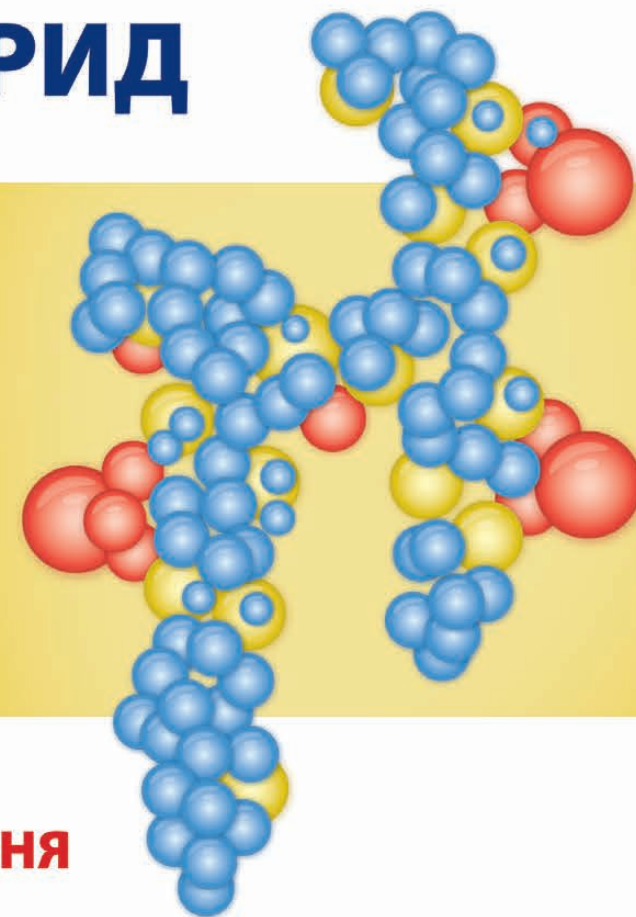
ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Порошок для приготування суспензії для перорального і ректального застосування. **КЛІНІЧНІ ДАНІ, ПОКАЗАННЯ.** Лікування гіперкаліємії. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Полістиренсульфонат натрію застосовується перорально і ректально. Останнє може бути використано у пацієнтів, які не можуть приймати пероральні препарати (через блювання або проблеми в верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, кишкової непрохідності). Також можуть бути використані одночасно і перорально, і ректально введення для отримання більш швидкого ефекту. Дорослим, включаючи людей похилого віку. Орально: 15 г (мірна ложка) від одного до чотирьох разів на день. Спосіб застосування. Дозу порошку змішують з невеликою кількістю води. Також, щоб поліпшити смакові якості, в воду можна додавати цукор (не можна використовувати фруктові соки, вони містять калій). Обмеження об'єму води особливо рекомендується пацієнтам із нирковою недостатністю. В цілому може бути використано 3 мл або 4 мл води на кожен грам порошку. Також суспензія може бути введена в шлунок через трубку або шляхом змішування порошку з їжею. Ректально: 30 г порошку розмішують в 150–200 мл води або глюкози 10% (вводиться клізмаю) один або два рази на день. Перед введенням препарату слід провести очіску клізму. Клізму з Полістиренсульфонатом натрієм слід застосовувати 1–2 рази на добу з інтервалом в 6 годин, а потім необхідно провести очіску клізму, щоб видалити препарат. Розведення і введення Полістиренсульфонату натрію слід проводити розчином рідиною температури тіла (не перевищувати 37 °C), через те, що нагрівання може змінити обмінні властивості смоли. Очіску клізму слід проводити розчином, вільним від сполук натрію, який також нагрівають до температури тіла. Діти. Досвід використання Полістиренсульфонату натрію у дітей обмежений. Початкова доза становить 1 г/кг маси тіла в день, в кілька прийомів; для підтримуючої терапії добова доза може бути зменшена до 0,5 г/кг маси тіла. У дітей молодшого віку повинні використовуватися пропорційно більш низькі дози. Спосіб застосування див. для дорослих. Ректально: якщо пероральне введення є неможливим, то смолю можна вводити ректально в дозі, рівній оральному розведенню в пропорційній кількості води і глюкози 10%. Спосіб застосування див. для дорослих. Рекомендується максимальна обережність, особливо у новонароджених і підлітків. Надмірна доза або недостатнє розведення рідиною може привести до ущільнення смоли і в результаті викликати кишкову непрохідність. Новонародженим. Досвід використання Полістиренсульфонату натрію у немовлят обмежений. Застосування препарату можливе тільки ректально. Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу в межах від 0,5 до 1 г/кг маси тіла. Спосіб застосування див. для дорослих. Рекомендується максимальна обережність, особливо у новонароджених і підлітків. Надмірна доза або недостатнє розведення рідиною може привести до ущільнення смоли і в результаті викликати кишкову

непрохідність. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Вміст калію в сироватці < 5 ммоль/л. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Обструктивні захворювання кишечника. Полістиренсульфонат натрію не слід застосовувати перорально у новонароджених і протипоказаний у немовлят зі зниженою моторикою кишечника (через операції або медикаментозне лікування). **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** Порушення метаболізму і харчування. При застосуванні Полістиренсульфонату натрію може виникнути затримка натрію, гіпокаліємія і гіпокальціємія, з клінічними проявами, пов'язаними з ними. Шлунково-кишкові розлади. Полістиренсульфонат натрію може призвести до подразнення шлунка. Може також виникнути втрата апетиту, нудота, блювання, запор, іноді діарея. Були повідомлення про фекальні ущільнення, особливо у літніх людей, які отримали високі дози, і у дітей після ректального введення, а також появу шлунково-кишкових конкрементів (безоарів) після перорального введення. Повідомлялося про випадки кишкової непрохідності. Це може бути викликано як супутніми захворюваннями, так і недостатнім розведенням смоли або супутнім лікуванням гідроксидом алюмінію. Після застосування Полістиренсульфонату натрію повідомлялося про випадки кишкової непрохідності, викликані формуванням безоарів шлунково-кишкової локалізації. Були також описані випадки утворення кристалів Полістиренсульфонату натрію, прикріплених до слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Ішемічний коліт, некроз або виразки шлунково-кишкового тракту, що може привести до перфорації кишечника. У деяких пацієнтів після одночасного введення розчину Полістиренсульфонату натрію і сорбиту повідомлялося про появу кишкового некрозу. Органи дихання, грудної клітки та середостіння. Були випадки гострого бронхіту і/або бронхопневмонії, пов'язані з вдиханням частинок Полістиренсульфонату натрію.

1. Полістиренсульфонат натрію повністю проявляє свою дію приблизно за 12 годин.
2. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulfonate and sodium polystyrene sulfonate. Nasir K, Ahmad A, J Ayub Med Coll Abbottabad. 2014 Oct-Dec; 26 (4): 455–8.
3. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (kayexalate) use: a systematic review (Provisional abstract). Centre for Reviews and Dissemination. Original Author (s): Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Peil J and Bell CM. American Journal of Medicine, 2013, 126 (3), 264. e9–e264.e24

Інформація наведено в скороченому вигляді. Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 22.11.19.

СЕВЕЛАМЕРУ ГІДРОХЛОРИД



**Ефективний та безпечний
некальційвмісний
фосфатз'в'язуючий біндер.**

**В 2 рази знижує смертність,
порівняно з препаратами на
основі кальцію¹.**

**1 пакет містить 800 мг
севеламеру гідрохлориду.**

ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРФОСФАТЕМІЇ

**Не всмоктується в шлунково-кишковому тракті
Знижує концентрацію фосфатів в сироватці крові
Не містить кальцій²**

**У ПАЦІЄНТІВ З ХХН 3–5 ст. СЛІД ПІДТРИМУВАТИ РІВЕНЬ ФОСФАТІВ СИРОВАТКИ
КРОВІ В НОРМАЛЬНОМУ ДІАПАЗОНІ (0,81–1,45 ммоль/л), У ПАЦІЄНТІВ НА ДІАЛІЗІ —
НАМАГАТИСЯ ЗНИЗИТИ РІВЕНЬ ФОСФАТІВ ДО НОРМАЛЬНИХ ЗНАЧЕНЬ**

Склад. Діюча речовина: севеламеру гідрохлорид (sevelamer hydrochloride); 1 пакет містить 800 мг севеламеру гідрохлориду, допоміжні речовини: без допоміжних речовин. Лікарська форма. Порошок оральний. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби для лікування гіперкаліємії та гіперфосфатемії. Код АТС V03AE02. Показання. Лікування гіперфосфатемії у дорослих пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі (для зменшення вмісту фосфатів в сироватці крові). Протипоказання. Підвищена чутливість до севеламеру або до будь-якого з компонентів препарату; гіпофосфатемія; кишкова непрохідність (обструкція). Спосіб застосування та дози. Севеламеру гідрохлорид 800 мг слід застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами, зокрема препаратами кальцію 1,25-дигідроксистероїдом D3 або одним з його аналогів для запобігання розвитку ниркової остеодистрофії. Спосіб застосування. Для перорального застосування. Пацієнтам слід приймати препарат разом з їжею і дотримуватися призначеної діти. Порошок можливо розводити водою або додавати в їжу. Початкова доза. Рекомендована початкова доза севеламеру гідрохлориду 800 мг становить 2,4 г або 4,8 г на день залежно від клінічних потреб та рівня вмісту фосфору в сироватці крові. Севеламеру гідрохлорид 800 мг необхідно приймати 3 рази на день під час вживання їжі. Для пацієнтів, які раніше приймали фосфатозв'язуючі препарати, препарат слід застосовувати за схемою «грам на грам» (у рівній пропорції) з моніторингом рівнів фосфору в сироватці крові, щоб гарантувати застосування оптимальної щоденної дози. Титування дози та підтримуюча доза. Рівні фосфату в сироватці крові необхідно ретельно контролювати і коригувати дози препарату з метою зниження рівня фосфату до 1,76 ммоль/л (5,5 мг/дл) або нижче. Рівень фосфату в сироватці крові слід спочатку перевіряти кожні 2–3 тижні (доки не буде досягнуто стабільного рівня) та надалі регулярно. Дози можуть варіювати в діапазоні від 1 до 5 пакетів севеламеру гідрохлориду 800 мг на один прийом їжі. Під час клінічних досліджень, що тривали 1 рік, у хронічній фазі, середня добова доза севеламеру становила 7 г. Ниркова недостатність. Безпека та ефективність даного препарату у переддіалітичних пацієнтах не встановлена. Побічні реакції. У паралельних дослідженнях із залученням 244 пацієнтів, які перебували на гемодіалізі та отримували лікування протягом 54 тижнів, 197 пацієнтів, які перебували на перитонеальному діалізі з тривалим лікуванням 12 тижнів, найчастіше зустрілися (у 5% пацієнтів) небажані ефекти, які, можливо, або відносно, були пов'язані із застосуванням севеламеру гідрохлориду; всі вони були класифіковані як розлади з боку травної системи. Перебування. Інформація щодо кожного випадку перебування не надруковано. При прийомі севеламеру гідрохлориду 800 мг здоровим добровольцями у дозі до 14 г (еквівалентно 17 пакетам порошку по 800 мг) на добу протягом 8 днів небажаних ефектів не спостерігали. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Безпека застосування севеламеру гідрохлориду 800 мг у вагітних жінок не досліджувалась. У дослідженнях на тваринах не було показано ембріотоксичних

або фетотоксичних ефектів севеламеру гідрохлориду. Севеламеру гідрохлорид 800 мг може бути призначений вагітним жінкам виключно за явної необхідності і після ретельної оцінки співвідношення користі для матері і ризику для плода. Період годування груддю. Безпека застосування севеламеру гідрохлориду 800 мг у жінок, які годують груддю, не досліджувалась. Тому севеламеру гідрохлорид 800 мг в цей період можна призначати жінкам, які годують груддю, виключно за явної необхідності і після ретельної оцінки співвідношення користі для матері і ризику для дитини (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Діти. Безпека і ефективність даного препарату у пацієнтів віком до 18 років не вивчалась, тому севеламеру гідрохлорид 800 мг не рекомендується застосовувати цій категорії пацієнтів. Особливості застосування. Особливі попередження та особливі застереження. Ефективність та безпеку препарату не були досліджені у пацієнтів з порушенням ковтання; активними запальними захворюваннями кишечника; розладами моторики шлунково-кишкового тракту, включаючи нелікований або тяжкий парез шлунка; дивертикульоз; затримку шлункового вмісту з аномальною або нерегулярною моторикою; у пацієнтів, які мають в анамнезі операції на шлунково-кишковому тракті. Тому для цих категорій пацієнтів севеламеру гідрохлорид 800 мг слід застосовувати з обережністю. Непрохідність/часткова непрохідність кишечника та кишкова непрохідність (обструкція). У дуже поодиноких випадках протягом лікування севеламером гідрохлоридом 800 мг спостерігалась кишкова непрохідність (обструкція) і непрохідність/часткова непрохідність кишечника. Провісником цього симптому може бути запор. Пацієнти із запорами мають перебувати під ретельним спостереженням, якщо потребує лікування севеламером гідрохлоридом 800 мг. Необхідність терапії препаратом у пацієнтів з тяжкими запорами або симптомами важких шлунково-кишкових розладів повинна бути переплюнута. Основні фізико-хімічні властивості. Порошок білого або біло-жовтуватого кольору. Термін придатності: 6 місяців. Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °C. Упаковка. 90 пакетів з порошком у картонній паці. 45 пакетів з порошком у картонній паці. Категорія відпуску. За рецептом.

1. Russo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, Strippoli GFM. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.: CD006023. DOI: 10.1002/14651858.CD006023.pub3.
2. Довідник Відаль 2019.

Інформація наведено в скороченому вигляді. Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 22.11.19.

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* 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 Аденурик® 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;0:1-14



Не рекомендовано

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

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостат 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРИК® 80 мг та АДЕНУРИК® 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. АДЕНУРИК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРИКУ® 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 АДЕНУРИКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у 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 нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося 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. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі пост-маркетингового 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, Лейпцигер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Аденурик®, 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.

Аденурик® є зареєстрованою торговельною маркою «Teijin Limited», Tokyo, Japan



Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Нирки

Флагман нефрології

Почки

Флагман нефрологии

Kidneys

The leadership of nephrology

Ročki

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

Том 8, № 4, 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

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 8, № 4, 2019

DOI: 10.22141/2307-1257.8.4.2019

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

Передплатний індекс 68277



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

Шеф-редактор 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
13.10.2019 р., протокол № 11*

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 10,23.
Зам. 2019-kidneys-30. 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, № 4, 2019

DOI: 10.22141/2307-1257.8.4.2019

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 publishings
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 Internet
on the resolution of Scientific Council of Shupyk National
Medical Academy of Postgraduate Education dated 13/10/2019,
Protocol № 11*

Folio 60x84/8. Printer's sheet 10,23.

Order 2019-kidneys-30. 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

Тема номеру

Іванов Д.Д.

Фітотерапія і лікування циститу:
сучасні тенденції..... 9

Запрошені статті

Сошинський С.О., Іванов Д.Д.

Про можливості безперервного професійного
розвитку для нефрологів 15

Оригінальні статті

Кушніренко С.В.

Менеджмент гіперкаліємії в дітей
із хронічною хворобою нирок..... 18

*Закордонець В.П., Зограб'ян Р.О., Вороняк О.С.,
Кубашко А.В.*

Особливості реакції імунної системи
в реципієнтів ниркового трансплантата
дитячого віку 24

На допомогу практикуючому лікарю

Т. Чистик

Современные аспекты цитратного литолиза:
фокус на Блемарен® 33

Настанови

*Suren Kanagasundaram, Caroline Ashley, Sheetal
Bhojani, Alma Caldwell, Timothy Ellam, Amrit Kaur,
David Milford, Chris Mulgrew, Marlies Ostermann*

Ниркова асоціація. Клінічні настанови
з гострого ураження нирок (ГУН),
серпень 2019..... 38

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

Cover Story

D.D. Ivanov

Phytotherapy and treatment of cystitis:
current trends..... 9

Guest Articles

S.O. Soshinskyi, D.D. Ivanov

About opportunities for continuous professional
development of nephrologists..... 15

Original Articles

S.V. Kushnirenko

Hyperkalemia management
in children with chronic kidney disease..... 18

*V.P. Zakordonets, R.O. Zograbyan, A.S. Voroniak,
A.V. Kubashko*

Features of the immune
system response in pediatric renal
transplant recipients..... 24

To Help the Practitioner

T. Chistykh

Current aspects of citrate litholysis:
focus on Blemaren® 33

Guidelines

*Suren Kanagasundaram, Caroline Ashley, Sheetal
Bhojani, Alma Caldwell, Timothy Ellam, Amrit Kaur,
David Milford, Chris Mulgrew, Marlies Ostermann*

The Renal Association.
Clinical Practice Guideline.
Acute Kidney Injury (AKI), August 2019..... 38

Kate Wiles, Lucy Chappell, Katherine Clark, Louise Elman, Matt Hall, Liz Lightstone, Germin Mohamed, Durba Mukherjee, Catherine Nelson-Piercy, Philip Webster, Rebecca Whybrow and Kate Bramham
 Ниркова асоціація. Клінічні настанови щодо вагітності і хвороб нирок 46

Погляд на проблему

Таран О.І.
 Лікування артеріальної гіпертензії у вагітних 55

Огляд

Головач І.Ю., Егудина Е.Д.
 Псориатическая нефропатия: сущность, спектр клинических проявлений и доказательства поражения почек при псориазе 60

Король П.О., Щербіна О.В.
 Нові позитронно-емісійні радіофармпрепарати в урологічній радіонуклідній візуалізації 70

Для наших пацієнтів

Пам'ятка пацієнту при гострому циститі 78

Матеріали конференції

Формула PUBLIC HEALTH набула ще більшої актуальності й підтвердила статус єдиного зібрання медичної спільноти України (підсумки 28-ї Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2019) 79

Вимоги до оформлення статей 82

Медична книга 84

Kate Wiles, Lucy Chappell, Katherine Clark, Louise Elman, Matt Hall, Liz Lightstone, Germin Mohamed, Durba Mukherjee, Catherine Nelson-Piercy, Philip Webster, Rebecca Whybrow and Kate Bramham
 The Renal Association. Clinical Practice Guideline on Pregnancy and Renal Disease 46

Looking at the Problem

O.I. Taran
 Treatment of arterial hypertension in pregnant women..... 55

Review

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina
 Psoriatic nephropathy: the nature, manifestation spectrum and evidence of kidney damage in psoriasis..... 60

P.A. Korol, O.V. Shcherbina
 New positron emission radiopharmaceuticals in urological radionuclide imaging..... 70

For Our Patients

Instructions for a patient with acute cystitis 78

Proceedings of the Conference

The PUBLIC HEALTH formula has become even more relevant and has confirmed the status of a single meeting of the medical community of Ukraine (the results of the 28th PUBLIC HEALTH 2019 International medical exhibition)..... 79

Guidelines for Submitting Articles 82

Medical Book 84

Редакційна колегія спеціалізованого рецензованого науково-практичного журналу «Нирки. Почки. Kidneys» висловлює щирю вдячність нашим колегам за їх безоплатну працю з рецензування робіт, що подавались на розгляд до журналу протягом 2019 року.

«Нирки», т. 8, № 1, 2019

проф. Курята О.В.
проф. Дядик О.О.
проф. Іванов Д.Д.
проф. Пасічників С.П.
проф. Корж О.М.
акад. Пиріг Л.А.
проф. Соколова Л.К.
проф. Рогова Ю.Е.
проф. Шафран Л.М.
проф. Бевзенко Т.Б.
проф. Мойсеєнко В.О.
проф. Бережний В.В.
проф. Марушко Т.В.
проф. Петербургський В.Ф.
Кучма І.Л.
Ончул Л.

«Нирки», т. 8, № 2, 2019

проф. Заморський І.І.
доц. Ластівка І.В.
проф. Синяченко О.В.
проф. Ханюков А.А.
проф. Леженко Г.О.

проф. Крючко Т.О.
Ончул Л.

«Нирки», т. 8, № 3, 2019

проф. Іванов Д.Д.
проф. Ханюков А.А.
проф. Ермолаєва М.В.
проф. Котенко О.Г.
проф. Дудар І.О.
проф. Макєєва Н.І.
проф. Височина І.Л.
Ончул Л.

«Нирки», т. 8, № 4, 2019

проф. Ханюков А.А.
проф. Ермолаєва М.В.
проф. Кундин В.Ю.
проф. Іванов Д.Д.
акад. НАМН Пиріг Л.А.
проф. Петербургський В.Ф.
проф. Марушко Т.В.
проф. Корж О.М.
проф. Дударь І.О.
проф. Дриянська В.Є.
Ончул Л.



Дорогі друзі!

Слоган номеру: «Доброта, користь, необхідність».

Людина прийшла до Сократа і запитала:

— А знаєш, що мені сказав про тебе твій друг?

— Почекай, — зупинив її Сократ. — Просій спочатку те, що збираєшся сказати, через три сита!

— Три сита?

— Перш ніж що-небудь говорити, потрібно тричі просіяти це. По-перше, через сито правди. Ти впевнений, що все те, що ти скажеш, дійсно правда?

— Ні. Просто я чув...

— Дуже добре. Значить, ти не знаєш, правда це чи ні. Тоді просіємо через друге сито — сито доброти. Ти хочеш сказати про мого друга щось хороше?

— Ні! Навпаки!

— Отже, — продовжував Сократ, — ти збираєшся сказати про нього щось погане, але навіть не впевнений, що це правда. Спробуємо третє сито — сито користі. Чи так вже необхідно мені почути те, що ти хочеш розповісти?

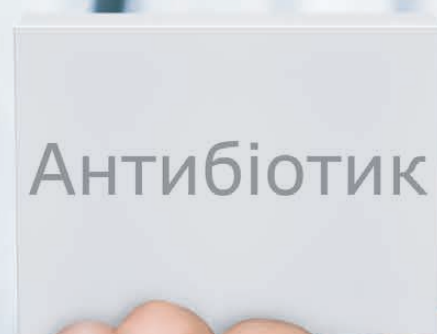
— Ні, в цьому немає великої необхідності.

— Отже, — уклав Сократ, — у тому, що ти хочеш мені сказати, немає ні доброти, ні користі, ні необхідності. Навіщо тоді про це говорити? Чи варто базікати і цим шкодити людям?

З вами, професор Д.Д. Іванов ■



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



Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н за ефективністю порівнянний 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 золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.
Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовідних 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 трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовідних 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. Княжий Затон, 9; тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Іванов Д.Д.

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

Фітотерапія і лікування циститу: сучасні тенденції

Резюме. Лікування інфекцій нижніх сечових шляхів, зокрема циститу, лишається актуальною проблемою сьогодення. Значна поширеність захворювання, формування резистентних штамів етіологічних мікроорганізмів, зміна мікробіоти, обмежений арсенал протимікробних заходів обумовлюють щорічну зміну рекомендацій щодо раціонального лікування циститу. Останні рекомендації Європейської асоціації урологів (2019) значно обмежують застосування антибіотиків, зокрема фторхінолонів, серед яких за відсутності внутрішньоклітинних збудників, на наш погляд, лишаються пріоритетними цефалоспориної 3-ї генерації в триденному режимі. Національний досвід свідчить про широке успішне застосування уроантисептиків групи сучасних нітрофурантоїнів, резистентність до яких документується в дуже обмеженій кількості людей із циститом. Враховуючи, що цистит зустрічається в основному в жінок, вважаємо за доцільне рекомендувати як препарат першої лінії ніфуратель, який має широкий спектр дії та одночасно ефективний при специфічному й неспецифічному вульвовагініті й бактеріальному вагінозі, що нерідко є провокуючим фактором циститу, для прийому протягом 5–7 діб. Серед альтернативних безрецептурних препаратів, що успішно формують доказову базу, слід відзначити фітоніринговий препарат. Для підтримки функції та зниження ризику загострення запальних захворювань сечостатевої системи застосовуються дієтичні добавки, що містять проантоціанідину А 36 мг і метиліонію хлорид, які призначаються на 10 діб. Ці сполуки наряду з ніфурателем також успішно використовують для прийому профілактичної редукованої дози одноразово на ніч протягом одного — шести місяців.

Ключові слова: цистит; антибіотикорезистентність; ніфуратель; Канефрон Н; комбінація метиліонію хлориду й рослинних екстрактів; екстракт журавлини; комбінація очищених лізатів

Лікування циститу, як найчистішого прояву інфекцій сечових шляхів, постійно удосконалюється. Рекомендації Європейської асоціації урологів (ЕАУ), на які найчастіше посилаються спеціалісти, пропонують відмовитись від рутинного призначення антибіотиків, поступово зменшують різноманітність їх вибору й строки застосування [1]. І це розумна тактика з огляду на те, що:

- нерідко спостерігається спонтанне зникнення симптомів (не еквівалентне елімінації збудника);
- часте застосування антибактеріальних засобів може спричинити значне ушкодження мікробіому організму, що також може бути основною причиною глобального розвитку резистентності до антибіотиків.

Проте проблема антибіотикорезистентності західного світу, імовірно, не є такою гострою для нашої країни через іншу ментальність: національна практика не передбачала стартове лікування циститу антибіотиками з огляду на наявний спектр уроантисептиків і більш широке традиційне використання фітотерапії, зокрема в монорежимі.

Отже, наявне «відставання» від сучасних європейських рекомендацій дозволило нашим лікарям на сучасному етапі бути в модерновому тренді обережного ставлення до стартової терапії циститу антибіотиком.

Рекомендації ЕАУ (2019) наведені в табл. 1 [1].

Нітрофурантоїн і півмецилінам недоступні в Україні, проте фурамаг і ніфуратель (Макмірор) найчастіше

є першими препаратами вибору серед нітрофуранів у лікуванні циститу в нашій країні. А з огляду на те, що цистит є переважно жіночим процесом (у чоловіків частіше фігурує діагноз уретриту або уретропростатиту), ніфуратель має переваги за рахунок одночасного впливу на грампозитивну флору, зокрема *C.albicans*, *G.vaginalis*, *Tr.vaginalis*, і неспецифічну флору, що дозволяє одночасно вирішувати проблему вульвовагініту (неспецифічного, специфічного, змішаного) і бактеріального вагінозу.

Отже, на сьогодні ніфуратель поступово стає препаратом першого ряду в лікуванні циститу. Ще одним аргументом на користь сучасних нітрофуранів є те, що протягом останніх десятиріч до них не сформувалася резистентність.

При лікуванні циститу нітрофурані призначаються в режимі 5-денного прийому (7-денного — при рецидиві). Альтернативна тактика — застосування цефалоспоринової 3-ї генерації, наприклад цефіксу, протягом трьох діб. Фторхінолони рекомендовані лише для осіб чоловічої статі або за наявності внутрішньоклітинного збудника серед етіологічних факторів, а саме: *C.trachomatis*, *U.urealiticum*, *M.genitalium*. У цих випадках препаратом вибору є левофлоксацин у дозі 500 мг протягом 7 діб. В усіх інших випадках, імовірно, цілком достатньо уроантисептиків.

Триметоприм-сульфаметоксазол посідає окрему позицію через негативне ставлення до нього в суспільстві, що з практичного погляду, імовірно, не зовсім обгрунтоване. Одноденний прийом фосфоміцину є зручним і досить поширеним режимом лікування, він рекомендований Європейською асоціацією урологів як препарат першої ланки.

З огляду на те, що широке застосування антибактеріальних препаратів призводить до розвитку резистентності й значного ушкодження мікробіому, існує альтернативна стратегія лікування гострого неускладненого циститу. Сутність даної стратегії полягає не стільки в знищенні мікроорганізмів, скільки у впливі на організм хазяїна й нормалізації його реакцій. Так, у серії досліджень при порівнянні класичних антибіо-

тиків із нестероїдними препаратами (ібупрофен vs півмецилінам; диклофенак vs норфлоксацин; ібупрофен vs фосфоміцин) нестероїдні протизапальні препарати теж продемонстрували достатню ефективність. До альтернативної стратегії належить також фітотерапія, що комплексно впливає на основні механізми розвитку циститу. Проте, щоб розглядатися як засіб для лікування гострого циститу, ефективність конкретного рослинного препарату повинна бути доведена під час рандомізованих клінічних досліджень порівняно з установленим стандартом лікування циститу — антибактеріальними препаратами. Крім того, оскільки кінцеве рішення приймає пацієнт, він має бути проінформований про ефективність (доведено/не доведено) методу лікування, що пропонується в його випадку.

Класичним дослідженням не меншої ефективності фітопрепарату порівняно з антибактеріальним засобом було рандомізоване сліпе контрольоване дослідження фази III, у якому 7-денний прийом стандартизованого рослинного препарату Канефрон Н порівнювали з прийомом одноступенної дози (3 г) фосфоміцину трометамолу. За критерієм «потреба в додатковому призначенні антибіотиків» ефективність терапії Канефроном Н була не нижчою, що дозволило сформулювати висновок про доцільність застосування препарату в лікуванні гострого неускладненого циститу як альтернативної стратегії лікування (рівень доказовості 1B) [2].

Після успішного випробування Канефрону Н на тлі постійних дискусій про антибіотикорезистентність було анонсовано ще декілька досліджень, результати яких будуть наведені незабаром, зокрема дослідження REGATTA з толокнянкою [3], окремі дослідження з настурцією, а також було проведено дослідження меншої доказовості із журавлиною і метилтіонінію хлоридом.

Препарати журавлини мають доказову базу лише за умови стандартизації екстракту й вмісту проантоціанідину (ПАЦ) А у добовій дозі 36 мг. Згідно з результатами дослідження, опублікованими Американським журналом акушерства і гінекології [4], фактична активність проти адгезії і концентрація активних ПАЦ у комерційно доступних засобах сильно варіюють. Саме

Таблиця 1. Рекомендації Європейської асоціації урологів (2019)

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

це обмеження, імовірно, стало причиною їх виключення з європейських урологічних настанов. Проте низка препаратів, у яких дотримуються вказаного вмісту ПАЦ, наприклад екстракт журавлини (уропак-36), демонструють добру клінічну ефективність, однак, згідно з інструкцією для використання, вони можуть призначатись у комплексній терапії гострого циститу або для запобігання рецидивам. Це було продемонстровано в рандомізованому клінічному плацебо-контрольованому дослідженні, результати якого були опубліковані в «Міжнародному журналі урології та нефрології» [5].

Застосування екстракту журавлини з концентрацією проантоціаніду А 36 мг дозволило досягти таких результатів:

— мікроскопічні показники лейкоцитурії в групі журавлини зменшились до рівня 0,36 порівняно з 2,0 у групі плацебо ($p < 0,001$);

— значення суб'єктивного бала дизурії — 0,19 порівняно з 1,47 у групі плацебо;

— формування біоплівки ($p < 0,01$) і зростання бактерій ($p < 0,001$) зменшилося в групі журавлини.

Саме застосування екстракту журавлини, що містить 36 мг проантоціанідинів, дозволило знизити кількість рецидивів інфекцій нижнього сечового тракту до 33,33 % порівняно з 88,89 % у групі плацебо [5]. Отже, можна зробити висновки, що загальна ефективність і переносимість засобів, які містять екстракт журавлини зі вмістом ПАЦ 36 мг, значно перевершували плацебо.

Одним з результатів резистентності до лікування є повторення епізодів циститу. Так, за даними низки досліджень [1], у 25–50 % жінок протягом року розвиваються рецидиви гострого циститу після перенесеного епізоду. Дослідження патогенезу циститу показали, що джерелами даної проблеми є безконтрольне використання антибіотиків, а також здатність збудників, найважливішим з яких залишається *E.coli* (80 % випадків циститу), формувати антибіотикорезистентні штами й утворювати бактеріальні спільноти, захищені бактеріальною плівкою. Такі спільноти вкрай складно піддаються лікуванню антибіотиками, тому що вимагають досягнення концентрації в 1000–1500 разів вищої, ніж необхідна для позбавлення від планктонної форми збудника.

Для досягнення результатів лікування в такій клінічній ситуації необхідна речовина, здатна проникнути в товщу бактеріальних плівок, епітелію і впливати на збудник (насамперед *E.coli*), крім того, необхідна їй добра переносимість пацієнтом. Таким вимогам відповідає низка похідних фенотіазину, зокрема метилтіонінію хлорид (відомий раніше як метиленовий синій). Метилтіонінію хлорид показав унікальне поєднання властивостей — здатність глибоко проникнути в бактеріальні плівки й руйнувати їх завдяки гідрофільності й малій молекулярній масі. Більше того, метилтіонінію хлорид діє бактерицидно на грамнегативні бактерії (зокрема, *E.coli*) через спорідненість

Таблиця 2. Принципи раціонального лікування циститу

Група	Добова доза	Тривалість терапії
Фосфоміцину трометамол (бажано залишити для вагітних)	3 г одноразово	1 день
Ніфуратель пріоритетно (альтернативно — фурамаг)	200–400 мг × 3 (50–100 мг тричі)	5 днів
Фітотерапія		
Канефрон Н	50 крапель/2 таблетки тричі. Дозволяється вагітним після консультації з лікарем	7 днів (тривалість лікування визначає лікар індивідуально)
Дієтичні добавки		
Уропак-36 (вміст ПАЦ 36 мг)	1 капсула на добу. Може рекомендуватись лікарем як дієтична добавка до раціону харчування як додаткове джерело флавоноїдів вагітним — при безсимптомній бактеріурії і дітям із 6 років, пацієнтам із цукровим діабетом і тим, які мають захворювання шлунка	10 днів (тривалість використання визначає лікар індивідуально)
Уриклар, фітолізін актив	Сила рекомендацій мала	10–25 днів або згідно з рекомендаціями лікаря
Інші		
Метилтіонінію хлорид (Пембіна-Блю)	1 капсула двічі	10 діб
Альтернативні		
Цефалоспорины		3 дні
Якщо локальна резистентність відома (для <i>E.coli</i> < 20 %)		
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	3 дні
Левовофлоксацин (при урогенітальних інфекціях або в чоловіків)	500 мг на добу	7 днів

Таблиця 3. Ризики рецидивів і необхідна тактика

Ризик	Діагностична тактика	Лікування
Вік до 5 років	Мікційна цистографія	Протирефлюксна терапія (за наявності рефлюксу) + профілактичне тривале лікування
Наявні внутрішньоклітинні збудники	Полімеразна ланцюгова реакція зскрібків для жінок і ранішньої сечі для чоловіків	Лікування збудника
Перименопауза	УЗД малого тазу, оцінка естрогенового фону	Гімнастика Кегеля, замісна естрогенна терапія, тривале призначення профілактичної дози
Відсутність наявних ризиків при рецидивуючій інфекції		Вакциноterapia (уривак [6])

до порино-протеїнових каналів зовнішньої мембрани бактерій [6].

Група дослідників із центру Велмана Масачусетського госпіталю довела його здатність усувати збудник з уротелію, полегшувати усунення збудника з глибоких шарів перехідного епітелію сечового міхура, що ставить питання про можливість застосування його для усунення бактеріальних спільнот — найважливішого джерела рецидиву й хронізації циститу. На нашому ринку ця сполука вже присутня в уроантисептику, що являє собою комбінацію метилтіонінію хлориду й рослинних екстрактів (Пембіна-Блю), який ретельно проаналізований у попередньому номері журналу [7]. До його безперечних переваг належать відмінна переносимість, безпечність і висока ефективність за наявності резистентних до антибіотиків збудників інфекції. Широке визнання препарат знаходить серед пацієнтів, які обережно ставляться до антибактеріальної терапії циститу.

Отже, можна сформулювати принципи раціонального лікування циститу, адаптуючи рекомендації ЄАУ (2019) до сучасних умов (табл. 2).

Окремо стоїть питання профілактики рецидивів циститу. При повторенні інфекції слід оцінити ризики (табл. 3).

Важливим компонентом ефективної терапії циститу є призначення профілактичної дози, для чого використовують 1/3–1/4 дози уроантисептика (Макмірор, фурамаг) одноразово на ніч або повну дозу Канефрону Н. Макмірор виводиться нирками, створює високі концентрації в сечі, особливо в нічний час, тому ефективність його для антибіотикопротекції особливо висока. Можливою практикою є застосування уропаку 36 або однієї капсули метилтіонінію хлориду.

Формування терапевтичних рекомендацій є досить динамічним процесом. Їх положення сьогодні міняються кожні два роки. Тому наведені рекомендації доцільно регулярно переоцінювати.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>
- Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M., Steindl H., Naber K.G. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol. Int.* 2018. 101(3). 327-336. doi: 10.1159/000493368. Epub 2018 Sep 19.
- <https://www.researchgate.net/project/REGATTA-Reducing-antibiotic-use-for-uncomplicated-urinary-tract-infection-in-general-practice-by-treatment-with-uva-ursi>
- Chughtai B., Thomas D., Howell A. Variability of commercial cranberry dietary supplements for the prevention of uropathogenic bacterial adhesion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016 Jul. 215(1). 122-3. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.046. Epub 2016 Apr 5.
- Singh I., Gautam L.K., Kaur I.R. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int. Urol. Nephrol.* 2016 Sep. 48(9). 1379-86. doi: 10.1007/s11255-016-1342-8. Epub 2016 Jun 17.
- Rahul P., Moiz A., Venkata S., Shrayanee D., Zeeshan F., Saif H. Nonphotodynamic Roles of Methylene Blue: Display of Distinct Antimycobacterial and Anticandidal Mode of Actions. *Hindawi Journal of Pathogens.* Vol. 2018. Article ID 3759704, 13 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2018/3759704>.
- Иванова М.Д. Новые возможности восстановления функции и целостности уротелия при лечении острого и хронического цистита с использованием метилтиониния хлорида. *Почки.* 2019. 8(3). 38-41.
- Иванов Д.Д., Иванова Т.П., Федоренко А.Г., Кушниренко С.В., Иванова М.Д. Возможности современной противорецидивной терапии инфекций мочевых путей у детей: исследование CRUTIL. *Почки.* 2019. 8(2). 80-89.

Отримано/Received 20.10.2019

Рецензовано/Revised 27.10.2019

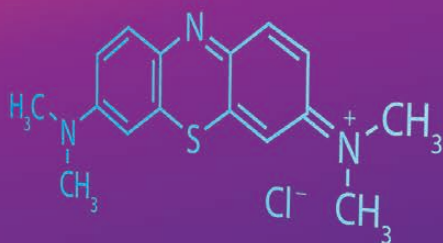
Прийнято до друку/Accepted 01.11.2019 ■

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

Пембіна-Блю

Комбінований засіб на основі уросептика метилтіонію 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: активні інгредієнти: екстракт сухий листя шавлії (*Salvia officinalis*)* 100 мг; екстракт плодів журавлини великоплідної (*Vaccinium macrocarpon*) з 40 % проантоціандинів 200 мг, метиленовий синій 30 мг; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний і крохмаль прежелатинізований; антикоагулянт стеарат магнію; склад капсули: желатин, барвники: діоксид титану, блискучий чорний, патентований синій V, піонс 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, сапонінів, органічних кислот, ефірних олій та інших речовин, з метою створення оптимальних умов функціонування сечовивідної системи, застосування при інфекціях сечового міхура та нирок, при сечокам'яній хворобі, зокрема як дієтична добавка. Завдяки складу виявляє антибактеріальну, сечогінну та підкисловувальну дію. *Шавлія (Salvia officinalis)* — містить алкалоїди, флавоноїди, глікозиди, сапоніни, органічні кислоти, ефірні олії та інші сполуки, які зумовлюють, серед іншого, бактеріостатичний та бактерицидний ефекти щодо бактерій; тому шавлію використовують для лікування інфекцій сечовивідної системи. Уросолова кислота, що міститься у шавлії та журавлині, зумовлює сечогінний ефект Пембіна-Блю. *Метиленовий синій* — фенотіазинова сполука, добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті, потрапляє до сечовивідної системи, де проявляє антисептичні властивості (мас бактерицидну дію), а потім виводиться переважно з сечею. Ці особливості зумовили його наявність у складі декількох засобів, призначених для лікування інфекцій сечовивідної 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, стільки ж, скільки і в апельсинах, грейпфрутах, лимонах, садових суніцях. Ягоди журавлини також містять вітаміни групи В: B1, B2, B5, B6, вітаміни Е, РР і вітамін К1 (філохінон). У складі журавлини переважають такі кислоти, як лимонна, яблучна, хінна, бензойна, урсолова, хлорогенова, олеанолова, кетоглутарова й оксикетомасляна. У ягодах журавлини є також бурштинова та щавелева 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. Люди журавлини також містять біофлавоноїди, такі як лейкоантоціани, флавоноли, антоціани, катехіни і фенолокислоти, а також бетаїн і важливі макро- і мікроелементи: калій, кальцій і фосфор. У журавлині порівняно багат марганцю, заліза, міді й молібдену, вона містить також магній, йод, барій, кобальт, бор, нікель, свинець, олово, срібло, цинк, хром, алюміній, титан. При такому багатому складі корисних речовин калорійність журавлини становить усього 28 ккал. Якщо розглянути склад 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 виявлено позитивний вплив журавлини на стан здоров'я при захворюваннях сечовивідної системи. Фахівцями доведено, що 1,5 склянки соку журавлини в день знижують ризик цього захворювання в два рази. Такий цілющий ефект ягід журавлини зумовлений вмістом у ній проантоціандинів 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 сечовивідної системи:** по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів; **для запобігання симптомів патології сечовивідної 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 гіпоцідних станах; особам, які чутливі до ацетилсаліцилової 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 Фармасьютікалс 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, г. Київ, ул. Ярославів Вал, 13/2Б, тел.: (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.

Иванов Д.Д.

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

Фитотерапия и лечение цистита: современные тенденции

Резюме. Лечение инфекций нижних мочевых путей, в частности цистита, остается актуальной проблемой современности. Широкая распространенность заболевания, формирование резистентных штаммов этиологических микроорганизмов, изменение микробиоты, ограниченный арсенал противомикробных мероприятий обуславливают ежегодную смену рекомендаций по рациональному лечению цистита. Последние рекомендации Европейской ассоциации урологов (2019) значительно ограничивают применение антибиотиков, в частности фторхинолонов, среди которых при отсутствии внутриклеточных возбудителей, на наш взгляд, цефалоспорины 3-го поколения в трехдневном режиме остаются приоритетными. Национальный опыт свидетельствует о широком успешном применении уроантисептиков группы современных нитрофурантоинов, резистентность к которым документируется у очень ограниченного количества людей с циститом. Учитывая то, что цистит встречается в основном у женщин, считаем целесообразным рекомендовать как пре-

парат первой линии нифуратель, который имеет широкий спектр действия и одновременно эффективен при специфическом и неспецифическом вульвовагините и бактериальном вагинозе, нередко являющемся провоцирующим фактором цистита, для приема в течение 5–7 дней. Среди альтернативных безрецептурных препаратов, которые успешно формируют доказательную базу, следует отметить фитониринговый препарат. Для поддержания функции и снижения риска обострений воспалительных заболеваний мочеполовой системы применяются диетические добавки, содержащие проантоцианидин А 36 мг и метилтиониния хлорид, назначаемые на 10 дней. Эти соединения наряду с нифурателем также успешно используют для приема профилактической редуцированной дозы однократно на ночь в течение одного — шести месяцев.

Ключевые слова: цистит; антибиотикорезистентность; нифуратель; Канефрон Н; комбинация метилтиониния хлорида и растительных экстрактов; экстракт клюквы; комбинация очищенных лизатов

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Phytotherapy and treatment of cystitis: current trends

Abstract. The treatment of lower urinary tract infections, in particular cystitis, remains an urgent problem of modern medicine. The high prevalence of the disease, formation of resistant strains of causative microorganisms, a change in microbiota, and a limited arsenal of antimicrobial agents lead to an annual change in recommendations for the rational treatment of cystitis. The latest recommendations of the European Association of Urology (2019) significantly limit the use of antibiotics, in particular fluoroquinolones, among which, in our opinion, 3rd generation cephalosporins in a three-day regimen remains a priority in the absence of intracellular pathogens. National experience indicates the widespread successful use of urinary antiseptics among modern nitrofurantoin, resistance to which is documented in a very limited number of people with cystitis. Given that cystitis occurs mainly in women, we consider it advisable to

recommend nifuratel as a first-line drug for 5–7 days. It has a wide spectrum of action and is effective for both specific and non-specific vulvovaginitis and bacterial vaginosis, which is often a provoking factor for cystitis. Among the alternative over-the-counter drugs that successfully form the evidence base, one should note a phytonirring drug. To maintain the function and reduce the risk of exacerbation of inflammatory genitourinary system diseases — dietary supplements, those containing 36 mg A-type proanthocyanidin and methylthioninium chloride, prescribed for 10 days. These compounds, along with nifuratel, are also successfully used in the form of a prophylactic reduced dose once per night for one to six months.

Keywords: cystitis; antibiotic resistance; nifuratel; Canephron H; combination of methylthioninium chloride and herbal extracts; cranberry extract; combination of purified lysates

Сошинський С.О., Іванов Д.Д.

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

Про можливості безперервного професійного розвитку для нефрологів

Два роки тому у своєму виступі перед медичною спільнотою професор, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика Вороненко Юрій Васильович запропонував упровадити термін «безперервний професійний розвиток» (БПР) у практику післядипломної освіти лікаря. Тієї ж осені 2017 року було започатковано унікальний для України освітній інтернет-ресурс для безперервного професійного розвитку лікарів — **Accelerator of Medical Information (Акселератор медичної інформації) accemedin.com (Аксемедін)** — український національний ІТ-продукт. На початку 2018 року Кабінет Міністрів України прийняв постанову № 302, в якій частково регламентував БПР лікарів в Україні. А у березні 2019 року побачив світ наказ № 466 МОЗ України, що формалізував усі зміни до БПР лікарів в Україні.

За 2018–2019 роки **Аксемедін став найпотужнішим інтернет-ресурсом для лікарів із безперервного професійного розвитку. Станом на жовтень 2019 року Аксемедін обрали понад 45 тисяч практикуючих лікарів з усіх регіонів України, серед яких понад 20 тисяч є активними користувачами (проводять на Аксемедін більше ніж 12 хвилин на день). За даними міжнародної аналітичної служби Proxima Research, Аксемедін визнаний найбільшим українським інтернет-ресурсом, яким користуються лікарі (у всіх категоріях: іноземні та українські інтернет-ресурси).**

В межах підписаних меморандумів з основними українськими установами післядипломної освіти (ліцензованими МОН, такими як НМАПО ім. П.Л. Шупика, ХМАПО, УЖДУ тощо) та іншими провайдерми БПР (дієвими медичними асоціаціями лікарів) **Аксемедін** разом із провідними фахівцями (професорами, докторами наук, лідерами професійних медичних асоціацій) сприяє доступу лікарів до легального, україномовного, освітнього та наукового контенту у вигляді статей, модульних онлайн-курсів, медичних конференцій та подій, публікує матеріали спеціалізованих медичних видань (зокрема, міжнародних) тощо.

Сьогодні на **Аксемедін** зібрано понад 2000 модулів україномовних освітніх онлайн-курсів та більше ніж 5000 одиниць контенту з доказової медицини (з урахуванням авторських та майнових прав). Весь контент **Аксемедін** надається користувачам у дистанційній формі (для лікарів первинної, вторинної ланок системи ОЗ та управлінців ОЗ), на підставі чинних протоколів лікування та навчальних планів, погоджених відповідними провайдерами з БПР. Великий масив освітніх даних наведено в розділі «Нефрологія», який включає матеріали з нефрології, дитячої нефрології та суміжних дисциплін за сприяння **Української асоціації дитячих нефрологів (УАДН)**.

Центральні органи виконавчої влади України у 2016–2019 роках видали низку регламентуючих документів щодо системи БПР. Відповідно до вказаних документів українські лікарі отримали можливість доступу до контенту БПР будь-яких провайдерів БПР, проте вимушені щорічно отримувати відповідні сертифікати для того, щоб набрати необхідні 50 балів БПР (що нараховуються залежно від рівня та інших показників певного освітнього заходу), мають вести, зберігати та надавати на розгляд атестаційним комісіям (які мають приймати рішення щодо підтвердження легітимності свідцтва лікаря на медичну практику чи непідтвердження) особисте освітнє портфоліо.

На виконання наказу МОЗ № 446 від 22.02.2019 р. **на Аксемедін створена можливість для кожного лікаря безоплатно зберігати, вести та передавати атестаційним комісіям особисте освітнє портфоліо.** Також розпочато інтеграцію із медичними інформаційними системами (e-Health) для унеможливлення корупційних проявів та фальсифікації даних БПР щодо отриманих лікарями знань.

Команда, яка працює над агрегатором Аксемедін — це сучасні програмісти, дизайнери, редактори та маркетологи з лікарською освітою, а також менеджери сфери бізнесу та охорони здоров'я. Створюючи

Аксемедін, команда керувалась нагальними потребами українського та світового суспільства щодо:

- зменшення шкоди від лікарських помилок (що призведе до підвищення якості медичної допомоги та оптимізації витратів системи ОЗ);

- підвищення прозорості та зменшення корупційних проявів у системі БПР;

- спрощення для лікаря процесу пошуку потрібного та легітимного контенту БПР (з відповідними сертифікатами та балами БПР);

- відповідності вимогам чинного законодавства, міжнародним нормами етики, зручності для українських лікарів отримання доступу до світового і вітчизняного освітнього контенту БПР, створеного на підставі доказової медицини та можливостей для кожного лікаря надавати більш якісну медичну допомогу пацієнтам.

Відповідно до прийнятих МОЗ та КМУ документів з 1 січня кожен практикуючий лікар має набирати протягом календарного року мінімум 50 балів. І не просто набрати, відвідуючи ті чи інші освітні заходи, а й отримувати відповідні сертифікати, що мають бути зараховані атестаційними комісіями як легітимні. І тут лікаря очікує декілька несподіванок, про які розповімо нижче.

МОЗ інформує, що з 2020 року за кожним лікарем буде закріплено близько 2000 грн (на рік), які будуть списуватись за принципом «гроші йдуть за лікарем» (після отримання лікарем БПР та сертифіката гроші мають зараховуватись на рахунок провайдерів БПР, акредитованих спеціальною агенцією МОЗ). Проте, розуміючи вартість БПР, потрібно знати, що за 2000 грн набрати 50 балів буде практично неможливо. Відповідно, лікарям необхідно буде витратити власні кошти для БПР, зокрема сплачуючи внески у професійні асоціації. Оплата за БПР стосується як проходження курсів у державних закладах післядипломної освіти, так і на освітніх платформах. Перевагою дистанційної форми БПР є зручність використання, економія часу та грошей лікаря.

Проте саме через певні несподіванки у БПР кожному лікарю варто визначити для себе так:

- 1) якими інструментами та послугами БПР (чесними/нечесними/платними/безоплатними) лікар буде користуватись;

- 2) якого провайдера послуг БПР лікар буде обирати і в який спосіб;

- 3) скільки балів (крім 50 обов'язкових) лікар планує для себе набрати за рік;

- 4) як лікар планує фінансувати свій БПР (за чий рахунок буде вчитись?);

- 5) чи у повсякденній роботі буде час і бажання дібрати певну кількість балів БПР, якщо ті, що вже були набрані, атестаційна комісія з певних причин не буде приймати. Наприклад, більшість конференцій, які заявляють, що після їх відвідування можна буде отримати сертифікаті з 10 і навіть з 30 балами, не є легітимними щодо присвоєння такої кількості балів. Така ж ситуація і з численними освітніми установами, громадськими та державними організаціями, інститутами тощо. Їх

ліцензії на освіту (за наявності) ще не свідчать, що надані бали будуть прийняті та зараховані атестаційними комісіями.

Тому вибір лікарем контенту БПР та платформи (на якій лікар зможе обирати провайдерів БПР та отримувати легальні сертифікати) повинен бути виваженим та обачним.

На ринку України діють чимало різноманітних сайтів, які пропонують БПР лікарям. І будуть діяти ще більше. Обирати ресурс для онлайн-розвитку потрібно, зважаючи на рекомендації колег та досвід професійної спільноти. Легкість та простота БПР, обіцянки та красиві ілюстрації можуть бути оманливими, і саме через це лікарю не варто витрачати час на рекламні або «безоплатні» ресурси. Потрібно знати: безоплатне не буває якісним. Хіба якщо така пропозиція — «рекламний капкан».

Вивчаючи ринок та впроваджуючи експерименти з формою оплати лікарями власного БПР (на Аксемедін розпочато впровадження форми онлайн-оплати за БПР з березня 2019 року), провайдери БПР-послуг **стикнулись із проблемою браку в лікарів коштів на платіжних картках** (через невеликі офіційні зарплати) і частими проханнями оплатити готівкою такі послуги або отримати «візит на конференцію» за рахунок фарм-індустрії.

У межах Аксемедін було проведено опитування (вибірка становила 4356 лікарів), щоб з'ясувати шляхи подолання браку в лікарів коштів для онлайн-платежів за БПР тощо. Отримані результати показали, що 83 % лікарів прагнуть мати окрему банківську кредитну карту (з безоплатним користуванням кредитними коштами протягом 90 днів у сумі, що не має перевищувати 1000 грн на місяць). Аксемедін ініціативно пішов назустріч лікарям та започаткував проект із комерційним банком «Банк Траст-Капітал» (Health Care Bank), якій підтримав ініціативу безоплатної видачі кредитних карток лікарям для оплати БПР із щомісячним авансовим лімітом у 1000 гривень.

Дуже важливим питанням є **приналежність лікаря до відповідної асоціації**. Влада планує у стислі терміни прийняти закон про лікарське самоврядування, відповідно до якого всі лікарі будуть врешті-решт отримувати ліцензії та ними відповідати за якість наданої медичної допомоги. Саме тому участь у фаховій асоціації як члена (і відповідна реєстрація (приєднання до асоціації) через Аксемедін) надасть можливість лікарю автоматизованої акредитації та допоможе у подальшому ліцензуванні.

Українська асоціація дитячих нефрологів із 2020 року стає членом Європейської асоціації дитячих нефрологів (ESPN) через сплату членських внесків до УАДН. Із 2020 року УАДН трансформується в **Українську асоціацію нефрологів (УАН)**, що матиме 3 секції — дитячої нефрології, нефрології та междисциплінарну (суміжних дисциплін).

Реєстрація на Аксемедін для членів УАДН (автоматично УАН з 2020 року) дозволить гарантовано отримувати бали, що приймаються атестаційними комісіями

через особисте освітнє портфоліо. Для того щоб бали були гарантовано зараховані атестаційними комісіями, УАДН (УАН) проведе спільно з Аксемедін верифікацію провайдерів БПР і рекомендує своїм членам саме тих, які є якісними та затвердженими МОЗ.

Оплата БПР для членів УАДН (УАН) на Аксемедін буде проводитись з дисконтом від заявленої УАДН (УАН) суми, що за попередніми розрахунками становитиме (для нефрологів) близько 20 тис. гривень на рік. Авансова сплата за БПР буде реалізована через картку банку. При цьому Аксемедін гарантує діяти відповідно до чинного законодавства в межах етики, стратегії компанії та інтересів професійної медичної спільноти.

Потрібно запам'ятати, що в основі нової технології передавання знань у системі БПР лікарів мають бути принципи, які пропонує Аксемедін у співпраці з **Українською асоціацією дитячих нефрологів**: індивідуалізація освіти; навчання на робочому місці (чи у зручному для лікаря місці); ефективний пошук професійної інформації; впровадження єдиного освітнього простору; постійний комп'ютерний самоконтроль знань; дистанційний початковий і завершальний контроль; інформаційна децентралізація неформальної та інформальної освіти; впровадження логіки компетенцій; створення та збереження індивідуального освітнього портфоліо та автоматизованої атестації.

На Аксемедін лікар може обирати не лише свою участь у медичних конференціях, семінарах, майстер-класах, не лише доступ до статей доказової медицини, не лише участь у соціальних опитуваннях чи можливість придбати електронний квиток на тематичне удосконалення (ТУ) верифікованого провайдера БПР. **Лікар може професійно розвиватись** на Аксемедін **через інноваційні, модульні, авторські онлайн-курси**, які дають можливість детально ознайомитись з освітнім матеріалом у відеоформаті, зберігаючи власний прогрес розвитку і повертаючись до цікавих частин курсу у зручний для лікаря час. Авторами онлайн-курсів, які розміщено на Аксемедін, вже стали 47 відомих спікерів, керівників кафедр, очільників медичних асоціацій та лідерів медичних думок. Зважаючи на унікальну методику сертифікації онлайн-курсів, яка була розроблена Аксемедін спільно із НМАПО ім. П.Л. Шупика та ХМАПО, українські лікарі вже отримали можливість заробляти бали БПР за 50 різними спеціальностями.

Кожен авторський курс дозволяє:

— згадати важливу інформацію тим, хто вже давно не мав на це часу, або отримати доступ до впорядкованого та ретельно викладеного контенту, наданого у зрозумілій та доступній формі;

— здобути нові знання, які допоможуть лікарю приймати правильне клінічне рішення, зважаючи на питання межсекторальної взаємодії.

Найближчим часом на Аксемедін буде створено рейтинг авторів, спікерів та контенту БПР; лікар зможе написати власний відгук, отримати відповідь на будь-яке професійне питання безпосередньо від автора курсу та, за бажанням і наявності відповідних навичок, зможе сам стати автором (використовуючи пропозиції

Академії медичних авторів). **Авторські онлайн-курси варто спробувати кожному з тих лікарів, які прагнуть знати більше і більше заробляти!**

У світі щорічно на 37 % збільшується питома вага лікарів, які обирають онлайн-БПР для заощадження власного часу, коштів на поїздки, можливості широкого вибору та наявності контролю якості освітнього контенту з боку професійних асоціацій. Завдяки технологіям та напрацюванням контенту БПР з боку УАДН (УАН) безперервний професійний розвиток у режимі онлайн 24/7 більше доступний українським нефрологам. Маємо надію, що МОЗ та НЗСУ зроблять все залежне, щоб у 2020 році гроші «прийшли за пацієнтами» на вторинний рівень і нефрологи почали більше заробляти, якісно виконуючи свою професійну роботу. Саме професійний рівень знань лікаря й якість медичної допомоги будуть критеріями виплати коштів та їх кількості для тієї чи іншої лікарні, для того чи іншого лікаря. Закликаємо всіх лікарів: не зволікайте!

Отже, алгоритм дії для дитячих нефрологів, нефрологів та лікарів суміжних дисциплін (для гарантовано-го отримання 50 БПР) має такий вигляд:

1. Вступити в УАДН (УАН) або підтвердити своє членство на 2020 рік шляхом сплати членського внеску у 1000 гривень. Цей внесок автоматично гарантує членство в ESPN із відповідними привілеями європейської асоціації (<https://www.espn-online.org/become-a-member/>), безоплатну участь у двох нефрологічних конференціях в Україні (День нирки та REENA), отримання безпроцентної кредитної лінії від банку шляхом безкоштовного отримання платіжної картки для БПР.

2. Пройти/підтвердити реєстрацію на Аксемедін (через приєднання) до УАДН (УАН).

3. Скласти своє резюме лікаря та автоматично отримати портфоліо МОЗ на Аксемедін.

4. Вибрати на Аксемедін пакет БПР (із привілеями члена УАДН (УАН) та затвердженою асоціацією освітньою траєкторією для нефрологів та інших спеціальностей).

5. Безперервно професійно розвиватись у зручний час та набирати бали БПР на контенті тих провайдерів БПР, які будуть рекомендовані УАДН (УАН) та який буде обрано лікарем (курси, матеріали, ТУ тощо).

6. Відповідно до наказу МОЗ кожному лікарю у період із січня по березень наступного року необхідно надсилати своє особисте освітнє портфоліо до атестаційних комісій. Варто зауважити, що Аксемедін надає таку послугу всім членам УАДН (УАН) в межах підписаних меморандумів.

7. Порадити Аксемедін та Українську асоціацію дитячих нефрологів своїм колегам.

Реєструйтесь на Аксемедін, приєднуйтесь до Української асоціації дитячих нефрологів, отримуйте пільги як члени асоціації, безперервно професійно розвивайтесь, приймайте правильні клінічні рішення та більше заробляйте!

Отримано/Received 17.10.2019

Рецензовано/Revised 25.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 26.10.2019 ■

Кушніренко С.В.

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

Менеджмент гіперкаліємії в дітей із хронічною хворобою нирок

Резюме. Актуальність. Гіперкаліємія є найбільш поширеним електролітним порушенням, що спостерігається в пацієнтів із захворюванням нирок, особливо з хронічною хворобою нирок (ХХН), цукровим діабетом, серцевою недостатністю або тих, хто знаходиться на лікуванні антагоністами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. **Мета дослідження:** вивчення поширеності гіперкаліємії в дітей, хворих на ХХН 1–5-ї ст., і впровадження поетапного підходу із застосуванням калієвого біндера полістиренсульфонату натрію (ПСН) для лікування гіперкаліємії. **Матеріали та методи.** У 300 зразках крові дітей, хворих на ХХН 1–5-ї ст., визначали рівень сироваткового калію (СК). У 23 пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст. вивчали ефективність і переносимість ПСН для корекції гіперкаліємії. ПСН призначали перорально з розрахунку 1 г/кг маси тіла на добу, поділяючи розраховану дозу на 3 прийоми. Курс лікування тривав протягом 4 тижнів з наступним переходом на підтримуючу терапію в дозі 0,5 г/кг маси тіла. **Результати.** Отримані результати продемонстрували, що нормокаліємія (рівень СК 3,5–5,4 ммоль/л) мала місце в 73,3 % дітей із ХХН 1–5-ї ст. Діапазон значень СК 5,0–5,4 ммоль/л визначено в 60 пацієнтів (20,0 %) із ХХН 1–5-ї ст. Легкий ступінь гіперкаліємії (5,5–5,9 ммоль/л) реєструвався в 13,7 % дітей, хворих на ХХН 1–5-ї ст., середній ступінь гіперкаліємії (6,0–6,4 ммоль/л) — у 7 %, і тяжкий ступінь гіперкаліємії ($\geq 6,5$ ммоль/л) — у 6 % відповідно. Через 4 тижні лікування ПСН рівень СК знизився з $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,7 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$). Застосування ПСН супроводжувалось незначним підвищенням у сироватці крові рівня натрію (з $138,3 \pm 2,4$ ммоль/л до $140,7 \pm 2,2$ ммоль/л), що не виходив за межі нормального діапазону. Терапія ПСН добре переносилась, тільки 1 із 23 пацієнтів припинив прийом ПСН через шлунково-кишкову непереносимість. **Висновки.** Дисбаланс рівня СК у дітей із ХХН 1–5-ї ст. починається з порогових значень 5,0–5,4 ммоль/л, що потребує ретельного контролю й своєчасного поетапного підходу з метою усунення прогресування гіперкаліємії і мінімізації можливості виникнення небажаних наслідків. ПСН — калієвий біндер — ефективний лікарський засіб, який можна застосовувати для послідовного й безпечного зниження рівня СК у дітей із ХХН із гіперкаліємією в складі комплексної терапії.

Ключові слова: гіперкаліємія; хронічна хвороба нирок; діти; полістиренсульфонат натрію

Вступ

Гіперкаліємія визначається як вміст калію в сироватці або плазмі крові $> 5,5$ ммоль/л, проте верхня межа в недоношених і маленьких дітей може сягати 6,5 ммоль/л. Хоча в дітей імовірність розвитку гіперкаліємії менша, ніж у дорослих, вона не є рідкістю [16].

Гомеостатичні механізми регулюють баланс калію для підтримки високих внутрішньоклітинних рівнів, необхідних для забезпечення клітинних функцій (наприклад, метаболізму й росту), і низьких позаклітин-

них концентрацій для збереження крутого градієнта концентрації через клітинну мембрану, необхідного для збудження нерва й скорочення м'язів. Нормальні концентрації калію в сироватці й плазмі дітей і підлітків аналогічні таким у дорослих. Проте немовлята мають більш високий нормальний рівень калію за рахунок зниження екскреції калію із сечею, що викликається відносно підвищеною нечутливістю до альдостерону й зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

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

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

Для кореспонденції: Кушніренко Стелла Вікторівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, декан терапевтичного факультету, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичська, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: stella-alex@i.ua

For correspondence: PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Dean of the therapeutic faculty, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: stella-alex@i.ua

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

Гіперкаліємія є найбільш поширеним електролітним порушенням, що спостерігається в пацієнтів із захворюванням нирок, особливо з хронічною хворобою нирок (ХХН), цукровим діабетом (ЦД), серцевою недостатністю (СН) або тих, які перебувають на лікуванні антагоністами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [2, 7, 12, 13].

Справжня частота й поширеність гіперкаліємії невідома, але, за оцінками, вона становить 2–3 % серед населення в цілому і 1–10 % серед госпіталізованих пацієнтів. Особи з ХХН, СН, ЦД і ті, хто приймає антагоністи РААС, а також більше ніж половина пацієнтів із предіалізними стадіями мають приблизно вдвічі вищий ризик розвитку гіперкаліємії [22].

Незважаючи на наявність низки публікацій, які демонструють, що гіперкаліємія є менш небезпечним станом при ХХН із кращою переносимістю при гіршій функції нирок (Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) project), пояснюють це формуванням адаптації/толерантності до затримки калію (K^+) і ставлять під сумнів поточне використання єдиного оптимального діапазону K^+ для всіх пацієнтів, гіперкаліємія, однак, визнана основним ризиком потенційно небезпечних для життя серцевих аритмічних ускладнень і основним показанням для проведення невідкладної медичної допомоги й звернення до екстракорпоральної замісної терапії [3, 4, 5, 8, 11, 15, 20, 21].

Уперше в Україні аналізується поширеність гіперкаліємії за рівнем ШКФ у дітей, хворих на ХХН 1–5-ї ст. Уперше запропоновано поетапний підхід при гіперкаліємії в дітей, хворих на ХХН, із досвідом застосування калієвого біндера полістиренсульфату натрію (ПСН) для лікування гіперкаліємії в дітей, хворих на ХХН.

Мета даного дослідження полягала у вивченні поширеності гіперкаліємії в дітей, хворих на ХХН 1–5-ї ст., і впровадженні поетапного підходу із застосуванням калієвого біндера ПСН для лікування гіперкаліємії.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 300 дітей із ХХН 1-5-ї ст. віком від 2 до 17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні нефрології Київського міського дитячого нефрологічного центру на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1. Усі пацієнти підлягали повному обстеженню й лікуванню згідно з Протоколом лікування дітей із хронічною нирковою недостатністю, затвердженим Наказом МОЗ України № 365 від 20.07.2005 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча нефрологія».

Пацієнти, залучені в дослідження, і їхні батьки дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Дослідження було схвалено комітетом з біоетики Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1 і відповідало етичним і морально-правовим вимогам згідно з Наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000.

Усім хворим визначали ШКФ за формулою Шварца (GFR Calculator for children and adolescents 1 to 17 years), що стало підставою для розподілу їх за стадіями безвідносно до діагнозу відповідно до класифікації ХХН.

У 300 зразках крові дітей, хворих на ХХН 1–5-ї ст., після виключення псевдодетермінант гіперкаліємії визначали рівень сироваткового калію (СК). Для інтерпретації результатів використовували таку градацію: СК < 5,0 ммоль/л; СК 5,0–5,4 ммоль/л; СК 5,5–5,9 ммоль/л; СК 6,0–6,4 ммоль/л; СК ≥ 6,5 ммоль/л. Визначення гіперкаліємії варіює. СК > 5,0 ммоль/л вказує на дисбаланс калію. Для визначення ступеня тяжкості застосовуються порогові значення, такі як: легкий ($K^+ = 5,5–5,9$ ммоль/л), середній ($K^+ = 6,0–6,4$ ммоль/л), тяжкий ($K^+ ≥ 6,5$ ммоль/л).

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням пакета сучасних прикладних програм для статистичного аналізу і обробки даних Statistica 6.0 із використанням параметричного методу оцінки відмінностей середніх двох вибірок за критерієм Стьюдента, результати наводились у формі таблиць. Для оцінки вірогідності отриманих результатів прийнятий рівень значимості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Отримані результати продемонстрували, що рівень СК < 5,0 ммоль/л, але вище ніж 3,5 ммоль/л реєструвався в 160 пацієнтів з ХХН 1–5-ї ст. (53,3 %). Дані наведені в табл. 1. Діапазон значень СК 5,0–5,4 ммоль/л визначено в 60 пацієнтів (20,0 %) із ХХН 1–5-ї ст. Отже, нормокаліємія (3,5–5,4 ммоль/л) мала місце в 73,3% досліджуваних пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст. Легкий ступінь гіперкаліємії (5,5–5,9 ммоль/л), керуючись Європейськими пороговими значеннями, визначили в 41 дитини (13,7 %) із ХХН 1–5-ї ст. Середній ступінь гіперкаліємії (6,0–6,4 ммоль/л) зареєстровано у 21 пацієнта (7 %) із ХХН 1–5-ї ст., тяжкий ступінь гіперкаліємії (≥ 6,5 ммоль/л) — у 18 пацієнтів (6 %) відповідно.

Детальний аналіз вмісту СК залежно рівня ШКФ продемонстрував, що рівень СК < 5,0 ммоль/л, але вище ніж > 3,5 ммоль/л реєструвався в 76,5 % пацієнтів із ХХН 1-ї ст., 60 % — з ХХН 2-ї ст., 52,6 % — із ХХН 3-ї ст., 26,9 % — з ХХН 4-ї ст. і 14,9 % — із ХХН 5-ї ст. Діапазон значень СК 5,0–5,4 ммоль/л визначався в 14,1 % пацієнтів із ХХН 1-ї ст., 23,5 % — з ХХН 2-ї ст., 22,8 % — із ХХН 3-ї ст., 23,1 % — із ХХН 4-ї ст. і 19,2 % — із ХХН 5-ї ст. Оцінюючи динаміку рівня СК відповідно до європейських порогових значень і значень, прийнятих у США, можна відмітити, що навіть при значеннях СК < 5,0 ммоль/л кількість пацієнтів зменшується зі зниженням рівня ШКФ майже в 5 разів — з 76,5 % при ХХН 1-ї ст. до 14,9 % при ХХН 5-ї ст. У той же час динаміка кількості пацієнтів із рівнем СК 5,0–5,4 ммоль/л, який європейськими пороговими значеннями інтерпретується як нормокаліємія, продемонструвала зовсім іншу тенденцію — до збільшення з 14,1 % пацієнтів із ХХН 1-ї ст. до 23,1 % пацієнтів із ХХН 4-ї ст. Частка хворих із легким ступенем гіперкаліємії (5,5–5,9 ммоль/л) також мала тенденцію до збільшення зі зменшенням ШКФ. Так, серед хворих із ХХН 1-ї ст. кількість пацієнтів з легким ступенем гіперкаліємії дорівнювала 8,2 %, з ХХН 2-ї ст. — 10,6 %, з ХХН 3-ї ст. — 14,0 %, з ХХН 4-ї ст. — 19,2 % і з ХХН

5-ї ст. — 25,5 %. Отже, кількість пацієнтів із легким ступенем гіперкаліємії збільшувалась втричі при зниженні ШКФ з > 90 мл/хв/1,73 м² до < 15 мл/хв/1,73 м².

Середній ступінь гіперкаліємії (6,0–6,4 ммоль/л) реєструвався в 1,2 % пацієнтів із ХХН 1-ї ст., 3,5 % пацієнтів з ХХН 2-ї ст., 5,3 % пацієнтів із ХХН 3-ї ст., 7,7 % пацієнтів із ХХН 4-ї ст. і 25,5 % пацієнтів із ХХН 5-ї ст. Аналізуючи приріст пацієнтів із середнім ступенем гіперкаліємії, можна зробити висновок, що найбільша різниця існує між 1, 3 і 5-ю стадією ХХН. Кількість пацієнтів збільшується в 5 разів. А у випадку порівняння ХХН 1-ї ст. і ХХН 5-ї ст. — у 25 разів. Тяжкий ступінь гіперкаліємії визначено у 2,4 % пацієнтів із ХХН 2-ї ст., 5,3 % — із ХХН 3-ї ст., 23,1 % — із ХХН 4-ї ст. і 14,9 % пацієнтів із ХХН 5-ї ст. Поступове збільшення пацієнтів із тяжким ступенем гіперкаліємії від ХХН 1-ї ст. до ХХН 4-ї ст. у 10 разів і зменшення до 14,9 % при ХХН 5-ї ст. пояснювалось тим, що пацієнти з ХХН 5-ї ст. отримували нирково-замісну терапію (гемодіаліз).

Отже, можна констатувати, що дисбаланс рівня СК у пацієнтів з ХХН 1–5-ї ст. починається з порогових значень 5,0–5,4 ммоль/л, що потребує ретельного контролю й своєчасного поетапного підходу із метою усунення прогресування гіперкаліємії і мінімізації виникнення небажаних наслідків.

На сьогодні немає єдиної думки щодо того, скільки тестів, які показують збільшення СК, необхідно для виявлення клінічно значимої гіперкаліємії. Відповідно до принципів KDIGO вимірювання калію рекомендується

протягом 1 тижня після початку антиРААС-терапії або титрування дози в пацієнтів зі зниженою нирковою функцією. Аналогічно до принципів KDIGO рекомендується вимірювання СК перед початком антиРААС-терапії, між 1–2 тижнями і в подальшому — після кожного збільшення дози (2008). Тому хоча б одноразове тестування СК може ідентифікувати пацієнтів із ризиком розвитку хронічної гіперкаліємії, особливо з більш розвиненою ХХН і введеними антиРААС-препаратами, тестування щонайменше двічі на рік, мабуть, є розумним підходом до правильного виявлення хронічної гіперкаліємії. Оцінка СК у пацієнтів із ХХН стає необхідною перед початком антиРААС-терапії, через 1–2 тижні після початку й при кожному збільшенні дози.

Гіперкаліємія в переважній більшості досліджуваних пацієнтів перебігала безсимптомно, але 23 пацієнти скаржились на такі неспецифічні симптоми, як серцебиття, нудота, біль у м'язах, слабкість або парестезія. Брадикардія під час спостереження за хворими з гіперкаліємією спостерігалась у 5 пацієнтів із ХХН 5-ї ст., ініціюючи проведення позапланового сеансу діалізу. При хронічній гіперкаліємії брадикардія зустрічається рідко через адаптаційні механізми, моніторинг електрокардіограми дозволяє отримати клінічне уявлення про тяжкість відхилень, пов'язаних із калійзалежними змінами серцевого ритму.

Дійсно, хоча ЕКГ вважається основним інструментом для діагностики гіперкаліємії, у нашому дослідженні тільки у 18 пацієнтів (22,5 %) із 80 відповідали критеріям зміни ЕКГ, що відображають гіперкаліємію.

Таблиця 1. Рівень сироваткового калію в пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст. (абс/%)

Стадія ХХН	< 5,0 ммоль/л	5,0–5,4 ммоль/л	5,5–5,9 ммоль/л	6,0–6,4 ммоль	≥ 6,5 ммоль/л
1-ша (n = 85)	65/76,5	12/14,1	7/8,2	1/1,2	–
2-га (n = 85)	51/60	20/23,5	9/10,6	3/3,5	2/2,4
3-тя (n = 57)	30/52,6	13/22,8	8/14,0	3/5,3	3/5,3
4-та (n = 26)	7/26,9	6/23,1	5/19,2	2/7,7	6/23,1
5-та (n = 47)	7/14,9	9/19,2	12/25,5	12/25,5	7/14,9
Усього, абс.	160	60	41	21	18

Таблиця 2. Поетапний підхід до гіперкаліємії у хворих на ХХН

СК < 5,0 ммоль/л	Надати інформацію, щоб уникнути надмірного вживання калію з їжею
СК > 5,0 ммоль/л	Посилити контроль за СК і перевірити наявність гіперкаліємічних не-антиРААС-препаратів
	Корекція метаболічного ацидозу, якщо він наявний Розглянути питання про зниження дози антагоністів РААС
СК > 5,5 ммоль/л	Знизити або зупинити антиРААС-терапію
	План дієтичного консультування
	Оптимізувати діуретичну терапію Застосування К-біндерів
СК > 6,5 ммоль/л	Зупинити антиРААС-терапію
	Зробити ЕКГ
	У випадку персистенції СК > 7,5 ммоль/л — почати внутрішньовенне введення (бікарбонат, інсулін + глюкоза, кальцію глюконат) і врешті-решт — діалізу терапію

Таблиця 3. Динаміка рівня електролітів у дітей, хворих на ХХН, із гіперкаліємією, які отримували ПСН (ммоль/л)

Показник	До лікування	Після лікування
K	5,9 ± 0,4	4,7 ± 0,3*
Na	138,3 ± 2,4	140,7 ± 2,2

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

Поетапний практичний підхід менеджменту гіперкаліємії у хворих на ХХН подано в табл. 2 [6, 18]. Лікування є багатограним, основними його складовими є моніторинг з ретельним переглядом ліків, які потенційно збільшують СК, дієтичне консультування, застосування калієвих біндерів.

У 23 пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст. вивчали ефективність і переносимість полістиренсульфонату натрію для корекції гіперкаліємії. ПСН — органічна натрій-вмісна смола, що не абсорбується, для перорального й ректального застосування. ПСН застосовується упродовж останніх шести десятиріч (затверджений FDA в 1958 році) для лікування хронічної гіперкаліємії шляхом індукції водянистої діареї із залежною втратою калію [1, 6, 9, 10, 14, 17, 19]. ПСН призначали перорально з розрахунку 1 г/кг маси тіла на добу, поділяючи розраховану дозу на 3 прийоми. Дозу порошку перед застосуванням змішували з невеликою кількістю рідини — 3–4 мл води на кожен грам порошку. Курс лікування тривав протягом 4 тижнів з наступним переходом на підтримуючу терапію в дозі 0,5 г/кг маси тіла. Терапія припинялась, при досягненні рівня СК нижче за 5 ммоль/л.

Оцінювали наявність побічних ефектів, потенційно пов'язаних із застосуванням ПСН, аналізували зміни в електролітному складі сироватки крові до і після призначення ПСН-терапії. Через 4 тижні в сироватці крові рівень калію знизився з $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,7 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Застосування ПСН було пов'язане з невеликим підвищенням у сироватці крові рівня натрію (з $138,3 \pm 2,4$ ммоль/л до $140,7 \pm 2,2$ ммоль/л), що не виходив за межі нормального діапазону. Рівень СК залишався $\geq 3,5$ ммоль/л у всіх пацієнтів. Найпоширеніші побічні явища реєструвалися у вигляді діареї або запору (13,0 % пацієнтів), що є прийнятним для даної категорії пацієнтів. Терапія ПСН добре переносилась, тільки 1 із 23 пацієнтів припинив прийом ПСН через шлунково-кишкову непереносимість.

Отже, ПСН — калієвий біндер — ефективний лікарський засіб, який можна застосовувати для послідовного й безпечного зниження рівня СК у дітей із ХХН і гіперкаліємією в складі комплексної терапії.

Висновки

Отримані результати продемонстрували, що нормакаліємія (рівень СК 3,5–5,4 ммоль/л) мала місце в 73,3 % дітей із ХХН 1–5-ї ст. Діапазон значень СК 5,0–

5,4 ммоль/л визначено в 60 пацієнтів (20,0 %) з ХХН 1–5-ї ст. Легкий ступінь гіперкаліємії (5,5–5,9 ммоль/л) реєструвався в 13,7 % дітей, хворих на ХХН 1–5-ї ст., середній ступінь гіперкаліємії (6,0–6,4 ммоль/л) — у 7 % і тяжкий ступінь гіперкаліємії ($\geq 6,5$ ммоль/л) — у 6 % відповідно.

Отже, можна констатувати, що дисбаланс рівня СК у пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст. починається з порогових значень 5,0–5,4 ммоль/л, що потребує ретельного контролю й своєчасного поетапного підходу з метою усунення прогресування гіперкаліємії і мінімізації виникнення небажаних наслідків.

Поетапний практичний підхід до менеджменту гіперкаліємії є багатограним, основними його складовими є моніторинг із ретельним переглядом ліків, що потенційно збільшують СК, дієтичне консультування й застосування калієвих біндерів (ПСН).

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Рецензенти: зав. відділом дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМНУ», д.м.н. В.Ф. Петербургський; завідувач кафедри педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор Т.В. Марушко.

Список літератури

1. Abuelo J.G. Treatment of severe hyperkalemia: confronting 4 fallacies. *Kidney Int. Rep.* 2017. Vol. 7. № 3(1). P. 47-55.
2. Best Practices in Managing Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease. NKF. 2016. URL: www.kidney.org.
3. Bianchi S., Aucella F., De Nicola L. et al. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *Journal of Nephrology*. 2019. Vol. 32(4). P. 499-516.
4. Chang A.R., Sang Y., Leddy J. et al. Antihypertensive medications and the prevalence of hyperkalemia in a large health system. *Hypertension*. 2016. Vol. 67(6). P. 1181-1188.
5. Collins A.J., Pitt B., Reaven N. et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am. J. Nephrol.* 2017. Vol. 46. P. 213-221.
6. De Nicola L., Di Lullo L., Paoletti E. et al. Chronic Hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice. *Journal of Nephrology*. 2018. Vol. 31(5). P. 653-664.
7. Fitch K., Woolley J.M., Engel T., Blumen H. The Clinical and economic burden of hyperkalemia on medicare and commercial payers. *American Health & Drug Benefits*. 2017. Vol. 10(4). P. 202-209.

8. Gasparini A., Evans M., Barany P. et al. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREAtinine Measurements (SCREAM) project. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019. Vol. 34(9). P. 1534-1541.
9. Georgianos P.I., Liampas I., Kyriakou A. et al. Evaluation of the tolerability and efficacy of sodium polystyrene sulfonate for long-term management of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2017. Vol. 49(12). P. 2217-2221.
10. Georgianos P.I., Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney international.* 2018. Vol. 93. P. 325-334.
11. Hughes-Austin J.M., Rifkin D.E., Beben T. et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 12. P. 245-252.
12. Kovesdy C.P. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017. Vol. 18(1). P. 41-47.
13. Lazich I., Bakris G.L. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2014. Vol. 34. P. 333-339.
14. Lepage L., Dufour A.C., Doiron J. et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 10(12). P. 2136-2142.
15. Luo J., Brunelli S.M., Jensen D.E., Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016. Vol. 11. P. 90-100.
16. Masilamani K., van der Voort. The management of acute hyperkalemia in neonates and children. *J. Arch. Dis. Child.* 2012. Vol. 97(4). P. 376-380.
17. Mistry M., Shea A., Giguere P., Nguyen M.L. Evaluation of sodium polystyrene sulfonate dosing strategies in the inpatient management of hyperkalemia. *Ann. Pharmacother.* 2016. Vol. 50(6). P. 455-462.
18. Montford J.R., Linas S. How dangerous is hyperkalemia. *JASN.* 2017. Vol. 28(11). P. 3155-3165.
19. Nakamura T., Fujisaki T., Miyazono M. et al. Risk and benefits of sodium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in patients on maintenance hemodialysis. *Drugs in R&D.* 2018. Vol. 18(3). P. 231-235.
20. Nakhoul G.N., Huang H., Arrigain S. et al. Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2015. Vol. 41. P. 456-463.
21. Núñez J., Bayés-Genís A., Zannad F. et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation.* 2018. Vol. 137(13). P. 1320-1330.
22. Sarafidis P.A., Blacklock R., Wood E. et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 7. P. 1234-1241.

Отримано/Received 18.10.2019

Рецензовано/Revised 30.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 04.11.2019 ■

Information about authors

Stella Kushnirenko, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Dean of the therapeutic faculty, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: stella-alex@i.ua; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>

Кушниренко С.В.

Національна медичинська академія последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Менеджмент гиперкалиемии у детей с хронической болезнью почек

Резюме. Актуальность. Гиперкалиемия является наиболее распространенным электролитным нарушением, наблюдаемым у пациентов с заболеваниями почек, особенно с хронической болезнью почек (ХБП), сахарным диабетом, сердечной недостаточностью или тех, кто находится на лечении антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. **Цель исследования:** изучение распространенности гиперкалиемии у детей с ХБП 1–5-й ст. и внедрение поэтапного подхода с использованием калиевого биндера полистиренсульфоната натрия (ПСН) для лечения гиперкалиемии. **Материалы и методы.** В 300 образцах крови детей с ХБП 1–5-й ст. определяли уровень сывороточного калия (СК). У 23 пациентов с ХБП 1–5-й ст. изучали эффективность и переносимость ПСН для коррекции гиперкалиемии. ПСН назначали перорально из расчета 1 г/кг массы тела в сутки, разделяя рассчитанную дозу на 3 приема. Курс лечения длился 4 недели с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе 0,5 г/кг массы тела. **Результаты.** Полученные результаты продемонстрировали, что нормокалиемия (уровень СК 3,5–5,4 ммоль/л) имела место у 73,3 % детей с ХБП 1–5-й ст. Диапазон значений СК 5,0–5,4 ммоль/л определен у 60 пациентов (20,0 %) с ХБП 1–5-й ст. Легкая степень гиперкалиемии (5,5–5,9 ммоль/л)

регистрировалась у 13,7 % детей с ХБП 1–5-й ст., средняя степень гиперкалиемии (6,0–6,4 ммоль/л) — у 7 %, и тяжелая степень гиперкалиемии ($\geq 6,5$ ммоль/л) — у 6 % соответственно. Через 4 недели лечения ПСН уровень СК снизился с $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,7 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$). Использование ПСН сопровождалось незначительным повышением в сыворотке крови уровня натрия ($138,3 \pm 2,4$ ммоль/л до $140,7 \pm 2,2$ ммоль/л), не выходящего за границы нормального диапазона. Терапия ПСН хорошо переносилась, только 1 из 23 пациентов прекратил прием ПСН из-за желудочно-кишечной непереносимости. **Выводы.** Дисбаланс уровня СК у детей с ХБП 1–5-й ст. начинается с пороговых значений 5,0–5,4 ммоль/л, что требует тщательного контроля и своевременного поэтапного подхода с целью устранения прогрессирования гиперкалиемии и минимизации возможности возникновения нежелательных последствий. ПСН — калиевый биндер — эффективное медикаментозное средство, которое можно использовать для последовательного и безопасного снижения уровня СК у детей с ХБП с гиперкалиемией в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: гиперкалиемия; хроническая болезнь почек; дети; полистиренсульфонат натрия

S.V. Kushnirenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Hyperkalemia management in children with chronic kidney disease

Summary. Background. Hyperkalemia is the most common electrolyte disorder in patients with kidney disease, especially with chronic kidney disease (CKD), diabetes mellitus, heart failure, or in those who are treated with renin-angiotensin-aldosterone system antagonists. Objective: to study the prevalence of hyperkalemia in children with CKD stage 1–5 and introduce a phased approach using potassium binder sodium polystyrene sulfonate (SPS) to treat hyperkalemia. **Materials and methods.** In 300 blood samples of children with CKD stage 1–5, the level of serum potassium (SP) was determined. In 23 patients with CKD stage 1–5, the efficacy and tolerability of SPS for the correction of hyperkalemia was studied. SPS was administered orally at the rate of 1 g/kg body weight per day in 3 divided doses. The course of treatment lasted 4 weeks with the subsequent transition to maintenance therapy at a dose of 0.5 g/kg body weight. **Results.** The results showed that 73.3 % of children with CKD stage 1–5 had normokalemia (SP level of 3.5–5.4 mmol/l). The range of SP values of 5.0–5.4 mmol/l was determined in 60 patients (20.0 %) with CKD stage 1–5. Mild hy-

perkalemia (5.5–5.9 mmol/l) was recorded in 13.7 % of children with CKD stage 1–5, moderate (6.0–6.4 mmol/l) — in 7 % and severe hyperkalemia (≥ 6.5 mmol/l) — in 6 %. After 4 weeks of treatment with SPS, SP level decreased from 5.9 ± 0.4 mmol/l to 4.7 ± 0.3 mmol/l ($p < 0.05$). The use of SPS was accompanied by a slight increase in serum sodium levels (from 138.3 ± 2.4 mmol/l to 140.7 ± 2.2 mmol/l), which was within the normal range. SPS therapy was well tolerated, only 1 out of 23 patients stopped taking SPS due to gastrointestinal intolerance. **Conclusions.** Imbalance in the level of SP in children with CKD stage 1–5 begins with threshold values of 5.0–5.4 mmol/l, which requires careful monitoring and timely phased approach in order to control hyperkalemia progression and minimize the occurrence of adverse outcomes. SPS, a potassium binder, is an effective medication that can be used to reduce consistently and safely the level of SP in children with CKD and hyperkalemia as a part of comprehensive therapy.

Keywords: hyperkalemia; chronic kidney disease; children; sodium polystyrene sulfonate

Закордонець В.П., Зограб'ян Р.О., Вороняк О.С., Кубашко А.В.
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, м. Київ, Україна

Особливості реакції імунної системи в реципієнтів ниркового трансплантата дитячого віку

Резюме. Актуальність. Для покращання результатів трансплантації нирки необхідно враховувати вікову категорію пацієнта та стан його імунної системи. **Мета роботи:** вивчити особливості реакції імунної системи на нирковий трансплантат у реципієнтів дитячого віку. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз цитометричного дослідження субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові, гейтованих за CD45++ із такими антигенами: CD3/4/8/45 (Т-хелпери, Т-цитотоксичні), CD3/DR/19/45 (Т-активовані, В-клітини), CD 3/16/56/45 (Т-NK- та NK-лімфоцити), CD38/45/19 (активовані, загальні та В-лімфоцити), розрахункового імунорегуляторного індексу (Ireg) — CD4+/CD8+ та рівнів загальних імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G у сироватці крові в динаміці в 38 дорослих реципієнтів та 16 дітей, яким у 2016–2019 рр. у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України була виконана перша алотрансплантація нирки від живого родинного донора. Дослідження стану імунної системи проводили перед трансплантацією нирки, наприкінці 1-го та 6-го місяців після трансплантації. **Результати.** У дітей спостерігаються більш виражені ознаки реакції імунної системи на трансплантат й імуносупресивну терапію, ніж у дорослих. Частина лімфоцитів, що беруть участь у відповіді імунної системи, у дітей демонструє значно більше пригнічення в кінці першого місяця спостереження (відносна кількість лімфоцитів CD45++, відносна й абсолютна кількість Т-лімфоцитів CD3+19-, активованих лімфоцитів CD38+45+high та В-активованих лімфоцитів CD38+19+) та через шість місяців (абсолютна кількість лімфоцитів CD45++, абсолютна та відносна кількість В-лімфоцитів CD3–19+, Т-активованих CD3+DR+). Інші субпопуляції лімфоцитів, навпаки, показують значно більше зростання через 30 днів (абсолютна та відносна кількість В-лімфоцитів CD3–19+) та через шість місяців після операції (відносна кількість лімфоцитів CD45++ та Т-лімфоцитів CD3+19-, відносна та абсолютна кількість активованих лімфоцитів CD38+45+high). Деякі з субпопуляцій лімфоцитів у дітей швидше відновлюються до передопераційного рівня (відносна кількість лімфоцитів CD45++ та Т-хелперів CD4+8-). **Висновки.** Аналіз отриманих даних свідчить про те, що реакція імунної системи на нирковий трансплантат у дітей та дорослих проявляється різнонаправленими змінами абсолютної і відносної кількості субпопуляцій лімфоцитів та рівнів імуноглобулінів, що необхідно врахувати при виборі схем імуносупресивної терапії. **Ключові слова:** трансплантація нирки в дітей та дорослих; субпопуляції лімфоцитів; імуноглобуліни

Вступ

На сьогодні трансплантація нирки (ТН) визнана оптимальним методом лікування пацієнтів із термінальною хронічною нирковою недостатністю усіх вікових груп [1], однак особливе місце вона посідає в лікуванні дитячого контингенту, оскільки з усіх методів замісної ниркової терапії тільки вона дозволяє відновити фізичний та психоемоційний розвиток дитини.

Незважаючи на досягнення сучасної трансплантології, віддалені результати цих операцій залишаються незадовільними, на що впливають якість донорського органу, схеми імуносупресивної терапії, супутні захворювання реципієнта ниркового трансплантата (НТ) та ін. Проте однією з основних причин дисфункції та втрати трансплантованої нирки є відторгнення, що обумовлене реакцією імунної системи реципієнта на трансплан-

тат [2]. Збільшення тривалості виживання НТ є однією з головних задач сучасної трансплантології. Для цього важливим є індивідуальний підхід до вибору схеми лікування кожного пацієнта, особливо слід враховувати вікову категорію пацієнта та визначення стану його імунної системи.

Раніше ТН у дітей була ускладнена технічними та імунологічними проблемами, що призводило до гіршого виживання пацієнтів і трансплантатів у дітей, ніж у дорослих. За останні 15 років вдосконалено хірургічну техніку, розроблені новітні імуносупресивні та протівірусні препарати, що значно покращило виживання ниркових трансплантатів та реципієнтів дитячого віку [3, 4]. Деякі аспекти клінічної ТН у дітей та дорослих схожі. Імуносупресивні препарати та схеми лікування подібні, а рівень креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації є основними сироватковими біомаркерами функції нирки. Механізми відторгнення ниркового трансплантата загалом однакові [5–8], а пункційна біопсія залишається золотим стандартом для діагностики відторгнення.

Однак є багато аспектів, які відрізняються в дітей та дорослих — етіологія ураження нирок, що стало причиною розвитку ниркової недостатності, стан імунної та інших фізіологічних систем організму.

Проведені нами раніше дослідження виявили певні відмінності в імунному статусі потенційних реципієнтів НТ, а саме в дітей перед трансплантацією нирки порівняно з дорослими відмічаються вірогідно більша відносна кількість В-лімфоцитів та менший рівень Т-цитотоксичних і Т-активованих лімфоцитів. Виявлені також тенденції до зниження кількості Т-НК- та НК-клітин та підвищення співвідношення CD4+/CD8+ порівняно з дорослими [9]. Проте поодинокі роботи мають різні результати і не викликають загальної думки, тому висновки неоднозначні. Відмінності в розвитку імунної відповіді в дітей та дорослих, які перенесли алотрансплантацію нирки, вимагають подальших досліджень та, можливо, визначення нових підходів у веденні таких пацієнтів у посттрансплантаційному періоді.

Мета роботи: дослідити стан імунної системи реципієнтів ниркового трансплантата, визначити особливості динаміки показників у післяопераційному періоді в дітей і дорослих.

Матеріали та методи

До груп дослідження було включено 16 дітей (група А) та 38 дорослих (група Б) реципієнтів, яким у 2016–2019 рр. у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України була виконана перша алотрансплантація нирки від живого рідинного донора. Показанням до алотрансплантації нирки у всіх реципієнтів була термінальна стадія хронічної ниркової недостатності різного генезу. Для індукції імуносупресії всім пацієнтам перед операцією та на 4-ту добу після проводили внутрішньовенну інфузію базиліксимабу. За тиждень до та після трансплантації нирки усім пацієнтам призначали трикомпонентну

імуносупресивну терапію, яка включала інгібітор кальциневрину (переважна більшість пацієнтів отримувала такролімус), препарат мікофенолової кислоти та метилпреднізолон (отримували всі пацієнти) (табл. 1).

Дослідження стану імунної системи проводили перед трансплантацією нирки (період I), наприкінці першого (період II) та шостого (період III) місяців після трансплантації. Функцію ниркового трансплантата оцінювали за рівнем креатиніну сироватки крові та швидкістю клубочкової фільтрації. Моніторинг клініко-лабораторних показників крові та сечі, концентрації інгібіторів кальциневрину (C_0) здійснювався на постійній основі тричі на тиждень протягом першого місяця, двічі на місяць протягом двох-трьох місяців та 1 раз на місяць до кінця року.

Пункційна біопсія трансплантованої нирки проводилась за показаннями в разі порушення її функції з метою діагностики патології НТ, а саме гострого та хронічного відторгнення, характер та ступінь якого визначали згідно з Banff-класифікацією [10].

Стан імунної системи реципієнтів характеризувався рівнями показників клітинного та гуморального імунітету. Клітинний імунітет оцінювали за відносним та абсолютним рівнем субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові (ПК), ґейтованих за CD45++ із такими антигенами: CD3/4/8/45 (Т-хелпери, Т-цитотоксичні), CD3/DR/19/45 (Т-активовані, В-клітини), CD3/16/56/45 (Т-НК- та НК-лімфоцити), CD38/45/19 (активовані, загальні та В-лімфоцити) за допомогою проточного цитофлуориметра FC-500 Cytomics (BeckmanCoulter, США) з урахуванням розрахункового імунорегуляторного індексу (Ireg) — CD4+/CD8+. Гуморальний імунітет оцінювався за рівнями загальних імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G у сироватці крові методом турбідиметрії на апараті HORIBA ABX Pentra 400 (Франція).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою статистичного пакета StatSoft (2010) Statistica 9.1 for Windows, StatSoft Inc., Tulsa. Проводився дескриптивний аналіз кожної вибірки з розрахунком середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD) [11]. Порівняння двох незалежних сукупностей здійснювалося за непараметричним тестом — U-тестом Манна — Уїтні (U-test Mann — Whitney). Розбіжності між сукупностями вважались статистично значимими при значеннях коефіцієнта вірогідності $p < 0,05$. Характер зв'язку між змінними показників оцінювався за рівнем коефіцієнта кореляції Pearson (rp) при значеннях коефіцієнта вірогідності $p < 0,05$ [12].

Результати та обговорення

З метою визначення особливостей реакції імунної системи на нирковий трансплантат нами проведено порівняльний аналіз динаміки показників субпопуляцій лімфоцитів та імуноглобулінів у дітей та дорослих після ТН (табл. 2–5).

У динаміці відносна кількість лімфоцитів (CD45++) у дітей та дорослих через 30 днів після операції ТН

зменшувалася порівняно з доопераційним рівнем на 34 та 35 % відповідно. Проте до кінця 6-го місяця їх кількість у дітей відновлювалася до передопераційного рівня, а в дорослих зменшувалася ще на 8,1 %. Абсолютна кількість лімфоцитів як у дітей, так і в дорослих до кінця першого місяця практично не змінювалася, проте через 6 місяців цей показник у дорослих зменшувався на 50 %, а в дітей — всього на 20,5 %. Це може

бути пов'язано не тільки з віковими особливостями досліджуваних пацієнтів. Може мати значення також етіологічний фактор, а саме первинне захворювання, яке призвело до виникнення ниркової недостатності, якщо воно має імунзапальний генез. Так, у дорослих пацієнтів хронічну ниркову недостатність частіше викликають діабетична нефропатія, артеріальна гіпертензія, полікістоз нирок, хронічний гломеруло-

Таблиця 1. Характеристика реципієнтів ниркового трансплантата

Параметри	Педіатричні реципієнти, n = 16	Дорослі реципієнти, n = 38	p
Вік, роки, M ± m	8,1 ± 1,4	36,0 ± 1,6	
Стать: ч, n (%) ж, n (%)	7 (43,8) 9 (56,2)	22 (57,9) 16 (42,1)	> 0,05 > 0,05
Імуносупресія: Cyclosporin, n (%) Tacrolimus, n (%) Mycophenolate, n (%) Methylprednisolone, n (%)	4 (25) 12 (75) 16 (100) 16 (100)	10 (27,6) 28 (72,4) 38 (100) 38 (100)	> 0,05 > 0,05 > 0,05 > 0,05
Cross-match позитивний	0	0	

Таблиця 2. Динаміка абсолютних та відносних рівнів Т- і В-лімфоцитів у дітей та дорослих до та на різних етапах після трансплантації нирки

Група/період	Лімфоцити (CD45++)		Т-лімфоцити (CD3+19-)		В-лімфоцити (CD3-19+)	
	%	× 10 ⁹ /л	%	× 10 ⁹ /л	%	× 10 ⁹ /л
До ТН, діти, n = 9 (група Ia)	34,4 ± 5,5	3,8 ± 1,2	55,9 ± 5,1	3,5 ± 1,2	25,4 ± 4,9	0,9 ± 0,3
До ТН, дорослі, n = 29 (група Ib)	20,8 ± 1,2	1,7 ± 0,1	68,3 ± 1,7	1,2 ± 0,1	7,8 ± 0,9	0,15 ± 0,02
30 дів після ТН, діти, n = 16 (група IIa)	22,4 ± 2,9	3,9 ± 0,6	45,6 ± 3,6	2,1 ± 0,4	42,0 ± 4,5	1,6 ± 0,3
30 дів після ТН, дорослі, n = 15 (група IIб)	13,5 ± 2,3	1,8 ± 0,3	69,3 ± 2,8	1,3 ± 0,2	16,4 ± 1,4	0,28 ± 0,04
6 міс. після ТН, діти, n = 6 (група IIIa)	34,5 ± 2,8	3,1 ± 0,4	63,2 ± 6,6	2,1 ± 0,4	19,5 ± 3,5	0,6 ± 0,1
6 міс. після ТН, дорослі, n = 10 (група IIIб)	12,4 ± 2,1	0,9 ± 0,1	61,5 ± 8,0	0,5 ± 0,1	9,2 ± 2,8	0,11 ± 0,03

Таблиця 3. Динаміка субпопуляцій Т-лімфоцитів у дітей та дорослих до та на різних етапах після трансплантації нирки

Група	Т-хелпери (CD4+8-)		Т-цитотоксичні (CD4-8+)		Т-активовані (CD3+DR+)		Ireg, ум.од.
	%	× 10 ⁹ /л	%	× 10 ⁹ /л	%	× 10 ⁹ /л	
До ТН, діти, n = 9 (група Ia)	41,7 ± 3,6	1,7 ± 0,6	17,4 ± 1,8	0,7 ± 0,2	2,0 ± 0,4	0,07 ± 0,02	2,5 ± 0,3
До ТН, дорослі, n = 29 (група Ib)	46,6 ± 1,8	0,7 ± 0,1	26,6 ± 1,4	0,44 ± 0,05	3,5 ± 0,4	0,06 ± 0,01	1,9 ± 0,1
30 дів після ТН, діти, n = 16 (група IIa)	30,6 ± 2,3	1,4 ± 0,3	16,8 ± 1,4	0,7 ± 0,1	2,0 ± 0,3	0,08 ± 0,02	1,8 ± 0,1
30 дів після ТН, дорослі, n = 15 (група IIб)	43,4 ± 2,8	0,8 ± 0,2	25,3 ± 2,6	0,5 ± 0,1	4,2 ± 0,8	0,08 ± 0,03	2,00 ± 0,26
6 міс. після ТН, діти, n = 6 (група IIIa)	39,9 ± 4,3	1,2 ± 0,2	23,0 ± 1,9	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,02 ± 0,01	1,8 ± 0,2
6 міс. після ТН, дорослі, n = 10 (група IIIб)	37,2 ± 4,7	0,3 ± 0,1	32,0 ± 5,1	0,3 ± 0,1	9,2 ± 4,1	0,05 ± 0,02	1,5 ± 0,3

пієлонефрит, а в дітей — вроджені аномалії сечової системи (дисплазія чи гіпоплазія нирок, обструктивна уропатія і рефлюкс-нефропатія), а також фокальний сегментарний гломерулосклероз, гемолітико-уремічний синдром [13].

Відносне число Т-лімфоцитів (CD3+19-) в динаміці в дітей знижувалося на 18 % до 1-го місяця після ТН із подальшим збільшенням на 38 % до 6-го місяця після операції. У дорослих відносна кількість Т-лімфоцитів практично не змінювалася: відмічалася їх збільшення на 1,5 % через 1 місяць та зменшення на 8,8 % через 6 місяців. Причому абсолютна кількість через 1 місяць збільшувалася на 8,3 %, а в подальшому зменшувалася на 61,5 %. У дітей абсолютна кількість Т-лімфоцитів зменшувалася на 40 % до кінця 1-го місяця та залишалася не зміненою через 6 місяців. Це може бути пов'язано з більш вираженою відповіддю імунної системи в дітей на базові імуносупресанти (інгібітор кальциневрину та препарат мікофенолової кислоти), які

пригнічують проліферацію Т- і В-лімфоцитів. Збільшення Т-лімфоцитів може вказувати на високу активність імунної системи, а зниження є ризиком недостатності клітинної ланки імунітету.

CD19+ — це основний маркер В-лімфоцитів. Дані клітини є найважливішою ланкою для реалізації гуморальної імунної відповіді. В динаміці в дітей після ТН відмічалася збільшення абсолютної кількості В-лімфоцитів на 77 %, а відносної кількості — на 65 % до кінця 1-го місяця з подальшим зменшенням їх абсолютної кількості на 62,5 %, а відносної кількості — на 53,5 % через пів року. У дорослих через 1 місяць відмічалася збільшення і відносної, й абсолютної кількості В-лімфоцитів на 110 та 86,7 % відповідно, а через 6 місяців їх відносна й абсолютна кількість зменшувалася на 43,9 і на 60 % відповідно. Таким чином, можна констатувати схожість реакції цих клітин, які беруть участь як у гуморальних, так і в клітинних механізмах відторгнення, на ТН у дітей та дорослих [14].

Таблиця 4. Динаміка кілерних лімфоцитів у дітей та дорослих до та на різних етапах після трансплантації нирки

Група	ТНК (CD3+16+56+)		НК (CD3-16+56+)	
	%	× 10 ⁹ /л	%	× 10 ⁹ /л
До ТН, діти, n = 9 (група Ia)	1,4 ± 0,4	0,05 ± 0,01	6,5 ± 1,2	0,3 ± 0,1
До ТН, дорослі, n = 29 (група Ib)	5,9 ± 0,9	0,09 ± 0,01	9,4 ± 0,8	0,2 ± 0,03
30 дів після ТН, діти, n = 16 (група IIa)	1,8 ± 0,3	0,07 ± 0,01	4,5 ± 0,7	0,17 ± 0,04
30 дів після ТН, дорослі, n = 15 (група IIб)	6,3 ± 0,8	0,12 ± 0,03	4,9 ± 0,9	0,08 ± 0,02
6 міс. після ТН, діти, n = 6 (група IIIa)	2,9 ± 1,5	0,09 ± 0,04	8,5 ± 1,9	0,25 ± 0,04
6 міс. після ТН, дорослі, n = 10 (група IIIб)	4,6 ± 1,1	0,04 ± 0,01	9,4 ± 2,8	0,10 ± 0,05

Таблиця 5. Динаміка відносних та абсолютних активованих загальних та В-лімфоцитів у дітей та дорослих до та на різних етапах після трансплантації нирки

Група	Активовані лімфоцити (CD38+45+high)		В-активовані лімфоцити (CD38+19+)	
	%	× 10 ⁹ /л	%	× 10 ⁹ /л
До ТН, діти, n = 9 (група Ia)	23,7 ± 5,8	1,1 ± 0,4	6,4 ± 2,9	0,19 ± 0,07
До ТН, дорослі, n = 29 (група Ib)	9,9 ± 1,0	0,17 ± 0,02	0,4 ± 0,1	0,02 ± 0,01
30 дів після ТН, діти, n = 16 (група IIa)	7,9 ± 1,7	0,25 ± 0,05	1,0 ± 0,3	0,03 ± 0,01
30 дів після ТН, дорослі, n = 15 (група IIб)	6,4 ± 0,9	0,10 ± 0,02	0,3 ± 0,1	0,004 ± 0,001
6 міс. після ТН, діти, n = 6 (група IIIa)	13,1 ± 3,3	0,36 ± 0,09	1,0 ± 0,4	0,07 ± 0,04
6 міс. після ТН, дорослі, n = 10 (група IIIб)	13,5 ± 4,8	0,13 ± 0,06	0,5 ± 0,2	0,02 ± 0,01

Таблиця 6. Динаміка загальних імуноглобулінів у дітей та дорослих до та на різних етапах після трансплантації нирки

Група	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
До ТН, діти, n = 7 (група Ia)	0,7 ± 0,2	0,9 ± 0,2	6,5 ± 1,2
До ТН, дорослі, n = 24 (група Ib)	1,6 ± 0,2	2,1 ± 0,9	9,1 ± 0,9
30 дів після ТН, діти, n = 15 (група IIa)	0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1	4,5 ± 0,7
30 дів після ТН, дорослі, n = 11 (група IIб)	1,6 ± 0,3	0,8 ± 0,1	7,9 ± 0,8
6 міс. після ТН, діти, n = 6 (група IIIa)	0,6 ± 0,3	1,1 ± 0,1	5,7 ± 1,2
6 міс. після ТН, дорослі, n = 10 (група IIIб)	1,2 ± 0,3	0,3 ± 0,1	4,6 ± 1,0

Т-хелпери (CD4+8⁻) беруть участь в індукції специфічної імунної відповіді, стимулюють запуск і розвиток імунних реакцій. У динаміці в дітей через 30 днів після операції відмічалось зменшення відносної кількості цих клітин на 26,6 %, а абсолютної кількості — на 17,6 %. Через 6 місяців абсолютне число Т-хелперів зменшувалося ще на 14 %, проте відносна кількість збільшувалася на 30 %. У дорослих відносна кількість Т-хелперів практично не змінювалася через 1 місяць, проте через 6 місяців зменшувалася на 62,5 %. Також відмічалася поступова тенденція до зменшення абсолютної кількості Т-хелперів через 1 та 6 місяців.

Функція Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD4⁻8⁺) полягає в знищенні власних пошкоджених клітин, заражених вірусами, пухлинних клітин та ін. Вони діють через запуск у таргетній клітині механізмів апоптозу і є головними ефektorними клітинами в механізмах розвитку реакцій відторгнення. При аналізі динаміки цих показників у різні періоди після ТН у дітей і дорослих суттєвих відмінностей не відмічалось.

Т-активовані лімфоцити (CD3+DR⁺) з'являються внаслідок дії подразнюючих факторів, зазвичай після 3-го дня гострого захворювання. За їх рівнем можна судити про вираженість і силу імунної відповіді. Збільшення експресії на Т-лімфоцитах DR-антигенів може бути при багатьох захворюваннях, пов'язаних із хронічним запаленням. Відзначено їх підвищення в пацієнтів із гепатитом С, пневмоніями, ВІЛ-інфекцією, солідними пухлинами, аутоімунними захворюваннями. В кінці 1-го місяця після ТН у дітей динаміки цього показника не відмічалось, проте через 6 місяців констатовано значне зменшення абсолютного та відносного рівня цих клітин на 75 та 119 % відповідно. У дорослих, навпаки, відмічалася тенденція до значного збільшення відносної кількості Т-активованих клітин (на 20 % у кінці 1-го місяця та на 119 % через 6 місяців після ТН), причому їх абсолютна кількість змінювалася незначно.

ТНК-лімфоцити виявляють здатність до цитолізу (руйнування) вірус-інфікованих і онкогенних клітин, з одного боку, і цитокін-продукуючу активність — з іншого. Зниження їх у ПК може спостерігатися при різних органоспецифічних захворюваннях і системних аутоімунних процесах. Збільшення кількості ТНК-лімфоцитів відзначено при запальних захворюваннях різної етіології, пухлинних процесах. При аналізі динаміки кілерних лімфоцитів ТНК (CD3+16+56⁺) виявлено тенденцію до збільшення їх абсолютної та відносної кількості в дітей, а в дорослих спочатку відмічався ріст на 33 %, проте через 6 місяців їх кількість зменшилася на 20 % нижче рівня перед проведенням трансплантації.

Натуральні кілери (НК-клітини) — популяція великих гранулярних лімфоцитів, які здатні лізувати клітини-мішені, інфіковані вірусами й іншими внутрішньоклітинними антигенами, пухлинні клітини, а також інші клітини аlogenного і ксеногенного походження. Вони першими розпізнають донорські HLA.

Збільшення кількості НК-клітин може бути пов'язано з активацією трансплантаційного імунітету. Зниження їх кількості спостерігається при вроджених імунodefіцитах, паразитарних інфекціях, аутоімунних захворюваннях, опроміненні, лікуванні цитостатиками і кортикостероїдами. В динаміці у дітей відмічалось зменшення відносної й абсолютної кількості натуральних кілерів через 1 місяць на 30 і 43 % відповідно, проте через 6 місяців їх кількість збільшувалася на 88 і 47 % відповідно. У дорослих відносна й абсолютна кількість НК-клітин також зменшувалася на 47,9 і 60 % відповідно, проте через 6 місяців відмічалася тенденція до відновлення майже до рівня передтрансплантаційного періоду.

У динаміці в дітей відмічалось також різке зменшення абсолютної кількості (у 3 рази) та відносної кількості (у 4,5 рази) активованих лімфоцитів (CD38+45⁺high) через 1 місяць після ТН із підвищенням їх рівня через 6 місяців. У дорослих прослідковувалася не настільки виражена динаміка, проте рівні відносної й абсолютної кількості цих клітин через 1 місяць зменшувалися на 35 та 41 % відповідно, а через 6 місяців їх відносна кількість зростала майже у 2 рази, а абсолютна кількість збільшувалася на 30 %.

Відносний та абсолютний рівень В-активованих лімфоцитів (CD38+19⁺) у дітей різко зменшувався до кінця 1-го місяця в 6 разів. Відносний рівень цих клітин залишався таким же через 6 місяців, а абсолютна їх кількість мала тенденцію до зростання. У дорослих такої закономірності не було, у них відносний рівень CD38+19⁺ зменшувався на 25 % у кінці 1-го місяця, проте підвищувався на 67 % до кінця 6-го місяця після ТН, а абсолютна кількість зменшувалася через 30 днів на 80 % та поверталась до доопераційного рівня через 6 місяців.

Рівень імуноглобулінів є неспецифічним показником гуморального імунітету. В динаміці в дітей та дорослих рівень IgA, який бере участь у забезпеченні місцевого імунітету, не змінювався через 1 місяць та зменшувався на 14 % у дітей та на 25 % у дорослих через 6 місяців після ТН.

Рівень IgM, який забезпечує первинну імунну відповідь, у дітей збільшувався через 1 місяць на 22 % і залишався стабільним до 6 місяців, а у дорослих, навпаки, зменшувався в кінці 1-го місяця на 61,9 %, а через 6 місяців — ще на 62,5 %.

Рівень IgG, який забезпечує вторинну імунну відповідь, в динаміці в дітей та дорослих через 30 днів після ТН зменшувався на 30 та 13,2 % відповідно, а через 6 місяців у дітей зростав на 26 %, а в дорослих зменшувався ще на 41,8 %. У дітей рівень IgG через 6 місяців залишався меншим за показники до проведення ТН на 12 %, а в дорослих — на 50,5 %.

Таким чином, імунологічні аспекти алотрансплантації нирок у дітей та дорослих відрізняються. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що в дітей спостерігаються більш виражені ознаки реакції імунної системи на трансплантат і імуносупресивну терапію, ніж у дорослих. У дітей частина лімфоцитів, що

беруть участь у відповіді імунної системи, демонструє значно більше пригнічення, ніж у дорослих, у кінці 1-го місяця спостереження (відносна кількість лімфоцитів CD45⁺⁺, відносна й абсолютна кількість Т-лімфоцитів CD3+19⁻, активованих лімфоцитів CD38+45+high та В-активованих лімфоцитів CD38+19⁺) чи через шість місяців (абсолютна кількість лімфоцитів CD45⁺⁺, абсолютна та відносна кількість В-лімфоцитів CD3-19⁺, Т-активованих CD3+DR⁺). Інші клітини, навпаки, показують суттєво більше зростання через 30 днів (абсолютна та відносна кількість В-лімфоцитів CD3-19⁺) та через 6 місяців після операції (відносна кількість лімфоцитів CD45⁺⁺ та Т-лімфоцитів CD3+19⁻, відносна та абсолютна кількість активованих лімфоцитів CD38+45+high). Деякі із субпопуляцій лімфоцитів у дітей швидше відновлюються до передопераційного рівня (відносна кількість лімфоцитів CD45⁺⁺ та Т-хелперів CD4+8⁻).

Висновки

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що реакція імунної системи на нирковий трансплантат у дітей та дорослих має певні відмінності, що проявляється різнонаправленими змінами абсолютної і відносної кількості субпопуляцій лімфоцитів та рівнів імуноглобулінів. Ці зміни обумовлені подразненням імунної системи алогенним органом та її реакцією на імуносупресивну терапію. Ці особливості потребують подальшого дослідження та врахування при виборі схем імуносупресивної терапії та тривалості застосування високих доз препаратів у ранньому посттрансплантаційному періоді.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів у роботу над статтею: *Закордонцев В.П.* — аналіз отриманих даних, написання тексту; *Зограб'ян Р.О.* — концепція і дизайн дослідження; *Вороняк О.С.* — збирання й обробка матеріалів; *Кубашко А.В.* — збирання й обробка матеріалів.

Список літератури

1. Krystufkova E., Sekerkova A., Striz I., Brabcova I., Girmanova E., Viklicky O. Regulatory T cells in kidney transplant recipients: the effect of induction immunosuppression therapy. *Nephrol. Dial. Transp.* 2012. 27. P. 2576-82. doi: 10.1093/ndt/gfr693.
2. Justiz Vaillant A.A., Waheed A., Mohseni M. Chronic Transplantation Rejection. 2019 Jun 18. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535435. PubMed PMID: 30571056.*

3. Nairn J., Hodge G., Henning P. Changes in leukocyte subsets: clinical implications for children with chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 2005 Feb. 20(2). P. 190-6. doi: 10.1007/s00467-004-1727-2. PMID: 15625618.

4. Bouts A.H., Davin J.C., Krediet R.T. et al. Children with chronic renal failure have reduced numbers of memory B cells. *Clin. Exp Immunol.* 2004 Sep. 137(3). P. 589-94. PMID: 15320911. PMCID: PMC1809136. doi: 10.1111/j.13652249.2004.02571.x.

5. Данович Г.М. Трансплантация почки: Пер. с англ. Под ред. Я.Г. Мойсюка. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 848 с.

6. Kurz P., Kohler H., Meuer S., Hutteroth T., Meyer zum Buschenfelde K.H. Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: evidence for a T cell defect. *Kidney Int.* 1986. 29(6). P. 1209-1214. PMID: 3489122.

7. Cendroglu M., Jaber B.L., Balakrishnan V.S., Perianayagam M., King A.J., Pereira B.J. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999 Jan. 10(1). P. 93-100.

8. Fernandez-Fresnedo G., Ramos M.A., Gonzalez-Pardo M.C., Martinde Francisco A.L., Lopez-Hoyos M., Arias M. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000 Apr. 15(4). P. 502-10. PMID: 10727545.

9. Загордонцев В.П., Зограб'ян Р.О., Вороняк О.С., Кубашко А.В., Баран В.Є. Особливості стану імунної системи в потенційних реципієнтів ниркового трансплантата дитячого віку. *Почки.* 2017. Т. 6, № 3. С. 144-148.

10. Loupy A., Haas M., Solez K., Racusen L., Glotz D., Seron D. et al. The Banff 2015 Kidney meeting report: Current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am. J. Transplant.* Jan 2017. 17(1). P. 28-41. doi: 10.1111/ajt.14107. PMID: 27862883; PMCID: PMC5363228.

11. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывают статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: Пер. с англ. Под ред. В.П. Леонова. Москва: Практическая медицина, 2011. 480 с.

12. Dunn O.J., Clark V.A. Basic Statistics: A Primer for the Biomedical Sciences. 4th ed. Wiley, 2009. 272 p.

13. Cho M.H. Pediatric kidney transplantation is different from adult kidney transplantation. *Korean J. Pediatr.* 2018 Jul. 61(7). P. 205-209. doi: 10.3345/kjp.2018.61.7.205. PMID: 30032586; PMCID: PMC6106688.

14. Mehrotra A., Heeger P.S. B cells and kidney transplantation: beyond antibodies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014 Jul. 25(7). P. 1373-4. doi: 10.1681/ASN.2014020132. Epub 2014, Mar 7. PMID: 24610933; PMCID: PMC4073443.

Отримано/Received 15.10.2019

Рецензовано/Revised 24.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 04.11.2019 ■

Information about authors

Vladislav Zakordonets, Head of the Department of Kidney Transplantation, State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ruben Zohrabyan, MD, PhD, Head of the Kidney Transplantation and Dialysis Department, State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Oleksiy Voroniak, surgeon at the Department of Kidney Transplantation, State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-7188-5596>

Закордонец В.Ф., Зограб'ян Р.О., Вороняк А.С., Кубашко А.В.
 Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова, г. Киев, Украина

Особенности реакции иммунной системы у реципиентов почечного трансплантата детского возраста

Резюме. Актуальность. Для улучшения результатов трансплантации почки необходимо учитывать возрастную категорию пациента и состояние его иммунной системы. **Цель работы:** изучить особенности реакции иммунной системы на почечный трансплантат у реципиентов детского возраста. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ цитометрического исследования субпопуляций лимфоцитов периферической крови, гейтованных по CD45++ со следующими антигенами: CD3/4/8/45 (Т-хелперы, Т-цитотоксические), CD3/DR/19/45 (Т-активированные, В-клетки), CD 3/16/56/45 (Т-NK- и NK-лимфоциты), CD38/45/19 (активированные, общие и В-лимфоциты), расчетного иммунорегуляторного индекса (Ireg) — CD4+/CD8+ и уровней общих иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G в сыворотке крови в динамике у 38 взрослых реципиентов и 16 детей, которым в 2016–2019 гг. в Национальном институте хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины была выполнена первая аллотрансплантация почки от живого родственного донора. Исследование состояния иммунной системы проводили перед трансплантацией почки, в конце 1-го и 6-го месяцев после трансплантации. **Результаты.** У детей наблюдаются более выраженные признаки реакции иммунной системы на трансплантат и иммуносупрессивную терапию, чем у взрослых. Часть лимфоцитов, участвующих в ответе иммунной системы, у детей демонстрирует

значительно большее подавление в конце первого месяца наблюдения (относительное количество лимфоцитов CD45++, относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов CD3+19–, активированных лимфоцитов CD38+45+high и В-активированных лимфоцитов CD38+19+) и через шесть месяцев (абсолютное количество лимфоцитов CD45++, абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов CD3–19+ Т-активированных CD3+DR+). Другие субпопуляции лимфоцитов, наоборот, показывают значительно больший рост через 30 дней (абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов CD3–19+) и через шесть месяцев после операции (относительное количество лимфоцитов CD45++ и Т-лимфоцитов CD3+19–, относительное и абсолютное количество активированных лимфоцитов CD38+45+high). Некоторые из субпопуляций лимфоцитов у детей быстрее восстанавливаются до предоперационного уровня (относительное количество лимфоцитов CD45++ и Т-хелперов CD4+8–). **Выводы.** Анализ полученных данных свидетельствует о том, что реакция иммунной системы на почечный трансплантат у детей и взрослых проявляется разнонаправленными изменениями абсолютного и относительного количества субпопуляций лимфоцитов и уровней иммуноглобулинов, что необходимо учесть при выборе схем иммуносупрессивной терапии. **Ключевые слова:** трансплантация почки у детей и взрослых; субпопуляции лимфоцитов; иммуноглобулины

V.P. Zakordonets, R.O. Zograbyan, A.S. Vroniak, A.V. Kubashko
 State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology", Kyiv, Ukraine

Features of the immune system response in pediatric renal transplant recipients

Abstract. Background. We need to take into account patients' age and their immune system status to improve the results of kidney transplantation. **Objective:** to study the characteristics of the immune system response to a kidney transplant in pediatric recipients. **Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of the cytometric study of peripheral blood lymphocytes subsets gated on CD45++ with the following antigens: CD3/4/8/45 (T-helper, T-cytotoxic), CD3/DR/19/45 (T-activated, B-cells), CD3/16/56/45 (T-NK- and NK-lymphocytes), CD38/45/19 (activated, total and B-lymphocytes), immunoregulatory index — CD4+/CD8+, and levels of immunoglobulin classes A, M, G in the blood serum in 38 adult and 16 pediatric recipients, who got the first kidney allograft from a living related donor in 2016–2019 at O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology. Immune tests were performed before kidney transplantation, by the end of the first and sixth months after surgery. **Results.** Children have more pronounced signs of an immune system response to transplant and immunosuppressive therapy than adults. Some of the lymphocyte subsets in children show significantly stronger suppression by the end of the first

month after surgery (relative number of CD45++ lymphocytes, relative and absolute number of CD3+19– T-lymphocytes, activated lymphocytes CD38+45+high and B-activated lymphocytes CD38+19+) and in six months (absolute CD45++ lymphocyte count, absolute and relative CD3–19+ B-lymphocyte count, T-activated CD3+DR+). Other lymphocyte subsets, on the contrary, show significantly greater increase in 30 days (absolute and relative CD3–19+ lymphocyte count) and 6 months (relative CD45++ lymphocyte count and T-lymphocytes CD3+19–, relative and absolute count of activated lymphocytes CD38+45+high) after transplantation. Some of the lymphocyte subsets in children recover to preoperative levels faster (relative numbers of CD45++ lymphocytes and T-helper cells CD4+8–). **Conclusions.** The analysis of the results shows that immune system response to kidney transplant in children and adults is somewhat different and is manifested by multidirectional changes in the absolute and relative number of lymphocyte subsets and immunoglobulin levels, which should be considered when choosing immunosuppressive therapy. **Keywords:** pediatric and adult kidney transplantation; lymphocyte subsets; immunoglobulins

Моксогама®

Moxonidine



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

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



МОКСОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії. **Склад:** 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання:** артеріальна гіпертензія. **Побічні ефекти.** Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. **З боку нервової системи:** головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, непритомність. **З боку шлунково-кишкового тракту:** сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія. **З боку органів зору та лабіринту:** дзвін у вухах. **З боку шкіри та підшкірної тканини:** реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк. **З боку серцево-судинної системи:** брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія). **З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:** біль у спині, біль у шії. **Психічні порушення:** безсоння; знервованість. **Загальні порушення:** астенія; набряк. Р.п. № 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 «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua • www.woerwagpharma.kiev.ua

Швидкорозчинні шипучі таблетки **Блемарен**[®]

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



**Позбавлення
каменів
БЕЗ ОПЕРАЦІЇ**



ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ

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



www.esparma.com.ua

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

Современные аспекты цитратного литолиза: фокус на Блемарен[®]

Мочекаменная болезнь (МКБ) — это болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, нередко носящая наследственный характер и характеризующаяся наличием камней в мочевыводящей системе [1]. Проблема ее лечения остается одной из самых актуальных и сложных в современной урологии. Это связано с широкой распространенностью, склонностью к рецидивированию и длительным снижением трудоспособности пациентов, страдающих данной патологией [2].

Мочекаменная болезнь встречается у 4–5 % взрослого населения планеты, достигая 20 % в районах с высокой урбанизацией [3, 5]. Среди урологической патологии МКБ занимает второе место после неспецифических воспалительных заболеваний и составляет 30–45 % от общего числа урологических заболеваний [4]. Частота рецидивов МКБ в течение первых 3 лет после лечения составляет 53 %, в отдаленном периоде — до 77 % [6, 7]. Частое рецидивирование увеличивает риск развития таких осложнений МКБ, как калькулезный пиелонефрит, папиллярный некроз, пионефроз, паранефрит, острая и хроническая почечная недостаточность, приводящих не только к инвалидизации, но иногда и к смерти больного [2].

Все это диктует необходимость проведения своевременной диагностики и эффективного лечения, направленного не только на растворение или выведение камня, но и на предупреждение рецидива МКБ. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, применение цитратных препаратов является единственным патогенетическим способом лечения мочекаменной болезни для растворения уратных и смешанных камней при мочеислом нефролитиазе без проведения литотрипсии или оперативного лечения. Также цитратные препараты должны быть обязательной составляющей метафилактики у пациентов до и после удаления камня оперативным путем, литотрипсии или самостоятельного отхождения конкремента [11, 28].

Среди всех цитратных препаратов центральное место занимает Блемарен[®] («Эспарма ГмБХ», Германия) — стандарт цитратной терапии, обладающий оптимальным составом, высокой эффективностью и безопасностью, доказанной многочисленными клиническими исследованиями [8, 9].

Влияние цитратной терапии на патогенез мочекаменной болезни

МКБ является полиэтиологическим заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие генотипа, эндогенных факторов и факторов внешней среды. К основным эндогенным причинам, предрасполагающим к формированию уратных камней, относятся: резко кислый рН мочи, снижение темпа диуреза, гиперурикозурия.

Главенствующее значение в развитии уратного нефролитиаза принадлежит рН мочи. Это объясняется тем фактом, что мочева кислота в кетоформе обладает слабокислотными свойствами и растворима только в слабокислой и щелочной среде. При рН выше 6,5 мочева кислота хорошо диссоциирует и выделяется в растворимой форме. При рН мочи менее 5,5 растворимость мочева кислоты резко уменьшается и происходит ее кристаллизация. Кристаллы мочева кислоты выпадают в осадок и служат остовом для образования камня. Таким образом, стойкий ацидоз мочи способствует образованию уратных конкрементов [4].

Немаловажная роль в образовании камней также принадлежит недостаточному содержанию в моче ингибиторов камнеобразования, важнейшим из которых является цитрат, блокирующий процесс кристаллизации мочева солей. Гипоцитратурия в сочетании с гиперурикозурией и гипероксалурией являются патологическими состояниями, при которых резко увеличивается риск образования камней в мочева путях, особенно при низких значениях рН мочи [11].

В условиях метаболического ацидоза содержание просвета нефронов имеет резко кислую реакцию, что сопровождается усилением процессов окисления цитрата в митохондриях эпителия канальцев и снижением его цитозольной фракции. Это приводит к усилению реабсорбции цитрата и уменьшению его количества в моче, т.е. к гипоцитратурии [12]. Гипокалиемия, вызывая интрацеллюлярный ацидоз, тоже ведет к снижению экскреции цитрата [13].

Единственный патогенетический метод лечения и метафилактики мочекаменной болезни — применение цитратной терапии. При этом происходит влияние на

все основные механизмы литогенеза (камнеобразования) уратных, оксалатных и сочетанных конкрементов и достигается растворение уратных и смешанных (кальцийсодержащих).

Как свидетельствуют результаты исследования, профилактическая терапия с применением цитратных препаратов является эффективным инструментом в 100 % случаев предотвращения рецидива мочекаменных, в 96,7 % — комбинированных камней из оксалата и фосфата кальция и в 86,7 % случаев — кальций-оксалатных камней. Цитратная терапия успешно применяется для растворения и метафилактики наиболее часто встречающихся кальцийсодержащих камней, составляющих около 70 % от общего числа конкрементов. Это особенно актуально при гиперкальциемии с гиперурикозурией, а также при наличии в составе камня дигидрата оксалата кальция (ведделлит) и риске рецидивного камнеобразования в единственной почке [15, 29].

По данным исследования В.С. Дзюрак (2001), проведение цитратной терапии для метафилактики после проведенной дистанционной литотрипсии (ДЛТ) позволяет в 7,5 раза снизить частоту рецидивов камнеобразования [16].

Такой успех цитратной терапии объясняется двойным механизмом действия цитратных смесей. Во-первых, они вызывают смещение pH мочи — от кислых до нейтральных и слабощелочных значений, что приводит к повышению уровня цитрата в моче. Во-вторых, цитратные смеси связывают ионы кальция в желудочно-кишечном тракте и в мочевых путях, где этот эффект максимально проявляется в связи с наибольшей концентрацией цитрата.

Таким образом, цитрат влияет на физико-химический состав мочи: повышает растворимость уратов, препятствует образованию кальциатов, оксалатов, комплексных магний-аммониевых фосфатов, способствует растворению уже сформировавшихся конкрементов, тормозит камнеобразование посредством уменьшения количества литогенных веществ, снижения агрегационной активности мочи и нормализации ее pH [14].

Блемарен® — оптимальная буферная композиция, воздействующая на все звенья патогенеза уролитиаза

Цитратные буферные препараты для лечения и метафилактики мочекаменной болезни с успехом применяются во всем мире более 40 лет. Наиболее эффективным и изученным представителем этой группы является препарат Блемарен® («Эспарма ГмБХ», Германия) — специально разработанная цитратная композиция, содержащая безводную лимонную кислоту, безводный тринатрия цитрат и калия гидрокарбонат, растворение которых в воде или фруктовом соке сопровождается образованием калия/натрия гидроцитрата и углекислого газа. Отличительной чертой препарата является оптимальное соотношение в нем лимонной кислоты и ее солей и низкое содержание натрия, бла-

годаря чему при минимальном влиянии на кислотно-щелочное равновесие достигается высокая скорость растворения мочекаменных камней [23].

Блемарен® является буферной системой на основе цитратов, которая восстанавливает и стимулирует естественную буферную систему почек, помогая им функционировать в режиме, максимально приближенном к нормальному, а также устраняет последствия метаболических нарушений, приводящих к образованию конкрементов [26].

В подавляющем большинстве случаев у пациентов задолго до возникновения и роста камня наблюдается снижение выделения цитрата. Применение Блемарена® способствует восстановлению нормального уровня цитрата в моче. В свою очередь, цитрат ингибирует кристаллизацию солей и предотвращает процесс камнеобразования [17].

У больших, имеющих камни уратного, оксалатного или смешанного типа, наблюдается изменение pH с развитием ацидоза (pH 4,8–5,5), создающего условия для кристаллизации солей мочевой и щавелевой кислоты. Блемарен® обеспечивает дозозависимое смещение pH мочи от кислых до нейтральных или слабощелочных значений, растворяя уратные и прекращая рост оксалатных конкрементов [17, 18].

Избыточное всасывание кальция в кишечнике и повышенное выделение его с мочой при МКБ способствуют образованию кальцийсодержащих камней. При приеме Блемарена® происходит уменьшение всасывания кальция в кишечнике и снижение его активной секреции почечными канальцами, что препятствует образованию кальциевых камней [17].

Использование Блемарена® до проведения сеансов дистанционной литотрипсии позволяет разрушить кристаллическую структуру камней. Конкременты становятся более рыхлыми, менее плотными, уменьшаются их размеры и объем. Все эти изменения позволяют уменьшить количество сеансов дробления, использовать щадящие режимы при воздействии на почку (уменьшение мощности ударной волны). В случаях предварительного использования Блемарена® камень после дробления разрушается на более мелкие и сглаженные фрагменты, что при отхождении его осколков снижает риск повреждения мочевых путей [19, 28].

Блемарен® выпускается в виде шипучих таблеток в комплекте с индикаторными полосками для определения pH мочи и контрольным календарем, что позволяет пациенту контролировать подбор необходимой дозы препарата.

Для растворения уратно-оксалатных смешанных конкрементов принимать Блемарен® следует в количестве, которое обеспечит значение pH мочи в пределах от 6,8 до 7,4. Суточную дозу равномерно распределяют в течение дня на 2–3 приема. В том случае, если уровень pH ниже необходимого, дозу Блемарена® увеличивают до достижения требуемого значения. Для растворения уратных камней pH мочи следует поддерживать в пределах 7,0–7,2 [24].

Терапия цитратными препаратами проводится длительное время, обычно 1–6 месяцев и дольше, при этом растворение камней чаще всего замечают уже через 2–3 месяца [19].

Цитратный препарат Блемарен®: доказанная эффективность и безопасность терапии

Цитратный препарат Блемарен® успешно применяется в качестве литолитической терапии, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями. В одном из них, проведенном Е.В. Шпоть и соавт. (2015) [20], оценивалась эффективность литолитической терапии препаратом Блемарен® у 35 пациентов с уратными камнями почек, среди которых было 18 (51,4 %) женщин и 17 (48,6 %) мужчин.

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

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

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

В другое исследование — Д.Г. Цариченко (2015) [30] было включено 32 пациента с уратными камнями мочевого пузыря. Средний размер конкрементов в группе составил около 7 мм. У 75 % больных было выявлено нарушение пассажа мочи по верхним мочевым путям с последующим проведением стентирования.

Через 30 дней лечения препаратом Блемарен® полного растворения конкрементов удалось добиться у 17 пациентов, уменьшения размеров камня — у 9 пациентов. У 6 больных эффект от приема препарата не был замечен. 15 пациентам с неполным растворением или его отсутствием было предложено продолжить тера-

пию Блемареном® до 60 суток. При этом полное растворение конкрементов наступило еще у 4 больных, частичное — у 5.

Таким образом, у 66 % пациентов терапия Блемареном® позволила добиться полного растворения камней мочевого пузыря. Анализируя причины частичной неэффективности терапии, автор отметил, что определенную роль при этом играет химический состав камня, несоблюдение пациентами рекомендованной подщелачивающей мочу диеты, а также присоединение инфекции мочевых путей.

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

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

В обзоре R. Phillips et al. (2015) [26] анализировалась эффективность и безопасность применения цитратного препарата Блемарен® в качестве литолитической терапии при оксалатных камнях мочевого пузыря. В него были включены 7 исследований и 477 пациентов, страдающих данной патологией.

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность цитратной терапии как в уменьшении размера камня, так и в последующем предотвращении повторного камнеобразования. При этом отмечалась хорошая переносимость терапии: в единичных случаях больных беспокоили диспептические симптомы, не требующие отмены терапии.

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

В исследовании С.Х. Аль-Шукри и соавт. (2016) [22] проводилась оценка применения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) у больных с урат-

ними камнями почек в сочетании с литолитической терапией у 59 больных, страдающих данной патологией. В зависимости от методов лечения пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 30 больных, которым перед выполнением ДУВЛ проводили литолитическую терапию. Группу сравнения составили 29 больных нефролитиазом, которым выполняли ДУВЛ без предварительной литолитической терапии.

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

Роль цитратной терапии возрастает после ДЛТ камней чашечек, в частности у больных с рецидивными и резидуальными камнями нижней чашечки. По данным рандомизированного исследования Т. Soyugur et al. [27] (n = 110 пациентов), проведенного у больных с полным отхождением конкрементов после ДЛТ и лечением цитратным препаратом Блемарен®, через 12 месяцев отсутствовали рецидивные камни, а в контрольной группе последние встречались в 28,1 % случаев (p < 0,05). Похожие результаты наблюдались в группе больных с резидуальными камнями. При лечении Блемареном® частота ремиссии была значительно выше по сравнению с группой, в которой больные не получали лечения (44,5 и 12,5 % соответственно, p < 0,05). Как считают авторы, терапия цитратными препаратами важна в профилактическом лечении кальций-оксалатного уролитиаза после ДЛТ, что подтверждено статистической достоверностью полученных результатов.

Выводы

В структуре урологической патологии мочекаменная болезнь занимает до 45 % от общего числа урологических больных. Частота рецидивов МКБ составляет 53 % в течение первых 3 лет после лечения, в отдаленном периоде — до 77 %.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, применение цитратных препаратов является единственным патогенетическим способом лечения мочекаменной болезни для растворения уратных камней при мочекишлом нефролитиазе без проведения литотрипсии или оперативного лечения. Также цитратные смеси должны быть обязательной составляющей метафилактики у пациентов после удаления камня оперативным путем, литотрипсии или самостоятельного отхождения конкремента.

Наиболее эффективным и изученным представителем этой группы является Блемарен® («Эспарма ГбхХ», Германия) — специально разработанный цитратный препарат, содержащий тщательно подобранную буферную композицию: безводную лимонную

кислоту, безводный тринатрия цитрат и калия гидрокарбонат.

В комплексном лечении мочекаменной болезни назначение цитратного препарата Блемарен® показано всем пациентам с нарушением обмена мочевой кислоты, гипероксалурией и гиперкальциурией. Применение Блемарена® в этой группе пациентов позволяет достичь 99,5% эффективности как в растворении конкрементов, так и в предупреждении их повторного образования.

У больных с МКБ Блемарен® может использоваться в сочетании с другими методами лечения (дистанционная литотрипсия, контактная уретеролитотрипсия, чрескожная нефролитотрипсия) или в режиме монотерапии.

Назначение препарата Блемарен® за 1 месяц до проведения ДУВЛ обеспечивает уменьшение плотности конкремента в 83,3 % случаев.

Терапия цитратными препаратами важна в профилактическом лечении кальций-оксалатного уролитиаза после ДЛТ. Применение препарата Блемарен® после ДЛТ камней чашечек в 100 % случаев предотвращает рецидив камня на протяжении как минимум 12 месяцев.

Список литературы

1. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. Лечение мочекаменной болезни — комплексная медицинская проблема. *Consilium medicum: приложение. Урология*. 2003. С. 18-22.
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 379 с.
3. Кулигина Ю. Мочекаменная болезнь: акцент на цитратную терапию. *Библиотека врача*. 2016. № 2.
4. Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Саенко В.С., Фролова Е.А. Уратный нефролитиаз. *Справочник поликлинического врача*. 2016. 02. 52-56.
5. Donsimoni R., Hennequin C., Fellahi S. et al. *News Aspects of Urolithiasis in France*. *Eur. Urol.* 1997. V. 31. P. 17-23.
6. Дзюрак В.С. Мочекаменная болезнь: патогенез, диагностика, лечение. *Журнал практикующего врача*. 1998. № 2. С. 2-4.
7. Дзюрак В.С., Крикун А.С., Козут В.В., Бойко А.И. *Патофізіологія цитратів та їх роль у виникненні каменів у сечових шляхах. Здоров'я чоловіка*. 2006. № 3. С. 98-107.
8. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Рапопорт Л.М., Васильев П.В. Показания к цитратной терапии с целью подготовки к дистанционной литотрипсии. *Материалы пленума правления Российского общества урологов*. М., 2003. С. 59-60.
9. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Мочекаменная болезнь. *Актуальные вопросы диагностики и лечения. Врачебное сословие*. 2004. № 2. С. 4-9.
10. Türk C. et al. *Guidelines on Urolithiasis*. *European Association of Urology*. 2015.
11. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. К вопросу применения консервативной терапии у больных уратным нефролитиазом. *Мат-лы 4-й литовской конф. урологов*. Каунас, 1987. С. 66-68.
12. Pak C.Y.C. *Citrate and renal calculi*. *Miner. Electrolite Metab.* 1987. Vol. 13. P. 257-266.
13. Hamm L.L., Simon E.E. *Roles and mechanisms of urinary buffer excretion*. *Am. J. Physiol.* 1987. Vol. 253. P. 595-605.

14. Цитратная терапия мочекаменной болезни. http://www.smartclinica.ru/bad/field/detail.php?ID=51207&PAGEN_1=2.
15. Радучич О. Камень преткновения. Как предотвратить рецидив мочекаменной болезни. *Здоровье Украины*. 2014. № 20. С. 35.
16. Дзюрак В.С., Савчук В.И., Желтовская Н.И., Черненко В.В., Козарин Е.И. Использование цитратной смеси Блемарен в лечении и профилактике кальций-оксалатного нефролитиаза. *Урология*. 2001. 3. 65-70.
17. Блемарен в профилактике и лечении мочекаменной болезни. *Рецепт*. 2008. № 4 (60).
18. II научно-практическая конференция «Фундаментальная и практическая урология»: современный взгляд на консервативное лечение мочекаменной болезни. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология*. 2015. № 2 (16).
19. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А., Багиров Р.И., Байбарин К.А. Современный подход к лечению уратного нефролитиаза. *Лечащий врач*. 2005. № 10.
20. Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Цитратная терапия мочекаменной болезни. *Медицинские аспекты здоровья мужчины*. 2015. № 3 (18).
21. Константинова О.В., Яненко Э.К. Опыт применения Блемарена® в лечении больных мочекаменной и кальций-оксалатным уролитиазом. *Урология*. 2015. № 5.
22. Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза. *Урология*. 2016. № 2.
23. Сергиенко Н.Ф., Шаплыгин Л.В., Кучиц С.Ф. Цитратная терапия в лечении уратного нефролитиаза. *Урология и нефрология*. 1999. № 2. С. 34-6.
24. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Блемарен®.
25. Дутов В.В. Растворение камней почек: Кому? Когда? Как? *Медицинский совет*. 2016. № 9.
26. Phillips R., Hanchanale V.S., Myatt A., Somani B., Nabi G., Biyani C.S. Citrate salts for preventing and treating calcium-containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439475>.
27. Soygur T., Akbay A., Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J. Endourol*. 2002. 16 (3). 149-5.
28. Люлько А.В., Стусь В.П., Дніпрова О.А., Молчанов Р.Н. Вплив Блемарена на результати дистанційної литотрипсії у хворих на уратний та оксалатний уролітіаз. *Науково-практичний журнал урологів, нефрологів та андрологів України*. 1999. № 4.
29. Йин Хуэй Ли, Ван Цю Хуан, Ен Ю Цай, Йон Хин Хуан. Эффективность цитрата калия для медикаментозной профилактики камней в верхних мочевыводящих путях: среднесрочное динамическое исследование. *Международный медицинский журнал*. 2000. 4. 330-36
30. II Научно-практическая конференция «Фундаментальная и практическая урология»: Современный взгляд на консервативное лечение мочекаменной болезни. Сателлитный симпозиум компании «Эспарма ГмбХ». *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология*. 2016. № 2 (16).

Підготувала **Татьяна Чистик** ■

Suren Kanagasundaram (chair)¹, Caroline Ashley², Sheetal Bhojani³, Alma Caldwell⁴, Timothy Ellam⁵, Amrit Kaur⁶, David Milford⁷, Chris Mulgrew⁸, Marlies Ostermann⁹

Ниркова асоціація Клінічні настанови з гострого ураження нирок (ГУН), серпень 2019

The Renal Association Clinical Practice Guideline Acute Kidney Injury (AKI), August 2019

<https://renal.org/wp-content/uploads/2017/07/FINAL-AKI-Guideline.pdf>

Короткий зміст настанов клінічної практики

1. Визначення, епідеміологія і наслідки

Настанова 1.1 — Дорослі та діти

Ми рекомендуємо використовувати систему «Хвороби нирок: покращання світових результатів лікування» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) для діагностики й визначення стадії гострого ураження нирок (ГУН); критерії, що базуються на визначенні рівня креатиніну в сироватці крові, повинні застосовуватися відповідно до поточного алгоритму біохімічного аналізу Національної служби охорони здоров'я Англії (1B).

Ми вважаємо, що, коли первинний вихідний показник рівня креатиніну сироватки крові (SCr) невідомий, можна зробити висновок про наявність активного епізоду ГУН, що виникає в умовах вторинної допомоги, за результатами повторного (контролю в динаміці) тестування креатиніну крові

Summary of clinical practice guidelines

1. Definition, Epidemiology and Outcomes

Guideline 1.1 — Adults and Paediatrics

We recommend that the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) system for the diagnosis and staging of AKI should be adopted; serum creatinine-based criteria should be applied according to the current NHS England biochemical detection algorithm. (1B)

We suggest that, when the true, reference serum creatinine (SCr) is uncertain, the presence of an active episode of AKI occurring in secondary care can be inferred from frequent SCr testing (e.g. at 12 and 24 hours after the index value). (2D)

¹Consultant Nephrologist, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust Honorary Clinical Senior Lecturer, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University

²Renal Pharmacist, Royal Free Hospital

³Consultant Paediatrician with Special Interest in Nephrology, University Hospital Wishaw, NHS Lanarkshire

⁴Patient representative

⁵Consultant Nephrologist, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust

⁶Consultant Paediatric Nephrologist, Royal Manchester Children's Hospital

⁷Consultant Paediatric Nephrologist, Birmingham Children's Hospital

⁸Consultant Nephrologist, Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust

⁹Consultant in Critical Care and Nephrology, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust

(наприклад, через 12 і 24 години після отримання першого результату креатиніну крові) (2D).

2. Виявлення пацієнта з ризиком розвитку ГУН

Настанова 2.1 — Дорослі та діти (якщо не вказано інше)
Ми рекомендуємо:

— пацієнтів із ризиком ГУН слід визначати за найбільш поширеними факторами ризику для даної популяції або, якщо не існує визначених для даної популяції факторів ризику, встановлювати на підставі клінічних спостережень і визначення загальних факторів ризику при ГУН; у цьому випадку відповідні запобіжні заходи мають бути розпочаті якомога раніше (1C);

— пацієнтам, які мають підвищений ризик розвитку ГУН, слід ретельно контролювати наявність розвитку ГУН, особливо якщо відбулася повторна дія негативного фактора. Необхідно контролювати виділення сечі й перевіряти креатинін у сироватці крові щодня (для дорослих) або регулярно (для дітей, що відображає потенційно інвазійне втручання — венепункція) — принаймні 48 годин після закінчення періоду підвищеного ризику (1D);

— амбулаторним пацієнтам, які перебувають у зоні підвищеного ризику розвитку ГУН, слід ретельно спостерігати за наявним ГУН, якщо відбулась нова дія негативного фактора. Сюди слід включати регулярний моніторинг креатиніну в сироватці крові не менше ніж за 48 годин після закінчення періоду підвищеного ризику. Дітям слід проводити моніторинг вторинної медичної допомоги, але дитина може перебувати в амбулаторних умовах або в стаціонарі залежно від клінічних обставин (1D).

3. Клінічна оцінка

Анамнез, обстеження

Настанова 3.1 — Дорослі та діти (якщо не вказано інше)
Ми рекомендуємо:

— щоб усім пацієнтам із ГУН збирали ретельний анамнез і проводили відповідні обстеження для встановлення причини епізоду ГУН (1D);

— **лише для дорослих:** усім пацієнтам з прогресуючим ГУН слід проводити оцінку стану в динаміці, особливо якщо перебіг нетиповий (1D);

— **тільки в педіатрії:** усіх пацієнтів з прогресуючим ГУН слід спрямовувати до консультанта або разом з ним оцінювати стан дитини протягом 4 годин після отримання результату креатиніну, особливо якщо перебіг ГУН є нетиповим (1D);

— слід враховувати можливість швидкопрогресуючого гломерулонефриту в тих випадках, коли в пацієнта, який не має очевидних причин для прогресуючого або необоротного ГУН, у результатах аналізів сечі виявлено еритро- і протеїнурію без наявної інфекції сечовивідних шляхів або посттравматичної катетеризації, — дорослі пацієнти мають бути направлені до нефролога, тоді як педіатричні пацієнти з ГУН уже повинні отримувати нефрологічну допомогу (1D);

— пацієнтам із ризиком ГУН, які зазнали значного впливу порушень ниркової гемодинаміки, слід пройти відповідне обстеження, щоб гарантувати обмеження (негативного) впливу й уникнення чи мінімізацію подальших гемодинамічних порушень (1D);

— аналіз сечі тест-смужкою на кров, білок, лейкоцити, нітриди й глюкозу проводиться в усіх пацієнтів, як тільки ви-

2. Recognition of the patient at risk of AKI

Guideline 2.1 — Adults and Paediatrics (unless otherwise stated)

We recommend that:

— patients at risk of AKI should be identified by the most appropriate risk factor profile for that population or, where no specific risk factor profile exists, through clinical judgement and recognition of generic risk factors for AKI; in this way, appropriate preventative measures may be instituted as early as possible (1C)

— in-patients deemed at high risk of AKI should be closely monitored for AKI, particularly if there has been a new exposure. Urine output should be monitored and serum creatinine tested daily (for adults) or regularly (for paediatric patients, reflecting the potential burden of venepuncture) until at least 48 hours after the period of increased risk has elapsed (1D)

— out-patients deemed at high risk of AKI should be closely monitored for AKI if there has been a new exposure. This should include regular monitoring of the serum creatinine until at least 48 hours after the period of increased risk has elapsed. For paediatric patients, monitoring should be undertaken by secondary care but may be in an out-patient or in-patient setting depending on clinical circumstances (1D)

3. Clinical Assessment

History, Examination

Guideline 3.1 — Adults and Paediatrics (unless otherwise stated)

We recommend that:

— all patients with AKI have an appropriate history and examination performed to help determine the cause of the episode of AKI (1D)

— **adults only:** all patients with progressive AKI should be re-assessed, particularly if the course is atypical (1D)

— **paediatrics only:** all patients with progressive AKI should be re-assessed by a consultant, or in conjunction with one, within 4 hours of the creatinine result, particularly if the course is atypical (1D)

— a diagnosis of a rapidly progressive glomerulonephritis should be considered when a patient with no obvious cause of progressive or non-resolving acute kidney injury has urine dipstick results showing haematuria and proteinuria, without urinary tract infection or trauma due to catheterisation — adult patients should be referred to renal services whilst paediatric patients with AKI should already be receiving nephrology input (1D)

— patients at risk of AKI and who have suffered a significant exposure to a renal insult should undergo a relevant assessment to ensure that exposure is limited and further insults are avoided or minimised (1D)

— urine dipstick testing for blood, protein, leucocytes, nitrites and glucose is performed in all patients as soon as acute kidney injury is suspected or detected

никла підозра або виявлене ГУН, якщо цього ще не було зроблено. Результати повинні бути задокументовані, а у випадку, коли результати досліджень поза нормою, слід забезпечити проведення відповідних заходів (1D);

— коли діагностовано ГУН, його причини або можливі причини повинні бути задокументовані і, якщо це можливо, встановлені (1D).

Обстеження

Настанова 3.2 — Дорослі та діти (якщо не вказано інше)

Ми рекомендуємо:

— усім пацієнтам із ГУН слід проводити відповідні базові дослідження. Сюди слід віднести аналіз сечі й ультразвукове дослідження сечовивідних шляхів протягом 24 годин (якщо явна причина ГУН не виявляється або перебіг ГУН покращується) і протягом 6 годин, якщо підозрюють пієлонефроз або є висока імовірність обструкції сечовивідних шляхів (1D);

— **лише для дорослих:** стаціонарним пацієнтам із нещодавно діагностованим ГУН слід контролювати сечовину й електроліти з мінімальною періодичністю один раз на день (якщо не показано більш часте тестування; наприклад, для лікування гіперкаліємії) доти, доки функція нирок не повернеться до вихідної або не стабілізується, а потім регулярно з метою своєчасного виявлення прогресуючого перебігу або повторного епізоду ГУН (1D);

— **тільки в педіатрії:** після виявлення ГУН сироватковий креатинін повинен регулярно перевірятися до завершення епізоду ГУН і, залежно від інших факторів ризику ГУН, надалі, щоб вчасно виявити прогресуюче або рецидивуюче захворювання, частота моніторингу буде визначатися клінічними обставинами й балансом між оптимальним моніторингом і тягарем надчастої венепункції (1D);

— **лише для дорослих:** пацієнтам з уперше діагностованим ГУН, які спостерігаються в загальній практиці, слід регулярно контролювати сечовину й електроліти, поки ниркова функція не повернеться до вихідної або не стабілізується з метою вчасного виявлення прогресуючого або рецидивуючого перебігу ГУН (1D).

4. Ведення пацієнта з ГУН і підвищений ризик його виникнення

Настанова 4.1 — Дорослі та діти

Ці рекомендації стосуються пацієнтів з високим ризиком розвитку ГУН, а також тих, у кого воно розвинулося.

Ми рекомендуємо:

— негайно проводити оцінку фізіологічного стану пацієнта з ГУН після виявлення ГУН або визначення високого ризику його розвитку (згідно з NICE CG50) (1A);

— оперативне виявлення й лікування сепсису, коли це показано (1A);

— оптимізація гемодинамічного стану за допомогою відповідної інфузійної терапії (підтримується NICE CG176) і введення вазопресорів і/або інотропів відповідно (1B);

— ретельна клінічна оцінка при призначенні інфузійної терапії з метою уникнення несприятливих наслідків перевантаження рідиною (1B);

— на даний час не існує специфічної фармакологічної терапії ГУН, що є вторинним щодо гіперперфузії і/або сепсису (1A).

unless this has already been done. The results should be documented and it should be ensured that appropriate action is taken when results are abnormal (1D)

— when AKI is diagnosed, its cause or presumed causes should be documented and, wherever possible, determined (1D)

Investigations

Guideline 3.2 — Adults and Paediatrics (unless otherwise stated)

We recommend that:

— all patients with AKI should have appropriate baseline investigations performed. These should include urinalysis and a renal tract ultrasound within 24 hours (unless a clear cause of AKI is apparent or AKI is improving), and within 6 hours if pyonephrosis is suspected or there is a high index of suspicion for urinary tract obstruction (1D)

— **adults only:** hospital in-patients with newly diagnosed AKI should have their urea and electrolytes monitored at a minimum frequency of once daily (unless more frequent testing is indicated; e.g. for hyperkalaemia management) until renal function has returned to baseline or has stabilised, and then regularly, thereafter, in order that progressive or recurrent AKI may be detected in a timely fashion (1D)

— **paediatrics only:** when AKI is detected, serum creatinine should be checked, regularly, until completion of the AKI episode and, depending on remaining risk factors for AKI, thereafter, to allow timely detection of progressive or recurrent disease — the frequency of monitoring will rely on clinical judgement and the balance between optimal monitoring and the burden of over-frequent venepuncture (1D)

— **adults only:** patients with newly diagnosed AKI who are managed in the community should have their urea and electrolytes monitored regularly until renal function has returned to baseline or has stabilised in order to detect progressive or recurrent AKI in a timely fashion (1D)

4. Management of the patient with AKI and at increased risk of it

Guideline 4.1 — Adults and Paediatrics

These recommendations apply to patients at high risk of AKI as well as those who have developed it.

We recommend:

— that an assessment of the physiological status of the patient with AKI be made promptly following identification of AKI or recognition of a high risk for it (following NICE CG50) (1A)

— prompt identification and treatment of sepsis where appropriate (1A)

— optimisation of haemodynamic status using appropriate fluid therapy (supported by NICE CG176) and administration of vasopressors and/or inotropes as appropriate (1B)

— careful clinical assessment when administering fluid therapy in order to avoid adverse outcomes as a consequence of fluid overload (1B)

5. Фармакотерапія при ГУН

Настанова 5.1 — Дорослі та діти

Ми рекомендуємо:

— проводити документований огляд усіх лікарських препаратів у групі ризику або в пацієнтів із наявним ГУН з метою уникнення застосування ліків, що можуть негативно вплинути на функцію нирок (1D);

— дозування терапевтичного препарату має бути адаптоване до зміненої фармакокінетики внаслідок ГУН (1B);

— регулярна повторна оцінка дозування ліків проводиться відповідно до зміни функції нирок і в міру започаткування, зміни або припинення ниркової підтримки (1D);

— окремі лікарні невідкладної допомоги визначають або підписують зовнішні вказівки щодо вживання ліків при ГУН, наприклад для призначення антибіотиків, анальгезії, контрастних речовин і хіміотерапії, або розробляють свої власні локальні рекомендації на засадах доказової медицини (1D);

— усі пацієнти, які повторно приймають потенційно причинні ліки після епізоду ГУН, повинні повторно вимірювати креатинін сироватки й калію через 1–2 тижні після цього й після подальшого титрування дози (1D).

6. Рабдоміоліз

Настанова 6.1 — Дорослі та діти

Ми рекомендуємо, щоб дорослі та діти, які мають ризики розвитку ГУН унаслідок рабдоміолізу і які не перевантажені об'ємом, отримували швидке розширення об'єму внутрішньовенної інфузії з метою досягнення високої швидкості сечового потоку (1B).

7. Харчова підтримка

Настанова 7.1 — Дорослі та діти

Ми рекомендуємо пацієнтів із ГУН, які отримують нирковозамісну терапію, направляти до дієтолога для індивідуального консультування (1D).

8. Лікування й переведення в нефрологічне відділення

Настанова 8.1 — Дорослі

Ми рекомендуємо:

— спрямування пацієнтів із ГУН до нефрологічної служби повинно відбуватись за участю лікаря-нефролога; це проводиться для того, щоб забезпечити надання високоякісних консультацій, і таким чином може включати ретроспективне, але своєчасне обговорення випадків, що стосуються членів ниркової команди, які не є консультантами (1D);

— протоколи передачі мають бути розроблені на основі Національного рейтингу раннього запобігання, щоб забезпечити належне сортування пацієнтів із ГУН, які прибувають з інших лікарень (1C);

— ниркові служби повинні співпрацювати з іншими спеціальностями й місцевими лікарями первинної і вторинної медичної допомоги з метою розробки рекомендацій щодо показань і місцевих правил направлення пацієнтів із ГУН; вони мають бути узгоджені з національними рекомендаціями, якщо такі існують (1C).

Ми пропонуємо:

— відділення інтенсивної терапії повинні здійснювати ранній контакт із нефрологічною службою з метою обгово-

— that, at present, there is no specific pharmacological therapy proven to treat AKI secondary to hypoperfusion injury and/or sepsis (1A)

5. Medicines Management in AKI

Guideline 5.1 — Adults and Paediatrics

We recommend that:

— a documented review is undertaken of all medications in those at risk of or with identified AKI, in order to withhold medications which may adversely affect renal function (1D)

— therapeutic drug dosing must be adapted to altered kinetics in AKI (1B)

— regular re-evaluation of drug dosing is undertaken as renal function changes and as renal support is initiated, altered or discontinued (1D)

— individual acute hospital Trusts either sign-post to external guidance on drug use in AKI, for example, for the prescribing of antibiotics, analgesia, contrast media, and chemotherapy, or develop their own, in-house evidence-based recommendations (1D)

— all patients re-starting potential culprit drugs after an episode of AKI should have their serum creatinine and potassium re-measured 1–2 weeks after this and after any subsequent dose titration (1D)

6. Rhabdomyolysis

Guideline 6.1 — Adults and Paediatrics

We recommend that adult and paediatric patients identified as being at risk of developing AKI due to rhabdomyolysis, and who are not volume overloaded, should receive prompt intravenous volume expansion in order to achieve a high urinary flow rate. (1B)

7. Nutritional support

Guideline 7.1 — Adults and Paediatrics

We recommend that patients with AKI receiving renal replacement therapy should be referred to a dietitian for individual assessment. (1D)

8. Treatment facilities and transfer to renal services

Guideline 8.1 — Adults

We recommend that:

— when specialist renal advice on patients with AKI is sought, this should be given with consultant renal physician involvement; senior input is intended to ensure that high quality advice has been offered and so may include retrospective but timely discussion of cases referred to non-consultant members of the renal team (1D)

— transfer protocols should be developed based on the National Early Warning Score (NEWS) to ensure appropriate triage of in-patients with AKI arriving from other hospitals (1C)

— renal services should work with other specialties and local primary and secondary care providers to develop guidelines on indications and local processes for renal referral for the management of AKI; these should harmonise with national guidance, where available (1C)

рення стану пацієнтів, які, можливо, потребуватимуть постійної нирково-замісної допомоги. Завчасне попередження таких пацієнтів сприятиме плануванню допомоги й подальшому спостереженню (2D).

Настанова 8.2 — Педіатрія

Ми рекомендуємо:

- педіатричні нефрологічні служби повинні також співпрацювати з третинними спеціальностями в межах одного центру, місцеві лікарні розробляють регіональні рекомендації і передають протоколи раннього виявлення, управління й лікування ГУН у дітей і підлітків (1D);

- педіатричні відділення інтенсивної терапії повинні своєчасно зв'язатися з нефрологічною службою з метою обговорення стану дітей або підлітків, яким може знадобитися нирково-замісна терапія після виписки з відділення інтенсивної терапії. Це слід проводити за допомогою консультанта — дитячого нефролога. Раннє направлення сприяє плануванню допомоги й встановленню стосунків з дітьми та їхніми сім'ями (1D);

- необхідно терміново провести оцінку вторинної медичної допомоги для всіх можливих випадків ГУН, що розвиваються в громаді. Це слід проводити за допомогою консультанта — дитячого нефролога (1D).

9. Ниркова підтримка

Дорослі та діти (якщо не вказано інше)

Настанова 9.1 — Вибір нирково-замісної терапії

Ми рекомендуємо:

- при лікуванні пацієнтів із прогресуючим або тяжким ГУН слід оцінювати необхідність невідкладної нирково-замісної терапії (НЗТ), якщо не було прийнято рішення про посилення консервативної терапії (1B);

- рішення про початок і вибір НЗТ має ґрунтуватися на загальному стані пацієнта, тяжкості основного захворювання, ступені перевантаження рідиною і його впливі на інші органи, але не виключно на значеннях креатиніну чи сечовини (1B);

- періодичні й безперервні екстракорпоральні методи повинні розглядатися як додаткове лікування ГУН. Вибір нирково-замісної терапії повинен орієнтуватися на клінічний стан окремого пацієнта, медичну й сестринську експертизу й наявність машин. Перитонеальний діаліз може розглядатися як альтернатива екстракорпоральному лікуванню в педіатричних пацієнтів (1B);

- рішення про початок безперервного або переривчастого (інтермітуючого) режиму НЗТ має базуватися на оцінці стану пацієнта. Пацієнтам, які гемодинамічно нестабільні або мають гостру травму головного мозку чи набряк головного мозку, бажано пропонувати безперервну НЗТ (2B).

Настанова 9.2 — Вибір мембрани й розчинів

Ми рекомендуємо:

- для ІГД і БНЗТ слід застосовувати діалізатори з біосумісною мембраною (1C);

- слід надавати перевагу розчинам із бікарбонатним буфером для діалізату й замісного розчину в методах безперервної нирково-замісної терапії (БНЗТ) (1C);

- рідини, що застосовуються для постійного або періодичного гемодіалізу, гемофільтрації або гемодіафільтрації в

We suggest that:

- intensive care units should make early contact renal services to discuss patients likely to require ongoing single organ renal support prior to step-down. Advance warning of such patients will facilitate forward planning and continued follow-up (2D)

Guideline 8.2 — Paediatrics

We recommend that:

- paediatric renal services should work in collaboration with tertiary specialities within the same centre as well as local hospitals to develop regional guidelines and transfer protocols for the early detection, management and treatment of AKI in children and young people (1D)

- paediatric intensive care units should liaise early with renal services to discuss children or young people who may require ongoing renal replacement therapy following discharge from intensive care. This should be undertaken with consultant paediatric nephrologist input. Early referral facilitates forward planning and helps establish relationships with children and their families (1D)

- urgent secondary care assessment should be arranged for all possible cases of AKI, developing in the community. This should be undertaken with consultant paediatric nephrologist input (1D)

9. Renal Support

Adults and Paediatrics (unless otherwise stated)

Guideline 9.1 — Choice of renal replacement therapy

We recommend that:

- acute renal replacement therapy (RRT) should be considered for patients with progressive or severe AKI, unless a decision has been made not to escalate therapy (1B)

- the decision to initiate RRT and choice of modality should be based on the condition of the patient as a whole, severity of the underlying disease, degree of fluid overload and its impact on other organs but not on an isolated creatinine or urea values (1B)

- intermittent and continuous extracorporeal modalities should be considered as complementary treatments for AKI. The choice of renal replacement therapy should be guided by the clinical status of the individual patient, the medical and nursing expertise, and the availability of machines. Peritoneal dialysis may be considered as an alternative to extracorporeal treatments in paediatric patients (1B)

- the decision whether to start continuous or intermittent RRT should be based on the condition of the patient. Continuous RRT should preferably be offered to patients who are haemodynamically unstable or have acute brain injury or cerebral oedema (2B)

Guideline 9.2 — Choice of membrane and fluids

We recommend that:

- dialysers with a biocompatible membrane should be used for IHD and CRRT (1C)

- bicarbonate should be the preferred buffer for dialysate and replacement fluid in continuous renal replacement therapy (CRRT) techniques (1C)

пацієнтів із ГУН, відповідають мікробіологічним нормам розчинів, що застосовуються для хронічного гемодіалізу (1A).

Настанова 9.3 — Судинний доступ для НЗТ

Ми рекомендуємо:

- вено-венозний доступ застосовується для невідкладної нирково-замісної терапії (1A);

- діалізні катетери повинні бути адекватної довжини, щоб мінімізувати ризик передчасного тромбозу й рециркуляції доступу (1C);

- доступ повинен бути забезпечений досвідченим або відповідно підготовленим персоналом. Для сприяння належному розміщенню катетера слід використовувати ультразвуковий контроль у реальному часі (1A);

- необхідно уникати доступу до підключичної вени, якщо це можливо, пацієнтам із ризиком переходу в ХХН 4-ї або 5-ї стадії через потенційний ризик компромісу для майбутнього іпсилатерального артеріовенозного доступу для діалізу (1D);

- тимчасовий доступ слід змінювати через відповідні проміжки часу відповідно до місцевих правил боротьби з інфекцією (1C);

- діалізні катетери повинні використовуватись лише для екстракорпорального лікування з метою зменшення ризику виникнення інфекції катетера (1D);

- антимікробні (стопорні, замикаючі) розчини слід застосовувати регулярно з метою зниження ризику виникнення катетерних інфекцій крові в дорослих (1C).

Ми пропонуємо:

- антимікробні (стопорні, замикаючі) розчини слід застосовувати регулярно, щоб знизити ризик виникнення катетерних інфекцій крові в дітей і підлітків (2D);

- недомінантний судинний апарат верхньої кінцівки повинен зберігатися для пацієнтів із ГУН на тлі ХХН як резервний для майбутнього постійного артеріовенозного діалізу (2C).

Настанова 9.4 — Антикоагуляція для екстракорпоральної терапії

Ми рекомендуємо:

- антикоагуляція для НЗТ повинна відповідати характеристикам пацієнта й обраній модальності НЗТ (1B);

- для антикоагуляції при БНЗТ регіональна цитратна антикоагуляція повина бути вибором першої лінії. Коли цитрат протипоказаний або його немає, слід розглянути призначення нефракціонованого гепарину або епопростенолу (1B);

- для антикоагуляції при гострій переривчастій НЗТ слід використовувати нефракціонований гепарин або низькомолекулярний гепарин як антикоагулянт першої лінії (1C).

Ми пропонуємо:

- у випадку протипоказань до цитрату, гепарину або епопростенолу може бути розглянута стратегія без антикоагуляції або промивання фізіологічним розчином у пацієнтів, які отримують безперервну або переривчасту НЗТ (2C).

Настанова 9.5 — Призначення нирково-замісної терапії

Ми рекомендуємо:

- дозу невідкладної екстракорпоральної НЗТ слід призначати й коригувати на кожному сеансі (для періодичного гемодіалізу або гібридної терапії, наприклад діагностики з

- fluids used for continuous or intermittent haemodialysis, haemofiltration or haemodiafiltration in patients with AKI meet the microbial standards for fluids used for chronic haemodialysis (1A)

Guideline 9.3 — Vascular access for RRT

We recommend that:

- veno-venous access is used for acute renal replacement therapy (1A)

- dialysis catheters should be of an adequate length to minimise the risk of premature filter clotting and access recirculation (1C)

- access should be placed by experienced or appropriately supervised staff. Real-time ultrasound guidance should be used to aid placement (1A)

- subclavian vein access should be avoided if possible in patients at risk of progressing to CKD stage 4 or 5 due to the potential risk of compromise of future, ipsilateral arterio-venous dialysis access (1D)

- temporary access should be changed at appropriate intervals as per local infection control policies (1C)

- dialysis catheters should be reserved for extracorporeal treatment, only, to reduce the risk of catheter-related infections (1D)

- antimicrobial locking solutions should be used routinely to reduce the risk of catheter related bloodstream infections in adults (1C)

We suggest that:

- antimicrobial locking solutions should be used routinely to reduce the risk of catheter related bloodstream infections in children and young people (2D)

- non-dominant arm upper limb vasculature should be preserved in patients with AKI on the background of CKD as a contingency for future permanent arterio-venous dialysis access (2C)

Guideline 9.4 — Anticoagulation for extracorporeal therapies

We recommend that:

- anticoagulation for RRT should be tailored to the patient's characteristics and the chosen modality of RRT (1B)

- for anticoagulation in CRRT, regional citrate anticoagulation should be the first line choice. When citrate is contraindicated or not available, unfractionated heparin or epoprostenol should be considered (1B)

- for anticoagulation in acute intermittent RRT, unfractionated heparin or low molecular weight heparin should be used as the first line anticoagulant (1C)

We suggest that:

- in case of contraindications to citrate, heparin or epoprostenol, a no-anticoagulation or saline flush strategy may be considered in patients receiving continuous or intermittent RRT (2C)

Guideline 9.5 — Renal replacement therapy prescription

We recommend that:

- the dose of acute extracorporeal RRT should be prescribed and adjusted at each session (for intermittent haemodialysis or hybrid therapies such as SLED — sustained low efficiency dialysis) and daily (for con-

низьким рівнем ефективності при SLED) і щоденно (для безперервної НЗТ). У лікуванні слід враховувати поточні й прогнозовані потреби в метаболізмі й рідині пацієнта й будь-який вимірюваний дефіцит дози (1A);

— пацієнти з ГУН, які отримували БНЗТ, повинні отримувати дози лікування, еквівалентні швидкості ультрафільтрації 25 мл/кг/год (1A). Коли застосовується гемофільтрація з попереднім розведенням (предилуція), слід здійснити пропорційне коригування до встановленої швидкості ультрафільтрації;

— пацієнти з ГУН, які отримували терапію з періодичною НЗТ (переривчастий гемодіаліз або гібридна терапія), повинні отримувати лікування принаймні мінімальною дозою, що вважається відповідною для ниркової хвороби кінцевої стадії, орієнтуючись на графік 3 рази на тиждень: коефіцієнт зниження сечовини (URR) $\geq 65\%$ або одномоісний пул (sp) Kt/V $\geq 1,2$ за сеанс (1B). На практиці це потребує орієнтації на більш високу дозу (URR $\geq 70\%$ або spKt/V $\geq 1,3$ за сеанс) для профілактики можливих негативних наслідків;

— слід враховувати ризик розвитку синдрому порушеної рівноваги діалізу в пацієнтів, які починають переривчастий гемодіаліз із високим вмістом сечовини в сироватці крові, і те, що пацієнтам із ризиком слід призначити перший діаліз меншої інтенсивності (1B). Ми вважаємо, що сечовина > 30 ммоль/л була б розумним порогом для врахування цих заходів (2C).

Ми пропонуємо:

— методи дозування нирково-замісної терапії, які потребують оцінки ваги пацієнта, повинні використовувати вимірювану вагу, а не екстрапольовану зі станів, що передували захворюванню (2B).

Настанова 9.6 — Терміни початку нирково-замісної терапії

Ми рекомендуємо:

— рішення про початок НЗТ у пацієнтів із ГУН має базуватися на водному балансі, вмісті електролітів і метаболічному статусі кожного окремого пацієнта. Її слід розпочати до розвитку ускладнень ГУН, що загрожують життю, якщо не буде прийнято рішення про те, що інтенсифікація терапії не є доцільною (1C);

— ініціювання НЗТ може бути відкладено, якщо основний клінічний стан покращується, є ранні ознаки відновлення функції нирок і покращуються показники метаболізму й водного обміну (1D);

— покращання клінічного стану пацієнта, виділення сечі й корекція водного стану могли б виправдати тимчасове припинення НЗТ для визначення, чи не відновляється ГУН (1D).

10. Планування виписки

Настанова 10.1 — Дорослі та діти

Ми рекомендуємо:

— виписка повинна містити запис про виявлене в лікарні ГУН, його максимальну стадію, етіологію, потребу в нирковій підтримці (тимчасова/постійна) і ниркову функцію при виписці, якщо пацієнт не є діаліздезалежним (1D);

— виписка повинна містити конкретні рекомендації щодо необхідності негайного моніторингу функції нирок після ви-

tinuous RRT). The prescription should take into account the patient's current and predicted metabolic and fluid needs and any measured shortfalls in delivered dose (1A)

— patients with AKI treated by CRRT should receive treatment doses equivalent to post dilution ultrafiltration rates of 25 ml/kg/hr. (1A) A proportionate upward adjustment to the prescribed ultrafiltration rate should be made when pre-dilutional haemofiltration is employed

— patients with AKI treated by intermittent RTT (intermittent haemodialysis or a hybrid therapy) should receive treatment with at least the minimum dose considered appropriate for end-stage renal disease, assuming a thrice weekly schedule: urea reduction ratio (URR) $\geq 65\%$ or single pool (sp)Kt/V ≥ 1.2 per session. (1B) In practice, this will require targeting a higher dose (URR $\geq 70\%$ or spKt/V ≥ 1.3 per session) to accommodate prescription-delivery shortfalls

— consideration should be given to the risk of dialysis disequilibrium syndrome in patients initiating intermittent haemodialysis with a high serum urea and that a lower intensity first dialysis should be prescribed for patients at risk. (1B) We suggest that a urea > 30 mmol/L would be a reasonable threshold to consider these measures (2C)

We suggest that:

— renal replacement therapy dosing methods that require an assessment of patient weight should use a measured weight rather than an extrapolated weight from pre-morbid readings (2B)

Guideline 9.6 — Timing of initiation of renal replacement therapy

We recommend that:

— the decision to start RRT in patients with AKI should be based on fluid, electrolyte and metabolic status of each individual patient. It should be started before the onset of life threatening complications of AKI unless a decision has been made that escalation of therapy is not appropriate (1C)

— initiation of RRT may be deferred if the underlying clinical condition is improving, there are early signs of renal recovery and the metabolic and fluid demands of the patient are met (1D)

— an improvement in the patient's clinical condition and urine output and correction of the fluid state would justify temporary discontinuation of ongoing renal support to explore if AKI is recovering (1D)

10. Discharge planning

Guideline 10.1 — Adults and Paediatrics

We recommend that:

— the discharge summary should include a record of AKI detected whilst in hospital, its maximum stage, aetiology, the need for renal support (temporary/ongoing), and discharge renal function, if dialysis-independent (1D)

— the discharge summary should include specific recommendations on the need for immediate,

писки, поради щодо медикаментозної терапії, які можуть бути задіяні в епізоді (наприклад, уникнення, можливості повтору, майбутні вказівки щодо хворого), та інформацію, що пропонується пацієнту, родичам і/або тим, хто за ним дглядає (1D);

— виписка повинна посилатися на відповідні місцеві рекомендації, необхідність фіксації перенесеного ГУН у записі первинної медичної допомоги й зазначати необхідність реєстрації в реєстрі первинної медичної допомоги, якщо на момент виписки наявна ХХН (1D);

— слід організувати офіційну нефрологічну допомогу після виписки (1C):

- протягом 90 днів для хворих із залишковою стадією ХХН 4-ї стадії при виписки з лікарні

- протягом 30 днів для хворих із залишковою стадією ХБН 5-ї стадії (не потрібний діаліз) після виписки з лікарні

- протягом 30 днів для тих, хто має показання до діалізу на момент виписки з лікарні. ■

post-discharge monitoring of renal function, advice on drug therapy that may have been implicated in the episode (e.g. avoidance, scope for re-introduction, future sick day guidance), and information offered to the patient, relatives and/or carers (1D)

— the discharge summary should link to relevant local guidelines, advise on the need for documentation of the AKI in the primary care record and note the need for registration on the primary care CKD register if residual CKD exists at the time of discharge (1D);

— formal post-discharge nephrology review should be arranged (1C):

- within 90 days for those with residual CKD stage G4 at hospital discharge

- within 30 days for those with residual CKD stage G5 (non-dialysis-requiring) at hospital discharge

- within 30 days for those with ongoing dialysis requirements at the time of hospital discharge. ■

Переклад: проф. Д. Іванов, І. Кучма
Науковий редактор перекладу: акад. НАМН України проф. Л.А. Пиріг ■

Kate Wiles, Lucy Chappell, Katherine Clark, Louise Elman, Matt Hall, Liz Lightstone, Germin Mohamed, Durba Mukherjee, Catherine Nelson-Piercy, Phillip Webster, Rebecca Whybrow and Kate Bramham

Ниркова асоціація Клінічні настанови щодо вагітності і хвороб нирок

The Renal Association Clinical Practice Guideline on Pregnancy and Renal Disease

Wiles et al. *BMC Nephrology*. 2019; 20: 401
<https://doi.org/10.1186/s12882-019-1560-2>

Короткий зміст настанов клінічної практики

Структура медичної допомоги

Настанова 1.1

Ми рекомендуємо створювати мультидисциплінарні команди (включаючи лікаря-акушера, консультанта лікаря-нефролога/лікаря-експерта, а також акушерку чи акушерську групу) для надання консультацій і допомоги жінкам із ХХН, які вагітні або планують вагітність. Усі медичні працівники, які доглядають за жінками з ХХН, повинні мати доступ до цієї мультидисциплінарної команди (1D).

Ліки при вагітності та лактації

Настанова 2.1

Ми рекомендуємо вважати безпечними для застосування при вагітності низьку дозу аспірину, низькомолекулярний гепарин, лабеталол, ніфедипін, метилдопу, преднізолон, азатіоприн, циклоспорин, такролімус і гідроксихлорохін (1B).

Настанова 2.2

Ми рекомендуємо перевіряти протягом усієї вагітності й негайно після пологів концентрації інгібіторів кальциневрину (такролімус, циклоспорин), оскільки їх концентрація в крові може змінюватися (1C).

Настанова 2.3

Ми рекомендуємо, коли це можливо, уникати препаратів, які впливають на метаболізм інгібіторів кальциневрину (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин), вагітним і жінкам після пологів, які приймають такролімус або циклоспорин (1D).

Summary of clinical practice guidelines

Structure of care

Guideline 1.1

We recommend multidisciplinary teams (including a consultant obstetrician, consultant nephrologist/expert physician, and expert midwife or midwifery team) are established to offer advice and care for women with CKD who are pregnant or planning a pregnancy. All healthcare professionals caring for women with CKD should be able to access this MDT (1D).

Medication in pregnancy and lactation

Guideline 2.1

We recommend that low dose aspirin, low molecular weight heparin, labetalol, nifedipine, methyldopa, prednisolone, azathioprine, ciclosporin, tacrolimus and hydroxychloroquine are safe for use in pregnancy (1B).

Guideline 2.2

We recommend concentrations of calcineurin inhibitors (tacrolimus, ciclosporin) are checked throughout pregnancy and immediately postpartum, as blood concentrations may change (1C).

Guideline 2.3

We recommend that medications which interfere with calcineurin inhibitor metabolism (e.g. erythromycin, clarithromycin) are avoided in pregnant and postpartum women taking tacrolimus or ciclosporin whenever possible (1D).

Настанова 2.4

Ми рекомендуємо не приймати мофетилу мікофенолат, метотрексат і циклофосфамід під час вагітності, оскільки вони тератогенні (1B).

Настанова 2.5

Ми рекомендуємо припинити прийом мофетилу мікофенолату ще до вагітності, оскільки його використання при вагітності пов'язане з підвищеним ризиком спонтанного викидня й порушенням розвитку плода. Перед зачаттям рекомендується тримісячний інтервал для переходу на безпечну для вагітності альтернативу й забезпечення стабілізації хвороби й ниркової функції (1C).

Настанова 2.6

Ми рекомендуємо, якщо існують інші варіанти лікування, уникати ритуксимабу під час вагітності через ризик виснаження В-клітин новонароджених і невідомі довгострокові результати (1D).

Настанова 2.7

Ми рекомендуємо уникати сиролімусу й еверолімусу під час вагітності через недостатню кількість даних про безпеку (1D).

Настанова 2.8

Ми вважаємо, що користь екулізумабу при вагітності для лікування органозалежних захворювань, швидше за все, перевершує ризик від його застосування (2D).

Настанова 2.9

Ми рекомендуємо метформін для застосування під час вагітності жінкам, які мають показник eGFR до вагітності > 30 мл/хв/1,73 м² і стабільну функцію нирок під час вагітності (1D).

Настанова 2.10

Ми рекомендуємо не посилювати імуносупресивну терапію в перипологовому періоді, а зміни дози ставити в залежність від клінічних показань і концентрації в крові (1D).

Настанова 2.11

Ми рекомендуємо дозволяти годувати груддю жінкам, які приймають преднізолон, гідроксихлорохін, азатіоприн, циклоспорин, такролімус, еналаприл, каптоприл, амлодипін, ніфедипін, лабеталол, атенолол і низькомолекулярний гепарин (1C).

Допомога до вагітності

Контрацепція

Настанова 3.1.1

Ми рекомендуємо консультування з безпечної та ефективної контрацепції для всіх жінок репродуктивного віку з ХХН (1D).

Настанова 3.1.2

Ми рекомендуємо пропонувати безпечну й ефективну контрацепцію жінкам репродуктивного віку, які приймають тератогенні препарати, мають активний гломерулонефрит, протягом одного року після трансплантації нирок або гострого відторгнення трансплантата, а також будь-якій жінці, яка не хоче зачати (1D).

Настанова 3.1.3

Ми рекомендуємо тільки таблетки прогестерону, підшкірний імплантат прогестерону й внутрішньоматкову прогестеронову систему як безпечні й ефективні для жінок із ХХН (1C).

Guideline 2.4

We recommend mycophenolate mofetil, methotrexate and cyclophosphamide are not taken in pregnancy as they are teratogenic (1B).

Guideline 2.5

We recommend mycophenolate mofetil is stopped before pregnancy, as use in pregnancy is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage and fetal abnormality. A 3-month interval is advised before conception to allow conversion to a pregnancy-safe alternative and ensure stable disease/kidney function (1C).

Guideline 2.6

We recommend that, when other treatment options exist, rituximab is avoided in pregnancy due to the risk of neonatal B cell depletion and unknown long-term outcomes (1D).

Guideline 2.7

We recommend sirolimus and everolimus are avoided in pregnancy due to insufficient safety data (1D).

Guideline 2.8

We suggest the benefits of eculizumab in pregnancy for organ threatening disease are likely to outweigh risk (2D).

Guideline 2.9

We recommend metformin can be used in pregnancy for women with a pre-pregnancy eGFR > 30 mls/min/1.73 m² and stable renal function during pregnancy (1D).

Guideline 2.10

We recommend immunosuppressive treatment is not increased routinely in the peripartum period and that dose changes are based on clinical indications and blood concentrations (1D).

Guideline 2.11

We recommend women can breastfeed whilst taking prednisolone, hydroxychloroquine, azathioprine, ciclosporin, tacrolimus, enalapril, captopril, amlodipine, nifedipine, labetalol, atenolol and low molecular weight heparin (1C).

Pre-pregnancy care

Contraception

Guideline 3.1.1

We recommend advice on safe and effective contraception is offered to all women of reproductive age with CKD (1D).

Guideline 3.1.2

We recommend safe and effective contraception is offered to women of reproductive age who are taking teratogenic medication, have active glomerulonephritis, are within one year of renal transplantation or acute graft rejection, and for any woman who does not wish to conceive (1D).

Guideline 3.1.3

We recommend that the progesterone only-pill, a progesterone subdermal implant, and the progesterone intra-uterine system are safe and effective for women with CKD (1C).



Настанова 3.1.4

Ми рекомендуємо екстрену контрацепцію лише прогестероном як безпечну для жінок із ХХН (1C).

Фертильність

Настанова 3.2.1

Ми пропонуємо збереження фертильності для жінок репродуктивного віку, які потребують лікування циклофосфамідом (2C).

Настанова 3.2.2

Ми пропонуємо жінкам, які раніше проходили лікування циклофосфамідом, провести раннє дослідження щодо безплідності (2D).

Настанова 3.2.3

Ми рекомендуємо жінок із ХХН спрямовувати на консультацію перед вагітністю до отримання репродуктивної допомоги (1D).

Настанова 3.2.4

Ми рекомендуємо перенос одного ембріона для зменшення ризику ускладнень, пов'язаних із багатоплідною вагітністю в жінок із ХХН (1C).

Консультації перед вагітністю та оптимізація вагітності

Настанова 3.3.1

Ми пропонуємо, щоб жінкам із ХХН, які планують вагітність, надавалась консультація перед вагітністю мультидисциплінарною командою, що включає консультанта-акушера й нефролога чи лікаря-експерта (2D).

Настанова 3.3.2

Ми рекомендуємо інформувати жінок із ХХН про підвищений ризик ускладнень вагітності, включаючи пре-еклампсію, передчасні пологи, обмеження росту плода й спостереження у відділенні патології вагітності, і про те, що вони, швидше за все, потребуватимуть кесарева розродження (1C).

Настанова 3.3.3

Ми рекомендуємо, щоб жінкам із відомими спадковими нирковими захворюваннями або підозрами на них пропонувалась генетична консультація, включно з оцінкою ризику успадкування, прогнозом і варіантами втручання й проведенням передімплантаційної генетичної діагностики (1C).

Настанова 3.3.4

Ми рекомендуємо жінкам із ХХН проводити консультування перед вагітністю з метою оптимізації перебігу вагітності й пологів, що може бути спрямоване:

- на стабілізацію активності хвороби перед вагітністю, мінімізацію дози ліків, що впливають на вагітність (1B);
- оптимізацію контролю артеріального тиску (< 140/90 мм рт.ст.) і застосування ліків при вагітності (1B);
- оптимізацію контролю глікемії в жінок із цукровим діабетом (1A) (див. розділ 5.4);
- мінімізацію ризику впливу тератогенних ліків (1C) (див. розділ 2);
- складання плану лікування в разі надмірного блювання вагітних або загострення/рецидиву захворювання під час вагітності (1D).

Настанова 3.3.5

Ми рекомендуємо жінкам із ХХН, які приймають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, планувати їх відміну або заміну, керуючись мірою необхідності застосу-

Guideline 3.1.4

We recommend that progesterone-only emergency contraception is safe for women with CKD (1C).

Fertility

Guideline 3.2.1

We suggest fertility preservation is considered for women of reproductive age who require treatment with cyclophosphamide (2C).

Guideline 3.2.2

We suggest women who have had previous treatment with cyclophosphamide have early investigation of infertility (2D).

Guideline 3.2.3

We recommend women with CKD are referred for pre-pregnancy counselling before receiving assisted reproduction (1D).

Guideline 3.2.4

We recommend single-embryo transfer is performed to reduce risk of complications associated with multifetal pregnancies in women with CKD (1C).

Pre-pregnancy counseling and optimization for pregnancy

Guideline 3.3.1

We suggest women with CKD considering pregnancy are offered pre-pregnancy counselling by a multidisciplinary team including a consultant obstetrician and nephrologist or expert physician (2D).

Guideline 3.3.2

We recommend women with CKD are advised there is an increased risk of complications in pregnancy including pre-eclampsia, preterm birth, fetal growth restriction, and neonatal unit (NNU) admission, and that they are more likely to require caesarean delivery (1C).

Guideline 3.3.3

We recommend women with known or suspected inheritable renal diseases are offered genetic counselling including inheritance risk, prognosis, and intervention options including pre-implantation genetic diagnosis (1C).

Guideline 3.3.4

We recommend pre-pregnancy counselling for the optimisation of maternal and neonatal outcomes in women with CKD, which may include:

- stabilising disease activity in advance of pregnancy on minimised doses of pregnancy-appropriate medications (1B);
- optimising blood pressure control (< 140/90 mmHg) on pregnancy-appropriate medications (1B);
- optimising glycaemic control in women with diabetes mellitus (1A) (see section 5.4);
- minimising risk of exposure to teratogenic medications (1C) (see section 2);
- making a treatment plan in the event of hyperelemis or disease exacerbation/relapse during pregnancy (1D).

Guideline 3.3.5

We recommend women with CKD who are taking angiotensin converting enzyme inhibitors have a plan for discontinuation/conversion guided by the strength of indication for renin-angiotensin blockade and the

вання й імовірністю підтвердження вагітності в першому триместрі (1B).

Настанова 3.3.6

Ми рекомендуємо припинити прийом антагоністів рецепторів до ангіотензину до вагітності (1D).

Настанова 3.3.7

Ми пропонуємо жінкам із ХХН 4-ї і 5-ї стадій, які планують вагітність, пройти переддіалізне навчання (2D).

Догляд за вагітністю

Оцінка функції нирок при вагітності

Настанова 4.1.1

Ми рекомендуємо оцінювати функцію нирок при вагітності за допомогою концентрації креатиніну в сироватці крові, оскільки розрахунок ШКФ (eGFR) недійсний для застосування при вагітності (1C).

Настанова 4.1.2

Ми рекомендуємо жінкам із ХХН мати офіційне кількісне визначення протеїнурії при вагітності (1D).

Настанова 4.1.3

Ми рекомендуємо проводити кількісне визначення протеїнурії за співвідношенням «білок : креатинін» (СБК) або співвідношенням «альбумін : креатинін» (САК). Добовий збір сечі для кількісного визначення білка не потрібний (1B).

Аntenатальна допомога

Настанова 4.2.1

Ми пропонуємо вагітним жінкам із ХХН, які не мали консультації з боку МДК перед вагітністю, звертатися до МДК і отримувати ті ж консультації та оптимізацію спостереження, що й для жінок, які відвідують їх перед вагітністю (2D).

Настанова 4.2.2

Ми рекомендуємо вагітним жінкам із ХХН отримувати звичайну антенатальну допомогу на додаток до спеціального ведення (1D).

Настанова 4.2.3

Ми рекомендуємо спрямовувати вагітних із ХХН на спостереження (патронаж) до лікаря акушера-консультанта (1D).

Настанова 4.2.4

Ми рекомендуємо вагітним жінкам із ХХН мати доступ до звичайного скринінгу на трисомію із витлумаченням результатів високого ризику спеціалістом (1C).

Настанова 4.2.5

Ми рекомендуємо жінок із ХХН, які отримували тератогенні препарати в першому триместрі, направляти до спеціалізованої фетальної лікарської групи (1D).

Настанова 4.2.6

Ми рекомендуємо вагітним жінкам із ХХН провести сканування для оцінки росту й самопочуття плода в третьому триместрі (1C).

Настанова 4.2.7

Ми рекомендуємо вагітним жінкам, які приймають преднізолон і/або інгібітори кальциневрину, обстежуватись на гестаційний діабет (1C).

Профілактика преєклампсії

Настанова 4.3.1

Ми рекомендуємо вагітним жінкам із ХХН пропонувати низьку дозу аспірину (75–150 мг) для зменшення ризику розвитку преєклампсії (1B).

likelihood of pregnancy confirmation in the first trimester (1B).

Guideline 3.3.6

We recommend angiotensin receptor antagonists are discontinued in advance of pregnancy (1D).

Guideline 3.3.7

We suggest women with CKD stages 4 and 5 contemplating pregnancy are offered pre-dialysis education (2D).

Pregnancy Care

Assessment of renal function in pregnancy

Guideline 4.1.1

We recommend renal function in pregnancy is assessed using serum creatinine concentrations as estimated GFR (eGFR) is not valid for use in pregnancy (1C).

Guideline 4.1.2

We recommend women with CKD have formal quantification of proteinuria in pregnancy (1D).

Guideline 4.1.3

We recommend quantification of proteinuria is undertaken by protein : creatinine ratio (uPCR) or albumin : creatinine ratio (uACR). Twenty-four hour urine collection for quantification of protein is not required (1B).

Antenatal care

Guideline 4.2.1

We suggest pregnant women with CKD who have not had pre-pregnancy counselling by the MDT are referred to the MDT and receive the same counselling and optimisation as for women attending pre-pregnancy (2D).

Guideline 4.2.2

We recommend pregnant women with CKD receive routine antenatal care, in addition to specialist input (1D).

Guideline 4.2.3

We recommend pregnant women with CKD be referred for assessment by a consultant obstetrician (1D).

Guideline 4.2.4

We recommend pregnant women with CKD have access to usual trisomy screening with specialist interpretation of high-risk results (1C).

Guideline 4.2.5

We recommend women with CKD exposed to teratogenic drugs in the first trimester are referred to a specialist fetal medicine unit (1D).

Guideline 4.2.6

We recommend pregnant women with CKD have scans to assess fetal growth and wellbeing in the third trimester (1C).

Guideline 4.2.7

We recommend pregnant women taking prednisolone and/or calcineurin inhibitors are screened for gestational diabetes (1C).

Pre-eclampsia prophylaxis

Guideline 4.3.1

We recommend women with CKD are offered low-dose aspirin (75–150 mg) in pregnancy to reduce the risk of pre-eclampsia (1B).

Настанова 4.3.2

Ми вважаємо, що жінкам із донорською ниркою слід пропонувати низьку дозу аспірину (75–150 мг) для зменшення ризику преєклампсії (2D).

Управління кров'яним тиском

Настанова 4.4.1

Ми рекомендуємо, щоб цільовий артеріальний тиск під час вагітності для жінок із ХХН становив 135/85 мм рт.ст. або менше, що має бути зафіксовано в історії вагітності й пологів (прим. форма № 096/о) (1D).

Настанова 4.4.2

Ми пропонуємо продовжувати антигіпертензивне лікування в жінок із ХХН під час вагітності, поки систолічний артеріальний тиск не буде стабільно < 110 мм рт.ст. або діастолічний < 70 мм рт.ст. або настане симптоматична гіпотензія (2D).

Настанова 4.4.3

Ми рекомендуємо використовувати лабеталол, ніфедипін і метилдопу для лікування гіпертензії під час вагітності (1B).

Настанова 4.4.4

Ми рекомендуємо не застосовувати інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи ангіотензинових рецепторів і діуретики для лікування гіпертензії під час вагітності (1B).

Настанова 4.4.5

Ми рекомендуємо діагностувати поєднану преєклампсію:

— у жінки з непотеїнуричною ХХН, якщо в неї розвинулася нова гіпертензія (систолічний АТ > 140 мм рт.ст. і/або діастолічний АТ > 90 мм рт.ст.) і протеїнурія (СБК > 30 мг/ммоль або САК > 8 мг/ммоль) або дисфункція материнських органів після 20 тижнів вагітності (1B);

— у жінки з протеїнуричною ХХН, якщо в неї розвинулася нова гіпертензія (систолічний АТ > 140 мм рт.ст. і/або діастолічний АТ > 90 мм рт.ст.) або дисфункція материнських органів після 20 тижнів вагітності (1B);

— у жінок із хронічною гіпертензією і протеїнурією, якщо вона розвиває дисфункцію материнських органів після 20 тижнів вагітності (1B).

Настанова 4.4.6

Ми пропонуємо жінкам із хронічною гіпертензією і протеїнурією, у яких розвивається стійка тяжка гіпертензія (систолічний АТ > 160 мм рт.ст. і/або діастолічний АТ > 110 мм рт.ст. або виникла необхідність подвоєння антигіпертензивних засобів) і/або значним підвищенням протеїнурії (подвоєння СБК або САК порівняно з ранньою вагітністю) негайно виключати наявність поєднаної преєклампсії (2D).

Настанова 4.4.7

Ми пропонуємо розглядати використання ангіогенних маркерів (PIGF ± sFlt-1) як доповнення для діагностики поєднаної преєклампсії залежно від поточних досліджень у жінок із ХХН (2C).

Венозна тромбоемболія

Настанова 4.5.1

Ми рекомендуємо жінкам, які мають протеїнурію нефротичного діапазону (СБК > 300 мг/ммоль або САК > 250 мг/ммоль) пропонувати тромбопрофілактику низькомолекулярним гепарином при вагітності й у післяполо-

Guideline 4.3.2

We suggest kidney donors are offered low dose aspirin (75–150 mg) to reduce the risk of pre-eclampsia (2D).

Blood pressure management

Guideline 4.4.1

We recommend that the target blood pressure during pregnancy for women with CKD is 135/85 mmHg or less, which should be documented in the woman's healthcare record (1D).

Guideline 4.4.2

We suggest antihypertensive treatment in women with CKD is continued in pregnancy unless systolic blood pressure is consistently < 110 mmHg systolic, or diastolic blood is pressure consistently < 70 mmHg diastolic BP, or there is symptomatic hypotension (2D).

Guideline 4.4.3

We recommend labetalol, nifedipine and methyl-dopa can be used to treat hypertension in pregnancy (1B).

Guideline 4.4.4

We recommend angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists and diuretics are not used to treat hypertension in pregnancy (1B).

Guideline 4.4.5

We recommend a diagnosis of superimposed pre-eclampsia is considered:

— in a woman with non-proteinuric CKD, if she develops new hypertension (systolic BP > 140 mmHg and/or diastolic BP > 90 mmHg) and proteinuria (uPCR > 30 mg/mmol or uACR > 8 mg/mmol) or maternal organ dysfunction after 20 weeks' gestation (1B);

— in a women with proteinuric CKD if she develops new hypertension (systolic BP > 140 mmHg and/or diastolic BP > 90 mmHg) or maternal organ dysfunction after 20 weeks' gestation (1B);

— in a women with chronic hypertension and proteinuria, if she develops maternal organ dysfunction after 20 weeks' gestation (1B).

Guideline 4.4.6

We suggest in women with chronic hypertension and proteinuria that the development of sustained severe hypertension (systolic BP > 160 mmHg and/or diastolic BP > 110 mmHg or doubling of antihypertensive agents) and/or a substantial rise in proteinuria (doubling of uPCR or uACR compared to early pregnancy) should prompt clinical assessment for superimposed pre-eclampsia (2D).

Guideline 4.4.7

We suggest a role for angiogenic markers (PIGF ± sFlt-1) is considered as an adjunct to diagnose superimposed pre-eclampsia, dependent upon on-going research in women with CKD (2C).

Venous thromboembolism

Guideline 4.5.1

We recommend that women with nephrotic-range proteinuria (uPCR > 300 mg/mmol or ACR > 250 mg/mmol) be offered thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in pregnancy and the post-partum period

говому періоді, якщо немає специфічних протипоказань, включно з ризиком пологів або активних кровотеч (1D).

Настанова 4.5.2

Ми вважаємо, що протеїнурія ненефротичного діапазону при вагітності є фактором ризику тромбозу, а тромбопрофілактику низькомолекулярним гепарином можна розглядати за наявності додаткових факторів ризику (2D).

Анемія

Настанова 4.6.1

Ми рекомендуємо вагітним жінкам із ХХН, якщо це показано, вводити парентеральне залізо (1C).

Настанова 4.6.2

Ми рекомендуємо давати еритропоетинстимулюючі агенти, якщо це показано, під час вагітності (1C).

Здоров'я кісток

Настанова 4.7.1

Ми рекомендуємо жінкам із ХХН, які мають дефіцит вітаміну D при вагітності, отримувати добавки вітаміну D (1B).

Настанова 4.7.2

Ми рекомендуємо припиняти прийом кальциміметиків при вагітності (1D).

Настанова 4.7.3

Ми рекомендуємо припиняти прийом некальцієвих фосфатних біндерів під час вагітності (1D).

Біопсія нирок

Настанова 4.8.1

Ми рекомендуємо проведення нефробиопсії в першому й ранньому другому триместрі вагітності, якщо гістологічний діагноз може змінити лікування при вагітності (1C).

Догляд у перед- і післяпологовому періодах

Настанова 4.9.1

Ми рекомендуємо жінкам із ХХН отримувати рутинний догляд в навколопологовому періоді з додатковим залученням спеціалістів (1D).

Настанова 4.9.2

Ми рекомендуємо жінкам із ХХН проводити спостереження, зафіксовані й задокументовані під час будь-якого прийому в лікарні. Сюди входить температура, серцебиття, артеріальний тиск, частота дихання й насичення киснем. Відповідний бал попередження має бути розрахований і задіяний відповідним чином (1D).

Настанова 4.9.3

Ми рекомендуємо додаткову оцінку жінкам із підвищеними балами шкали раннього попередження, жінкам, які знаходяться в зоні високого ризику, і жінкам, у яких є якісь клінічні проблеми. Сюди входить дослідження венозного тиску яремної вени, аускультация легенів і моніторинг виведення сечі (зазвичай не потрібен сечовий катетер) на додаток до звичайних параметрів (1D).

Настанова 4.9.4

Ми рекомендуємо жінкам із ХХН, які мають ризик дегідратації або об'ємного перевантаження, бути під наглядом МДК перед початком пологів (1D).

Настанова 4.9.5

Ми рекомендуємо регулювати баланс рідини з метою підтримання нормального об'єму рідини, уникнення дегідратації та набряку легенів за участю лікарів, які мають досвід контролю гідратації та ниркових захворюваннях (1D).

unless there is a specific contraindication including risk of labour or active bleeding (1D).

Guideline 4.5.2

We suggest that non-nephrotic range proteinuria in pregnancy is a risk factor for thrombosis and thromboprophylaxis with low molecular weight heparin should be considered in the presence of additional risk factors (2D).

Anaemia

Guideline 4.6.1

We recommend pregnant women with CKD are given parenteral iron if indicated (1C).

Guideline 4.6.2

We recommend erythropoietin stimulating agents are given if indicated in pregnancy (1C).

Bone health

Guideline 4.7.1

We recommend women with CKD who are vitamin D deficient be given vitamin D supplementation in pregnancy (1B).

Guideline 4.7.2

We recommend calcimimetics are discontinued in pregnancy (1D).

Guideline 4.7.3

We recommend non-calcium based phosphate binders are discontinued in pregnancy (1D).

Renal biopsy

Guideline 4.8.1

We recommend if a histological diagnosis will change management in pregnancy then renal biopsy can be performed in the first and early second trimester of pregnancy (1C).

Peripartum care

Guideline 4.9.1

We recommend women with CKD receive routine peripartum care, with additional specialist input (1D).

Guideline 4.9.2

We recommend women with CKD have observations taken and documented during any hospital admission. This includes temperature, heart rate, blood pressure, respiratory rate, and oxygen saturation. An early warning score should be calculated and actioned appropriately (1D).

Guideline 4.9.3

We recommend additional assessment for women with an elevated early warning score, for women considered to be high-risk, and for any women in whom there is any clinical concern. This includes examination of jugular venous pressure, lung auscultation and urine output monitoring (in-dwelling catheter not usually required) in addition to routine parameters (1D).

Guideline 4.9.4

We recommend women with CKD at risk of volume depletion or volume overload are highlighted by the MDT in advance of delivery (1D).

Guideline 4.9.5

We recommend that fluid balance is managed with the aim of maintaining normal fluid volume, avoiding dehydration and pulmonary oedema, with input from clinicians with expertise in fluid balance and renal disease (1D).



Настанова 4.9.6

Ми рекомендуємо всім клініцистам мати настороженість щодо підвищеного ризику набряку легенів у жінок із ХХН і преєклампсією (1D).

Настанова 4.9.7

Ми рекомендуємо терміни пологів для жінок із ХХН визначати за акушерськими показаннями з урахуванням ниркових факторів, включно з погіршенням функції нирок, симптоматичною гіпоальбумінемією, набряком легенів і рефрактерною гіпертензією (1D).

Післяпологовий догляд

Настанова 4.10.1

Ми рекомендуємо не призначати нестероїдні протизапальні засоби (1C).

Настанова 4.10.2

Ми рекомендуємо жінкам із ХХН провести плановий ранній післяпологовий контроль стану нирок (1D).

Настанова 4.10.3

Ми рекомендуємо жінкам із ХХН призначати препарати, які завжди сумісні з годуванням груддю, коли це можливо (1D).

Настанова 4.10.4

Ми рекомендуємо, щоб жінкам із ХХН пропонували безпечну й ефективну контрацепцію після пологів і вони отримували оновлені консультації перед вагітністю до наступних вагітностей (1D).

Специфічні стани

Трансплантація нирок

Настанова 5.1.1

Ми рекомендуємо жінкам, яким проведена трансплантація нирки, почекати, поки функція нирок не стане стабільною на препаратах і в дозах, безпечних для вагітності до зачаття, як правило, протягом року після трансплантації (1D).

Настанова 5.1.2

Ми рекомендуємо, щоб плани щодо пологів у жінки із трансплантованою ниркою обговорювались з місцевою командою з хірургічної трансплантації (1D).

Настанова 5.1.3

Ми рекомендуємо, щоб режим пологів у жінок із трансплантованою ниркою базувався на акушерських показаннях і переважанні материнських ризиків (1D).

Настанова 5.1.4

Ми рекомендуємо, щоб кесарів розтин у жінки з нирковим трансплантатом виконував найбільш досвідчений доступний акушер, в ідеалі — консультант (1D).

Настанова 5.1.5

Ми рекомендуємо жінкам, які мають трансплантовані нирку й підшлункову залозу, трансплантовані нирку й печінку та подвійні трансплантовані нирки, перебувати під час вагітності й пологів під спостереженням мультидисциплінарної команди, що включає лікарів і хірургів-трансплантологів у центрі трансплантації (1D).

Діаліз

Жінки, які отримували підтримуюче діалізне лікування перед вагітністю

Настанова 5.2.1

Ми рекомендуємо жінкам, які отримували діаліз до вагітності, отримати консультацію перед вагітністю, вклю-

Guideline 4.9.6

We recommend all clinicians are aware of the increased risk of pulmonary oedema in women with CKD and pre-eclampsia (1D).

Guideline 4.9.7

We recommend the timing of birth for women with CKD is determined by obstetric indications, with consideration of renal factors including deteriorating renal function, symptomatic hypoalbuminaemia, pulmonary oedema, and refractory hypertension (1D).

Postnatal care

Guideline 4.10.1

We recommend that non-steroidal anti-inflammatories should not be given (1C).

Guideline 4.10.2

We recommend women with CKD have a planned early postpartum renal review (1D).

Guideline 4.10.3

We recommend that women with CKD are prescribed medications that are compatible with breastfeeding whenever possible (1D).

Guideline 4.10.4

We recommend that women with CKD are offered safe and effective contraception postpartum and receive updated pre-pregnancy counselling before future pregnancies (1D).

Specific conditions

Renal transplantation

Guideline 5.1.1

We recommend women with renal transplants wait until their kidney function is stable on medications that are safe in pregnancy before conceiving, which is usually more than one year after transplantation (1D).

Guideline 5.1.2

We recommend that plans for delivery in a woman with a renal transplant are discussed with the local surgical transplant team (1D).

Guideline 5.1.3

We recommend that mode of delivery in women with renal transplants is based on obstetric indications and maternal preference (1D).

Guideline 5.1.4

We recommend that caesarean delivery in a woman with a renal transplant patient is performed by the most senior obstetrician available, ideally a consultant (1D).

Guideline 5.1.5

We recommend that women with kidney-pancreas transplants, kidney-liver transplants, and dual kidney transplants are managed during pregnancy and delivery by a multidisciplinary team including transplant physicians and surgeons, at a transplant centre (1D).

Dialysis

Women receiving maintenance dialysis before pregnancy

Guideline 5.2.1

We recommend women established on dialysis prior to pregnancy receive pre-pregnancy counselling including the options of postponing pregnancy until

чаючи варіанти перенесення вагітності на час після трансплантації (якщо це можливо) і необхідність тривалого частого діалізу до і під час вагітності (1C).

Настанова 5.2.2

Ми рекомендуємо жінкам, які отримували діаліз до вагітності, отримувати тривалий, частий гемодіаліз або в центрі, або вдома, щоб покращити результати вагітності (1C).

Настанова 5.2.3

Ми пропонуємо жінкам, які отримують гемодіаліз під час вагітності, встановити дозу діалізу, яка враховує залишкову функцію нирок, спрямовану на рівень сечовини в крові перед діалізом < 12,5 ммоль/л (2C).

Настанова 5.2.4

Ми рекомендуємо жінкам, які отримували перитонеальний діаліз до вагітності, перейти на гемодіаліз під час вагітності (1D).

Початок діалізу під час вагітності

Настанова 5.2.5

Ми вважаємо, що гемодіаліз слід починати при вагітності, коли концентрація сечовини в матері становить 17–20 ммоль/л, а ризики передчасних пологів перевищують ризики початку діалізу. Додатково до концентрації сечовини в матері (2D) слід враховувати гестацію, динаміку змін функції нирок, баланс рідини, біохімічні параметри, артеріальний тиск та уремичні симптоми.

Вовчаковий нефрит і васкуліт

Настанова 5.3.1

Ми рекомендуємо жінкам, хворим на вовчак або васкуліт, почекати, поки хвороба припиниться, протягом принаймні 6 місяців до зачаття (1B).

Настанова 5.3.2

Ми рекомендуємо всім жінкам, хворим на вовчак, приймати гідроксихлорохін під час вагітності, якщо це не протипоказано (1C).

Настанова 5.3.3

Ми рекомендуємо жінкам, хворим на вовчак, спостерігати за активністю захворювання під час вагітності (1D).

Настанова 5.3.4

Ми рекомендуємо жінок, позитивних на анти-Ro (SSA) або анти-La (SSB) антитіла, направляти на ехокардіографію плода в другому триместрі (1C).

Настанова 5.3.5

Ми рекомендуємо жінкам з антифосфоліпідним синдромом і анамнезом підтвердженого тромбоемболічного епізоду або попереднього несприятливого акушерського результату (виключаючи періодичну ранню втрату плода) отримувати низькомолекулярний гепарин під час вагітності й протягом шести тижнів після пологів (1B).

Настанова 5.3.6

Ми рекомендуємо стероїди, азатиоприн, інгібітори кальциневрину, внутрішньовенний імуноглобулін і плазмаобмін для лікування вовчака під час вагітності (1C).

Діабетична нефропатія

Настанова 5.4.1

Ми рекомендуємо жінкам, хворим на діабетичну нефропатію, перед зачаттям проводити оптимізацію рівня глюкози в крові, артеріального тиску й протеїнурії (1C).

transplantation (when feasible) and the need for long frequent dialysis prior to and during pregnancy (1C).

Guideline 5.2.2

We recommend women established on haemodialysis prior to pregnancy receive long, frequent haemodialysis either in-centre or at home to improve pregnancy outcomes (1C).

Guideline 5.2.3

We suggest women receiving haemodialysis during pregnancy have dialysis dose prescribed accounting for residual renal function, aiming for a pre-dialysis urea < 12.5 mmol/l (2C).

Guideline 5.2.4

We recommend women established on peritoneal dialysis prior to pregnancy should convert to haemodialysis during pregnancy (1D).

Initiating dialysis during pregnancy

Guideline 5.2.5

We suggest haemodialysis should be initiated in pregnancy when the maternal urea concentration is 17–20 mmol/L and the risks of preterm delivery outweigh those of dialysis initiation. Gestation, renal function trajectory, fluid balance, biochemical parameters, blood pressure and uraemic symptoms should be considered in addition to maternal urea concentration (2D).

Lupus nephritis and vasculitis

Guideline 5.3.1

We recommend that women with lupus or vasculitis should be advised to wait until their disease is quiescent for at least 6 months before conceiving (1B).

Guideline 5.3.2

We recommend that all women with lupus should be advised to take hydroxychloroquine in pregnancy unless it is contraindicated (1C).

Guideline 5.3.3

We recommend that women with lupus be monitored for disease activity during pregnancy (1D).

Guideline 5.3.4

We recommend that women who are positive for anti-Ro (SSA) or anti-La (SSB) antibodies be referred for fetal echocardiography in the second trimester (1C).

Guideline 5.3.5

We recommend women with antiphospholipid syndrome and a history of a confirmed thromboembolic event or previous adverse obstetric outcome (excluding recurrent early fetal loss) receive low molecular weight heparin in pregnancy and for six weeks postpartum (1B).

Guideline 5.3.6

We recommend that steroids, azathioprine, calcineurin inhibitors, intravenous immunoglobulin and plasma exchange can be used to treat lupus in pregnancy (1C).

Diabetic nephropathy

Guideline 5.4.1

We recommend that women with diabetic nephropathy have optimisation of blood glucose, blood pressure and proteinuria prior to conception (1C).



Настанова 5.4.2

Ми рекомендуємо жінкам, хворим на діабетичну нефропатію, продовжувати приймати інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту до зачаття, регулярно проводити тестування на вагітність під час спроб зачаття (1C).

Настанова 5.4.3

Ми рекомендуємо, щоб графіку догляду, спостереження й лікування жінок, хворих на діабетичну нефропатію, дотримувалися відповідно до національних рекомендацій щодо діабету під час вагітності, на додаток до спеціалізованого моніторингу ниркової хвороби під час вагітності (1D).

Інфекція сечовивідних шляхів (UTI)

Настанова 5.5.1

Ми пропонуємо жінкам із рефлюкс-нефропатією, вродженими аномаліями нирок і сечовивідних шляхів (CAKUT-синдром), жінкам із ХХН, які приймають імуносупресивні препарати, а також жінкам з рецидивуючою інфекцією сечового тракту (ICT) в анамнезі антибіотикопрофілактику під час вагітності після першого епізоду ICT під час вагітності, включно з безсимптомною бактеріурією (2D).

Настанова 5.5.2

Ми рекомендуємо продовжувати профілактику ICT, що була призначена до вагітності, і під час вагітності з використанням засобів, відомих як безпечні (1D).

Рефлюкс-нефропатія та вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів (CAKUT-синдром)

Настанова 5.6.1

Ми рекомендуємо жінкам із попередньою операцією на сечовому міхурі (реімплантація сечоводу, реконструкція сечового міхура, уся комплексна дитяча урологія) обговорювати можливі проблеми під час вагітності з урологом, який має досвід реконструкції сечового міхура, щоб оцінити варіанти пологів (1D).

Настанова 5.6.2

Ми рекомендуємо, щоб виявлені антенатально аномалії в нирках плода і/або сечовивідних шляхах були обговорені з фахівцями фетальної медицини й дитячої нефрології для визначення відповідного лікування новонароджених (1D).

Настанова 5.6.3

Ми рекомендуємо, щоб дітям з антенатально виявленими порушеннями в нирках плода і/або сечових шляхів проводили нагляд в катамнезі, якщо виявлені ознаки інфекції сечовивідних шляхів (1C). ■

Guideline 5.4.2

We recommend that women with diabetic nephropathy continue angiotensin converting enzyme inhibitors until conception, with regular pregnancy testing during attempts to conceive (1C).

Guideline 5.4.3

We recommend that the schedule of care, surveillance and management of women with diabetic nephropathy should be undertaken according to national guidelines for diabetes in pregnancy, in addition to specialist monitoring of renal disease in pregnancy (1D).

Urinary Tract Infection (UTI)

Guideline 5.5.1

We suggest women with reflux nephropathy, congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT), women with CKD taking immunosuppression, and women with a history of recurrent UTI should be offered antibiotic prophylaxis during pregnancy after a single UTI in pregnancy, including asymptomatic bacteriuria (2D).

Guideline 5.5.2

We recommend pre-pregnancy UTI prophylaxis be continued in pregnancy using agents known to be safe (1D).

Reflux nephropathy and Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT)

Guideline 5.6.1

We recommend women with previous bladder surgery (re-implantation of ureter, bladder reconstruction, all complex paediatric urology) should be discussed during pregnancy with a urologist with expertise in bladder reconstruction to evaluate options for delivery (1D).

Guideline 5.6.2

We recommend that antenatally detected abnormalities in the fetal kidneys and/or urinary tract should be discussed with fetal medicine and paediatric nephrology specialists to determine appropriate neonatal management (1D).

Guideline 5.6.3

We recommend that children with antenatally detected abnormalities in the fetal kidneys and/or urinary tract should have specialist follow up if features of urinary tract infection are identified (1C). ■

Переклад: проф. Д. Іванов, І. Кучма
Науковий редактор перекладу: акад. НАМН України, проф. Л. Пиріг ■

Таран О.І.

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

Лікування артеріальної гіпертензії у вагітних

Резюме. Синдром артеріальної гіпертензії (АГ) може мати місце при розвитку вагітності як передуєча патологія, а також бути клінічним симптомом нефропатії вагітних. АГ будь-якого походження є фактором ризику розвитку нефропатії вагітних (пreeклампсія/еклампсія), викликає ускладнення самої вагітності (відшарування плаценти, передчасні пологи, мозкові судинні порушення, синдром дисемінованого судинного згортання, поліорганна недостатність), значно підвищує ризик захворюваності та смертності матері, плода і новонародженого. До негативних наслідків АГ під час вагітності відносять більш тяжкий її перебіг після закінчення вагітності, більш ускладнений перебіг наступної вагітності. АГ підвищує ризик внутрішньоутробної затримки розвитку і внутрішньоутробної загибелі плода. Не вирішена проблема щодо тактики і вибору антигіпертензивної терапії з урахуванням негативного впливу деяких груп антигіпертензивних препаратів на загальну гемодинаміку вагітної, плацентарного кровообігу, затримку розвитку плода, виникнення вад його розвитку. Доказова база препаратів, спрямованих на лікування ускладнень у вагітних з АГ з їх впливом на розвиток плода, недостатня. В даній статті виконаний короткий огляд сучасних підходів до лікування АГ вагітних невазодилатаційними і вазодилатаційними селективними бета-блокаторами. З позиції нефролога, за даними результатів проведених досліджень, призначення селективних бета-блокаторів в II–III триместрі вагітності не представляє загрози для організму матері і плода, а в I триместрі найбільш небезпечним і ефективним для більшості дослідників є вазодилатаційний селективний бета-блокатор небіволол. Але що стосується терміну призначення препарату, то дослідницьких робіт на доказовому рівні все ж недостатньо для остаточної рекомендації призначати небіволол в I триместрі вагітності.

Ключові слова: бета-блокатори; небіволол; артеріальна гіпертензія; вагітність

Пошук оптимальної терапії синдрому артеріальної гіпертензії (АГ) у вагітних протягом тривалого часу є досить актуальною проблемою з огляду на виникнення ускладнень самої вагітності, значне підвищення ризику захворюваності і смертності матері, плода або новонародженого.

Що стосується вагітності, її перебігу та розвитку плода на тлі синдрому АГ різного генезу з урахуванням антигіпертензивного лікування, то напрацювання як суто наукові, так і з практичною спрямованістю з'являються регулярно, оскільки проблеми терапії стають далекі від вирішених.

Лікарям різних спеціальностей, які на етапах спостереження за перебігом вагітності залучаються до обстеження жінки, верифікації діагнозу та лікування синдрому АГ, необхідні базові знання щодо змін ге-

модинаміки й артеріального тиску (АТ) під час фізіологічної вагітності у здорових жінок, класифікації АГ вагітних [1]. Вагітність може перебігати на тлі АГ будь-якої етіології, що існувала до вагітності або протягом першої її половини; транзиторної АГ (пізня, гестаційна), що характеризується ізольованим (без протеїнурії) неускладненим підвищенням АТ, яке після пологів нормалізується, та АГ, що виникає на тлі пreeклампсії/еклампсії.

У здорової вагітної жінки спостерігається певна динаміка АТ протягом вагітності:

А) АТ зменшується і досягає мінімальних значень до кінця I триместру. Порівняно з рівнем АТ до вагітності систолічний АТ знижується на 10–15 мм рт.ст., а діастолічний — на 5–15 мм рт.ст., що пов'язано з певними функціональними змінами судинного ендотелію.

Б) Регіональна гемодинаміка у вагітних суттєво не змінюється, за виключенням нирок і матки: на 25–35 % зростає нирковий кровотік, на 35–50 % — клубочкова фільтрація; у 10 разів — матковий кровотік.

В) У II триместрі гемодинаміка зберігається стабільною на рівні, що встановився в I триместрі.

Г) З III триместру відмічається поступове збільшення периферичного судинного опору без суттєвих змін ударного об'єму серця, що призводить до підвищення АТ до рівнів, які спостерігались до вагітності, або на 10–15 мм рт.ст. вище.

Есенціальна АГ, варіанти АГ ренопаренхімного, реноваскулярного походження, АГ, що виникла на тлі цукрового діабету, системних ревматичних хвороб тощо, є факторами ризику розвитку нефропатії вагітних. Частота ж синдрому АГ, за даними багатьох авторів [2, 3], зростає і становить близько 1–5 % вагітних, що пов'язують із поширеністю ожиріння у жінок та збільшенням віку матерів [2]. Достатньо принциповим і складним є питання щодо тактики антигіпертензивної терапії нефропатії вагітних, есенціальної АГ тощо, оскільки гіпертензивні порушення в період вагітності — основна причина материнської, фетальної і неонатальної захворюваності і смертності [4]. У жінок в період вагітності АГ збільшує частоту відшарування плаценти, передчасних пологів, судинно-мозкових ускладнень, розвитку синдрому дисемінованого судинного згортання, поліорганної недостатності [5]. У структурі материнської смертності 20–30 % випадків відносяться до ускладнень синдрому АГ [6].

До негативних наслідків АГ під час вагітності відносять більш тяжкий її перебіг після закінчення вагітності в наступні роки життя жінки та більш ускладнений перебіг під час наступної вагітності [7–9]. АГ підвищує ризик внутрішньоутробної затримки розвитку та внутрішньоутробної загибелі плода. Спостерігається значне збільшення частоти серцево-судинних і неврологічних захворювань у дітей раннього віку [10].

На сьогодні остаточно не вирішене принципове питання з тактики антигіпертензивної терапії, оскільки більшість дослідників дотримуються думки, що зменшення рівня АТ може додатково погіршити вже до того змінений кровотік в нирках, головному мозку, плаценті. І якщо зниження АТ добре впливає на стан гемодинаміки жінки, то плацентарний кровообіг при цьому може погіршуватись і тим самим порушувати розвиток плода. За результатами досліджень [11] з використанням при помірній АГ різних груп антигіпертензивних препаратів, показана пряма лінійна залежність між зниженням середнього АТ на тлі лікування та часткою дуже малих для свого гестаційного віку дітей. Ця кореляція не залежала від типу АГ за етіологією, застосованого антигіпертензивного препарату та тривалості лікування. Дуже важливо не знижувати різко АТ, оскільки його виражене зниження може погіршити матковий плацентарний кровообіг. Судини плаценти функціонують в максимально розширеному стані і не здатні до авторегуляції, тому зниження АТ в кровоносному руслі матері може погіршити стан плода

[12, 13]. На даний час відсутні єдині терапевтичні підходи до термінів початку лікування АГ у вагітних, але переважає думка, що початок лікування АГ лежить в діапазоні АТ від 140/90 мм рт.ст. до 140–150/90–99 мм рт.ст. [14]. Деякі дослідники пропонують починати антигіпертензивну терапію у жінок з АГ під час вагітності за умови рівня діастолічного АТ, що стійко перевищує 90–100 мм рт.ст. [15].

За оновленими рекомендаціями щодо лікування гіпертензії у жінок і вагітних [16], незважаючи на недостатність доказів, в європейських настановах [17] рекомендується починати медикаментозне лікування у випадках постійного підвищення АТ $\geq 159/95$ мм рт.ст. та у жінок з гестаційною АГ (з протеїнурією або без неї), з АГ, що передувала та посилилась гестаційною гіпертензією, або з гіпертензією із субклінічними пошкодженнями органів, або при симптомному перебігу, коли рівень АТ становить $> 140/90$ мм рт.ст. Не менш актуальною є проблема пошуку ефективних фармакологічних засобів для боротьби з АГ різного походження. Серед лікарських засобів у лікуванні АГ у вагітних широко застосовуються бета-блокатори, що посіли провідне місце, оскільки можуть застосовуватись у звичайних добових дозах. Вони разом із метилдопою та блокаторами кальцієвих каналів є препаратами першої лінії у разі гіпертензії під час вагітності [19].

Механізм їх антигіпертензивної дії обумовлений низкою факторів, найголовнішими з яких є зменшення серцевого викиду і частоти серцевих скорочень (ЧСС) у разі зростаючого загального периферичного опору або незмінності цього показника. З іншого боку, бета-блокатори гальмують секрецію реніну і зменшують вивільнення норадреналіну із закінчень постгангліонарних симпатичних нервових волокон за рахунок блокування пресинаптичних β_2 -рецепторів, що впливає на нейрогуморальні механізми підвищення АТ [8]. У практиці на сьогодні в клініці екстрагенітальної патології вагітних широко використовуються кардіо-селективні бета-блокатори, тому що вони послаблюють або усувають ефекти, що пов'язані зі збудженням катехоламінами β_1 -адренорецепторів і призводять до розширення артерій, зниження тонуусу гладеньких м'язів бронхів, сечового міхура, тонуусу матки, тремору системних м'язів, пригніченню вивільнення гістаміну, лейкотрієнів у тучних клітинах при алергічних реакціях I типу, гіпокаліємії [19–21].

Оскільки досі залишаються не вирішеними питання впливу селективних бета-блокаторів на тонуус матки, індукцію передчасних пологів, затримку розвитку плода, є доцільним узагальнити вже отримані дані та оцінити їх рівень доказовості для безпечного застосування в клініці. У низці досліджень повідомляли про негативний вплив бета-блокаторів на перебіг вагітності. При проведенні популяційного когортного дослідження К. Meidahl Petersen і співавт. було визначено, що призначення бета-блокаторів вагітним жінкам пов'язане зі збільшенням ризику народження плода з низькою масою тіла для даного терміну вагітності, передчасних пологів і перинатальної смертності [22].

Найпоширенішим препаратом з групи бета-блокаторів залишається лабеталол (бета-блокатор з деякими властивостями альфа-1-блокатора). Переважна більшість селективних бета-блокаторів (атенолол, метопролол, бисопролол) відносяться до невазодилатаційних.

Небіволол — кардіоселективний вазодилатаційний бета-блокатор. Розширення судин забезпечується за рахунок як бета-1-блокади, так і посилення утворення оксиду азоту (NO) [23], модуляції ефекту вивільнення NO (ендотелій-розслаблюючого фактора) з ендотелію судин [24–28]. Деякі дослідники [29] відмічають, що небіволол менше знижує ЧСС, ніж інші кардіоселективні бета-блокатори, що розглядається як позитивний ефект, з огляду на те, що мало змінений серцевий викид сприяє доставці кисню і поживних речовин організму вагітної і плода [30–32].

Групою дослідників [5] проведено дослідження з аналізом ефективності, безпечності і переносимості застосування бета-блокатора з вазодилатаційною активністю небівололу у вагітних з м'якою (помірною) АГ. За результатами дослідження автори дійшли висновку, що небіволол високоєфективний, високобезпечний, добре переноситься вагітними з м'якою (помірною) АГ. У 59 % випадків монотерапія небівололом дозволяє стабілізувати АТ. У 41 % вагітних необхідно було застосувати комбіновану терапію (метилдопа, амлодипін). На тлі помірної АГ автори спостерігали у 24 % випадків вагітності порушення плацентарного кровообігу I–II ступеня. Терапія небівололом не сприяла підвищенню частоти порушення плацентарного кровотоку та не підвищувала ризик затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Становлять інтерес дані щодо застосування небівололу у пацієнтів з метаболічним синдромом та цукровим діабетом [33], що не є протипоказанням до призначення лікарського засобу. Небіволол не впливає на метаболізм вуглеводів, рівень глюкози крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет II типу, але, як і всі бета-блокатори, може маскувати ознаки гіпоглікемії. Прийом небівололу не потребує корекції дози пероральних антидіабетичних препаратів. За даними деяких дослідників [34], відсутній негативний вплив небівололу на ліпідний спектр крові пацієнтів, які приймають його тривало.

Переважає більшість дослідників вважає, що побічні ефекти небівололу невеликі [35] і значно нижчі за отримані при застосуванні плацебо. Поточного року група українських дослідників [29] опублікувала дані відкритого контрольованого дослідження щодо порівняння антигіпертензивної активності і безпечності звичайних (невазодилатуючих) бета-блокаторів (атенолол, метопролол, бисопролол) та бета-блокатора з вазодилатуючою дією небівололу у вагітних жінок з АГ, що передувала вагітності. Дослідники вважали синдром АГ проявом: гіпертонічної хвороби I–II стадії, II ступеня тяжкості; АГ на тлі патологічних станів (?) і/або епізодів АГ в анамнезі. Не було в дослідженні вагітних з симптоматичною АГ та гестаційною АГ (пreekлампсією). Усі вагітні жінки отримували комбіновану терапію бе-

та-блокаторами і препаратом метилдопа. Вплив антигіпертензивної дії цієї комбінації проаналізовано під час пологів та в найближчому післяпологовому періоді. Показники гемодинаміки (систоличний, діастолічний тиск, серцеві скорочення і частота дихання) розглядали тільки в групі пацієнок, у яких пологи не забезпечувались спінальною/епідуральною аналгезією. Крім того, досліджували вплив лікування та тривалість і характер перебігу пологів, величину крововтрати, оцінку за шкалою Апгар, масу тіла новонароджених. За результатами дослідження, автори вважають, що включення небівололу в схему лікування синдрому АГ забезпечувало чіткий контроль АТ і попереджало різке (стрибокподібне) підвищення систолічного, діастолічного АТ і ЧСС, що було небезпечно для здоров'я матері і дитини. На тлі лікування не виникала задишка. Включення небівололу в схему лікування синдрому АГ сприяло максимальному наближенню тривалості і характеру перебігу пологів, об'єму крововтрати, значень за шкалою Апгар і маси тіла новонароджених до значень даних показників в групі здорових породіль. Виключенням стали: а) група жінок з тривалістю I періоду пологів більше 8 годин; б) жінки, які вперше народжували; в) крововтрата > 400 мл; г) новонароджені, які важили менше 2500 г. Середні показники, що вивчалися, були гірше, ніж в контрольній групі.

Результати дослідження впливу лікування на масу тіла новонароджених показали дещо неоднозначні результати. Так, у групі вагітних, які лікувались бета-блокаторами з невазодилатаційними властивостями, маса тіла новонароджених була статистично нижче, ніж в групі вагітних без лікування, але в групі, до схеми лікування якої був включений небіволол, не було відзначено зниження маси тіла новонароджених.

Таким чином, у клінічних дослідженнях [5, 30–32] не підтверджені експериментальні дані щодо здатності небівололу негативно впливати на розвиток плода та на постнатальний розвиток [33].

Аналіз даних щодо застосування бета-блокаторів по триместрах вагітності показує, що призначення атенололу в I триместрі призводить до збільшення частоти передчасних пологів і зниження маси тіла новонародженого і плаценти [9, 34–38]. У роботі L.A. Magee і співавт. [39] ці ефекти виявлені також в інших невазодилатаційних бета-блокаторів. У той же час у II–III триместрі застосування бета-блокаторів вважається безпечним і може використовуватись до початку пологів з їх відміною за 48–72 години у зв'язку з небезпекою розвитку у плода і новонародженого брадикардії, гіпотензії, гіпоглікемії та пригнічення дихання [13].

Певний інтерес становлять результати великого когортного дослідження, що свідчать про відсутність підвищення ризику вроджених вад розвитку серця у дітей, чиї матері (4847 жінок) приймали бета-блокатори з приводу гіпертензії під час вагітності. Більшості з них призначали лабеталол (87,7 %), менша кількість жінок отримувала атенолол (13 %), пропранолол (10 %), метопролол (7 %), інші бета-блокатори (0,01 %) [39].

Висновки

Вивчення ефектів селективного вазодилатаційно-го бета-блокатора небівололу при лікуванні АГ різного походження у вагітних демонструє його позитивні властивості. На тлі доброї переносимості не дає несприятливих побічних реакцій, позитивно впливає на центральну, периферичну та внутрішньониркову гемодинаміку [40].

Група лікарських засобів — високоселективні бета-блокатори — залишається провідною в лікуванні АГ різного генезу у вагітних. Але на підставі наведених досліджень можна рекомендувати переважне призначення вазодилатаційного препарату небіволол, що ефективний не тільки як антигіпертензивний засіб, але і має виражений позитивний вплив на функцію ендотелію, сприяє покращенню загальної і периферичної гемодинаміки та не впливає на масу плода, який розвивається. Що стосується термінів призначення препарату, то дослідницьких робіт недостатньо для остаточної рекомендації щодо часу призначення, особливо в I триместрі вагітності.

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

Список літератури

1. Soma-Pillay P., Nelson-Piercy C., Tolppanen H., Mebazaa A. *Physiological changes in pregnancy. Cardiovas. Afr.* 2016. Vol. 27. № 2. P. 89-94.
2. ACOG Practice Bulletin № 203: *Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 133. № 1. P. e26-e50.
3. Podymov T., August P. *Evidence in the Management of Chronic Hypertension in Pregnancy. Semin. Nephrol.* 2017. Vol. 37. № 4. P. 398-403.
4. Gilbert W.M., Young A.L., Danielsen B. *Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. Y. Reprod. Med.* 2007. Vol. 52. № 11. P. 1046-1051.
5. Pristrom A.M., Paceev S.V., Primakova A.M., Fomin O.Y.U. *The place of nebivolol among β -blockers and treatment of mild (moderate) arterial hypertension in pregnant women. Medical News.* 2013. № 2. P. 70-75.
6. James P.R., Nelson-Piercy. *Management of hypertension before? During and after pregnancy. Heart.* 2004. Vol. 90. P. 1499-1504.
7. Belokrickaya T.E., Fileev A.P., Barkan V.S. *A differentiated approach to the treatment of arterial hypertension in pregnant women. Ros. Cardiol.* 2006. № 2. P. 18-22.
8. *The basics of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy.* Ed. by B.B. Belousov, M.V. Leonova. M.: Bionika. 2002. 358 p.
9. Pristrom A.M. *Are all β -blockers the same in the treatment of arterial hypertension in pregnant women? Prob. Health and Ecology.* 2008. № 4. P. 7-12.
10. Mosca L. et al. *Guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women. AHA. Circulation.* 2011. Vol. 123. P. 1243-1262.
11. De Swiet M. *Maternal blood pressure and birth weight [editorial]. Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 81-82.
12. Davydova Y.U.V., Limanskaya A.Y.U. *The effect of beta-blockers on the placental and fetal blood flow in high risk pregnancies. Perinatology and Pediatrics.* 2016. № 4(68). P. 15-18.

13. Von Dadelszan P., Ornstein M.P., Bull S.B. et al. *Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. Lancet.* 2000. Vol. 55. № 9198. P. 87-92.

14. Ankumah N.A., Cantu J., Jauk V. et al. *Risk of adverse pregnancy outcomes in woman with mild chronic hypertension before 20 weeks of gestation. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 123. № 5. P. 966-972.

15. Magee L.A., Duley L. *Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Is. 3. CD002863. DOI: 10.1002/14651858.CD002863.

16. *Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National recommendations. Russian Journal of Cardiology.* 2018. № 3(155). P. 91-134.

17. *Guidelines for the Management of cardiovascular disease during Pregnancy. Eur. Heart J.* 2011. doi: 10.1093/eurheartj/egr218.

18. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy: *Hypertension in pregnancy. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122(5). P. 1122-1131. Doi: 10.1097/01/AOG.0000437382.03963.88.

19. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. *Cochran Database of Systematic Reviews.* 2007. Vol. 24(1). CD002252.

20. Calvert M.J., Shancar A., McManus R.J. et al. *Evaluation of the management of heart failure in primary care. Fam. Pract.* 2009. Jan 18 [PubMed — as supplied by publisher].

21. Wehling M. *Multimorbidity and polypharmacy: which beta-blocker to use in relation to the pharmacokinetic profile and interaction potential. Arzneimittelforschung.* 2010. Vol. 60(2). P. 57-63.

22. Meidahl Petersen K., Jimenez-Solem E., Andersen J.T. et al. *β -Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population based cohort study. BMJ Open.* 2012. Vol. 2. № 4. P. e001185.

23. Hilaras O., Ezzo D. *Nebivolol (bystolic) a novel beta blocker for hypertension. P.T.* 2009. Vol. 34. № 4. P. 188-192.

24. Leonova M.V., Levichev F.A., Palatova L.Yu. *Clinical efficiency and tolerance of Nebivolol in patients with arterial hypertension. Cardiology.* 2000. Vol. 40. № 5. P. 24-29.

25. Gao Y. *Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. J. Cardiovasc. Pharmacology.* 1991. Vol. 101. № 7. P. 964-969.

26. Janssens W.J. *Pharmacology of nebivolol. J. Pharm. Belg.* 1992. № 47. P. 323-327.

27. McNeely W., Goa K.I. *Nebivolol in the management of essential hypertension: a review. Drugs.* 1999. Vol. 57. № 4. P. 633-651.

28. Van Bortel L., Kool M.J., Wijnen J. et al. *B-adrenoreceptor blockade and β_1 -selectivity of nebivolol and atenolol. Drug Invest.* 1991. № 3. P. 173.

29. Humenna I.Y., Heryak S.N., Dobryanska V.Y. *Rational control of arterial pressure during labor in women with arterial hypertension. Gynecol. Pol.* 2019. Vol. 90. № 4. P. 206-211.

30. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Drown T.M. et al. *WRITIG GROUP MEMBERS American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke Statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation.* 2010. Vol. 121(7). P. e4e215. doi: 10.1161/CIRCULATIONNA/109102667, indexed in Pubmed: 200119324.

31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.* 2010.

32. Henriques A.C., Carvalho F.H.C., Feitosa H.N. et al. Endothelial Dysfunction after pregnancy — induced hypertension. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 124(3). P. 230-234. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.08.016, indexed in Pubmed: 24326066.

33. Altoama K., Mallem M.Y., Thorin C. et al. Effect nebivolol treatment during pregnancy in the intrauterine fetal growth, mortality and pup postnatal development in the I-NAME-induced hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 791. P. 465-472.

34. Lupanov V.P. Highly selective long-acting β 1-blocker with vasodilating properties of Nebivolol in the treatment of patients with chronic coronary heart disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2012. № 8(4). P. 554-560.

35. Lip G.Y. Effect of atenolol on birthweight. *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 79. P. 1436-1438.

36. Bayliss H. et al. Antihypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for “pharmacological programming” on the first trimester? *Hypertens Pregnancy.* 2002. Vol. 21. P. 161-174.

37. Ray J.G. et al. Use of antihypertensive medications in pregnancy and the risk of adverse perinatal outcomes: McMaster outcome study of hypertension of pregnancy 2 (MOS HIP 2). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2001. № 1. P. 6.

38. Brown M.A. et al. Australasian Society for the Study of hypertension of pregnancy: The detection, investigation and management of hypertension of pregnancy: full consensus statement. *Am. J. Gynecol.* 2000. Vol. 40. P. 139-155.

39. Magee L.A., Abdullah S. The safety of antihypertensives for treatment of pregnancy hypertension. *Expert Opin. Drug Saf.* 2004. Vol. 3. P. 25-38.

40. Duan L., Ng A., Chen W. et al. Beta-blocker and risk of low birth weight in newborns. *J. Chin. Hypertens (Greenwich).* 2018. Vol. 20. № 11. P. 1603-1609.

Отримано/Received 24.10.2019

Рецензовано/Revised 03.11.2019

Прийнято до друку/Accepted 12.11.2019 ■

Information about author

Olena Taran, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Таран Е.И.

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

Лечение артериальной гипертензии у беременных

Резюме. Синдром артериальной гипертензии (АГ) может иметь место при развитии беременности как предшествующая патология, а также быть клиническим симптомом нефропатии беременных. АГ любого происхождения является фактором риска развития нефропатии (преэклампсия/эклампсия), вызывает осложнения самой беременности (отслойка плаценты, преждевременные роды, мозговые сосудистые нарушения, развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания, полиорганная недостаточность), значительно повышает риск заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденного. К негативным последствиям АГ во время беременности относят более тяжелое ее течение после окончания беременности, более осложненное течение следующей беременности. АГ повышает риск внутриутробной задержки развития и внутриутробной гибели плода. Не решена проблема тактики и выбора антигипертензивной терапии с учетом негативного влияния некоторых групп антигипертензивных препаратов на общую гемодинамику беременной, плацентар-

ное кровообращение, задержку развития плода, возникновение пороков его развития. Доказательная база препаратов, направленных на лечение осложнений у беременных с АГ с их влиянием на развитие плода, недостаточна. В данной статье выполнен краткий обзор современных подходов к лечению АГ беременных невазодилаторными и вазодилаторными селективными бета-блокаторами. С позиции нефролога, по данным результатов проведенных исследований, назначение селективных бета-блокаторов во II–III триместре беременности не представляет угрозы для организма матери и плода, а в I триместре наиболее безопасным и эффективным большинству исследователей представляется вазодилаторный селективный бета-блокатор небиволол. Однако что касается срока назначения препарата, то исследовательских работ на доказательном уровне все же недостаточно для окончательной рекомендации назначать небиволол в I триместре беременности.

Ключевые слова: бета-блокаторы; небиволол; артериальная гипертензия; беременность

O.I. Taran

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Treatment of arterial hypertension in pregnant women

Abstract. Arterial hypertension (AH) syndrome can occur with the development of pregnancy as a previous pathology, or be a clinical symptom of nephropathy in pregnant women. AH of any origin is a risk factor for the development of nephropathy (preeclampsia/eclampsia). It causes complications of pregnancy itself (placental abruption, premature birth, cerebrovascular disorders, the development of disseminated intravascular coagulation, multiple organ failure), significantly increases the risk of both morbidity and mortality for a mother, fetus and newborn. Hypertension may result in a more difficult course of pregnancy and may complicate subsequent pregnancies. AH increases the risk of intrauterine growth retardation and fetal death. When selecting a tactical solution or choosing an antihypertensive therapy, it is necessary to take into account the negative impact of certain groups of antihypertensive drugs on the general hemodynamics in a pregnant woman, on the placental circulation, fetal growth restriction, and developmental defects. This

is why no definitive recommendation can yet be made. The database of drugs aimed at treating AH-related pregnancy complications contains insufficient evidence with regard to the drug impact on fetal development. This article provides a brief overview of modern approaches to the treatment of hypertension in pregnant women with non-vasodilatory and vasodilatory selective beta-blockers. From the perspective of a nephrologist, according to the results of the studies, the prescription of selective beta-blockers in the II–III trimester of pregnancy does not pose a threat to either mother or fetus. In the first trimester, most researchers consider nebivolol, a vasodilatory selective beta-blocker, to be the safest and most effective choice. Nonetheless, the studies carried out so far do not provide sufficient evidence to recommend nebivolol for prescription in the first trimester of pregnancy.

Keywords: beta-blockers; nebivolol; arterial hypertension; pregnancy

УДК 616.61-036.12.001.33

DOI: 10.22141/2307-1257.8.4.2019.185124

Головач И.Ю.¹, Егудина Е.Д.²

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

²Образовательный центр Клиники современной ревматологии, г. Киев, Украина

Псориатическая нефропатия: сущность, спектр клинических проявлений и доказательства поражения почек при псориазе

Резюме. Псориаз — это хроническое воспалительное заболевание, которое характеризуется высокой степенью коморбидности, прежде всего с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, обструктивной болезнью легких, артериальной гипертензией и артритом. Эта коморбидность наиболее ярко проявляется у молодых пациентов и при тяжелых формах заболевания. Недавние исследования указывают на существование связи псориаза с поражением почек. Эта ассоциация обусловлена тем, что аутоиммунные воспалительные процессы, составляющие основные патогенетические звенья развития псориаза, могут вызывать повреждение клубочков, приводя к субклинической гломерулярной дисфункции. Печка также является органом-мишенью для классических кардиоваскулярных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, частота которых значительно повышена у пациентов с псориазом. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения псориаза, являются нефротоксичными. Псориатический артрит и употребление нестероидных противовоспалительных препаратов могут увеличить риск поражения почек у пациентов с псориазом. Таким образом, выделяют три возможные ассоциации поражения почек с псориазом: иммуноопосредованное повреждение почек, хроническое повреждение почек, обусловленное ассоциированными коморбидными заболеваниями, и лекарственно-индуцированное повреждение почек. В данном обзоре литературы мы хотели привлечь внимание читателей к этой недавно описанной сопутствующей патологии и подчеркнуть важность раннего выявления хронической болезни почек, так как данный процесс является необратимым. При ведении пациентов с псориазом, особенно в случаях проведения системной терапии, необходимо регулярно контролировать уровень скорости клубочковой фильтрации, общий анализ мочи и степень альбуминурии. Следует проявлять особую настороженность при тяжелых формах псориаза и сопутствующем псориатическом артрите, поскольку в этих случаях риск развития псориаз-ассоциированной нефропатии значительно возрастает.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; почки; хроническая болезнь почек; псориатическая нефропатия; коморбидность

Введение

Псориаз является хроническим и рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи, распространенность которого среди населения в целом оценивается от 0,3 до 2,9 % [1]. Уровень варьирует между странами и этническими группами. Псориаз чаще встречается у белых людей и в странах, находящихся на большей ши-

роте, и не имеет полового диморфизма. Хотя псориаз может возникнуть в любом возрасте, он имеет два пика манифестаций: в 16–22 года и в 57–60 лет [2].

Псориаз является иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, часто рассматриваемым как патологическое состояние, характеризующееся исключительным поражением кожи. Однако на сего-

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

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

Для корреспонденции: Головач Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, МВА, заслуженный врач Украины, руководитель Центра ревматологии, клиническая больница «Феюфания» Государственного управления делами, ул. Академика Заболотного, 21, г. Киев, 03680, Украина, e-mail: golovachirina@gmail.com

For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD, Professor, MBA, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com

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

дняшний день не вызывает сомнений высокая степень коморбидности псориаза и ассоциация с другими заболеваниями, прежде всего сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и метаболическими, обусловленная системным воспалительным процессом. Это было подтверждено в крупных популяционных исследованиях, которые продемонстрировали повышенную смертность от всех причин у пациентов с псориазом, высокий риск сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, дислипидемия, метаболический синдром, болезнь Крона, рак, депрессия и заболевания почек [3].

В последние годы системные клинические проявления псориаза вызвали значительный интерес у клиницистов и исследователей с акцентом на их профилактику, раннюю диагностику и лечение, с учетом последствий этой коморбидности для менеджмента пациента с псориатической болезнью. Цель этого обзора — анализ современных данных, касающихся поражения почек у пациентов с псориазом.

Поражение почек при псориазе

Поражение почек при псориазе не является редким явлением. Распространенность хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с псориазом колеблется в диапазоне 0,5–3 % [4]. Поражение почек чаще возникает у пациентов с распространенными и тяжелыми поражениями кожи. Тяжелый псориаз и псориатический артрит являются независимыми факторами риска развития ХБП, что было продемонстрировано в исследованиях с поправкой на использование нефротоксических препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и иммунодепрессанты, и другие классические факторы риска, включая возраст и пол [5, 6]. Систематический обзор и метаанализ, проведенный P. Ungprasert и S. Raksasuk (2018) [7], включили четыре ретроспективных когортных исследования с участием 199 808 пациентов с псориазом. Риск развития ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) был значительно выше среди пациентов с псориазом с общим коэффициентом риска 1,34 (95% ДИ 1,14–1,57) и 1,29 (95% ДИ 1,05–1,60) соответственно.

J. Wan с соавт. (2013), сравнивая более 140 000 пациентов с псориазом, из которых 5 % имели тяжелое течение заболевания, а 95 % — легкое, с группой контроля, подтвердили тесную связь между риском развития ХБП и наличием псориаза. Этот риск был независимым от сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и метаболический синдром. Относительный риск развития ХБП и ТПН в этом исследовании составил 1,28–1,9, а при наличии псориатического артрита (ПсА) — 2,97 по сравнению со здоровым населением в целом [8]. Одновременно корреляция между неуклонным прогрессированием ХБП вплоть до терминальной стадии, требующей почечно-заместительной терапии, отмечена

только для тяжелых форм псориаза, но не для легкой и средней тяжести течения [9].

Причины заболевания почек у больных псориазом многочисленны. Во-первых, аутоиммунные воспалительные процессы, лежащие в основе патогенеза псориаза, могут вызывать повреждение клубочков и субклиническую/клиническую гломерулярную дисфункцию [9]. Во-вторых, почка является органом-мишенью для классических кардиоваскулярных факторов риска, частота которых значительно повышена у пациентов с псориазом [10]. В-третьих, некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения псориаза, обладают нефротоксическим эффектом. Таким образом, выделяют три возможные ассоциации поражения почек с псориазом: иммуноопосредованное повреждение почек, хроническое повреждение почек, обусловленное другими ассоциированными коморбидными заболеваниями, и лекарственно-индуцированное поражение почек.

Иммуноопосредованное повреждение почек

Некоторые ученые, отмечая увеличение числа случаев нефропатии при псориазе, называют это состояние псориатической нефропатией, но прямая связь между этими двумя заболеваниями остается спорной. Следует отметить, что феномен псориаз-ассоциированной микроальбуминурии подтвержден рядом крупных рандомизированных исследований, а у пациентов с вульгарным псориазом это изменение в анализе мочи рассматривается в качестве субклинического маркера почечной недостаточности [2, 3, 7, 11]. Так, в исследовании E. Dervisoglu с соавт. (2012) частота альбуминурии была гораздо выше у пациентов с псориазом, чем в контрольной группе, и параметры, определяющие степень тяжести псориаза, стойко коррелировали с уровнем 24-часовой альбуминурии [12].

Т-хелперы (Th)-1- и Th17-лимфоциты являются основными регуляторными клетками, участвующими в патогенезе псориаза [13]. Проведенные исследования установили, что Th17-лимфоциты также могут вызывать воспаление в почках, продуцируя медиаторы, поражающие эпителиальные тубулярные клетки, мезангиальные клетки и макрофаги [14, 15]. Кроме того, Th17-иммунный ответ, который преобладает при псориатическом поражении, также играет ведущую роль при поражении почек при волчаночном нефрите и анти-БМК гломерулонефрите [16]. Все больше данных свидетельствует о том, что рецептор хемокинов CCR6 рекрутирует Th17-клетки и участвует в патогенезе как псориаза, так и гломерулонефрита [17].

В научной литературе описано множество единичных клинических наблюдений, демонстрирующих ассоциацию между псориазом и различными типами гломерулонефрита, но лишь немногие авторы изучали эту взаимосвязь всесторонним образом. H.Y. Chiu с соавт. (2015) наблюдали более 4000 пациентов с псориазом в течение 5 лет. Сравнивая полученные результаты с группой контроля, они обнаружили более высокий риск развития гломерулонефрита и ХБП у пациентов

с псориазом, часто ассоциируемых с псориатическим артритом (ОР 1,50; 95% ДИ 1,24–1,81) [9]. Как в этом большом исследовании, так и в ряде клинических наблюдений наиболее часто встречающимся гистологическим подтипом гломерулонефрита был мезангиальный пролиферативный нефрит с отложениями IgA, гематурией, протеинурией и в некоторых случаях со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9, 12, 18–21]. Еще в одном недавнем исследовании А. Khan с соавт. (2017) установили, что наиболее распространенными гистологическими картинами при биопсии почек в группе пациентов с псориазом и ПсА были мембранозный гломерулонефрит и очаговый сегментарный гломерулосклероз [22]. Мезангиальный пролиферативный нефрит с отложениями IgA также часто встречается при других аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, и, хотя патофизиологические механизмы мало изучены, повышенный синтез полимерно-иммуноглобулина, по-видимому, является основным патогенетическим фактором [23]. Другой, но менее распространенной псориаз-ассоциированной нефропатией является мембранозная нефропатия [24].

Хотя нет высокодоказательных данных, подтверждающих увеличение частоты мезангиального пролиферативного гломерулонефрита с отложениями IgA, имеются некоторые факты, поддерживающие эту гипотезу. R.P. Hall с соавт. (1983) в своих ранних исследованиях обнаружили повышенные концентрации сывороточного и секреторного IgA и циркулирующих IgA-иммунных комплексов у пациентов с псориазом по сравнению с группой контроля и предположили, что повышенная концентрация этого Ig не связана с его ролью в патогенезе поражений кожи [25]. Другой пример, свидетельствующий о нарушении функции IgA при псориазе, был описан N.A. Kolchak с соавт. (2018) [26]. Исследователи продемонстрировали повышенную распространенность целиакии и повышенную концентрацию IgA против глиадина (AGA) у пациентов с псориазом. Кроме того, были выявлены повышенная сывороточная концентрация IgA и снижение циркулирующего IgM. А. Paragrigoraki с соавт. (2017) показали наличие повышенного гликозилирования всех пептидов, включая IgA, в результате стимуляции иммунной системы окислительным стрессом при псориазе [27]. Следует отметить, что этот механизм может быть связующим звеном между псориазом и повышенной распространенностью атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и других коморбидностей при данном заболевании [27, 28].

Кроме того, есть данные о высоком риске развития системного амилоидоза (АА) при псориазе и, в частности, амилоидоза почек — вторичного заболевания, вызванного хроническим воспалительным состоянием. Длительно повышенные уровни белков острой фазы, включая сывороточный амилоид А (SAA), способствуют накоплению в тканях амилоида [29].

Таким образом, появляются некоторые доказательства того, что иммунологические механизмы, такие как хроническая активация Т-клеток и повышенный

уровень иммунных комплексов и цитокинов, вызывают повреждение клубочков при псориазе [22]. Тем не менее другие исследования показали, что прямое повреждение канальцев в результате гиперурикемии у людей с псориазом может быть основным вероятным механизмом. Следует отметить, что, несмотря на высокий уровень мочевой кислоты у пациентов с псориазом с сопутствующим поражением почек, ни у одного из них не был гистологически подтвержден некроз почечных канальцев [22].

Повреждение почек, обусловленное коморбидными заболеваниями, ассоциированными с псориазом

Большинство доказательных данных, указывающих на связь псориаза с системными заболеваниями, получено из обсервационных эпидемиологических исследований. Но некоторые исследователи выразили скепсис относительно гипотезы о том, что псориаз является системным заболеванием, и поставили под сомнение существование общего механизма, связывающего псориаз с наблюдаемыми сопутствующими заболеваниями [30]. Тот факт, что некоторые заболевания ассоциированы между собой, не обязательно означает, что для них характерны общие патогенетические механизмы. При этом большинство исследователей отвели ведущую роль в развитии псориаз-ассоциированной нефропатии атеросклерозу [31–33].

Ускоренный атеросклероз у пациентов с псориазом ассоциирован с повышенным риском развития ХБП и ТПН в соответствии с рядом эпидемиологических исследований [8, 9, 34, 35]. Этот факт был подтвержден в исследовании J.M. Gelfand с соавт. (2006): псориаз является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, инфаркта миокарда, особенно у молодых пациентов с тяжелым псориазом [36].

Как уже упоминалось, наблюдаемая связь между псориазом и другими заболеваниями обусловлена лежащим в основе воспалительным процессом, который играет фундаментальную роль в развитии коморбидности в данной ситуации. Псориаз клинически характеризуется развитием воспалительных бляшек на коже. В прошлом патогенез объяснялся простой гиперпролиферацией кератиноцитов, в настоящее время предполагается наличие нарушений в регуляции иммунной системы. Эта гипотеза подтверждается наличием повышенного числа клеток иммунной системы в псориатических очагах, в частности, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, а также хорошим терапевтическим ответом на лекарственные препараты, нацеленные на иммунную систему [30]. Триггерный механизм, такой как травма, инфекция, психофизический стресс, эндокринно-метаболические факторы или лекарственные средства, может инициировать активацию плазмоцитоидных дендритных клеток и других клеток врожденного иммунитета в коже. Эти клетки синтезируют и высвобождают провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опу-

холи альфа (ФНО- α), которые стимулируют активацию миелоидных дендритных клеток в коже. Другими цитокинами являются интерлейкин (ИЛ)-23 и ИЛ-12 [37]. Они способствуют привлечению, активации и дифференцировке Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию кератиноцитов и выработку других провоспалительных цитокинов. Этот процесс порождает порочный круг, обуславливая провоспалительное состояние [37, 38]. Хроническое низкоуровневое воспаление приводит к хроническому повреждению эндотелиальных клеток медиаторами хронического воспаления и активными формами кислорода [39] (рис. 1).

Наличие системного воспалительного процесса, выходящего за рамки основного заболевания, способствует развитию других процессов, а именно атеросклероза и ожирения, в патогенетических построениях которых лежит системная воспалительная реакция. Воспаление провоцирует множественные изменения в метаболизме липидов и проатерогенных липопротеидов, повышая уровень триглицеридов и общего холестерина [40]. В многочисленных исследованиях сравнивались уровни липидов в сыворотке у пациентов с псориазом и в контрольной группе. Результаты значительно варьируют от исследования к исследованию из-за различий между исследуемыми группами в плане тяжести заболевания и наличия сопутствующих заболеваний, влияющих на метаболизм липидов. Но общая тенденция заключается в повышении уровней триглицеридов в сыворотке крови и снижении уровней липопротеидов высокой плотности у пациентов с псориазом [39–41].

В развитии ожирения и метаболического синдрома ведущую роль играет возрастающая инсулинорезистентность, вызванная низкоуровневым воспалением и гиперцитокинемией при псориатической болезни. К примеру, повышенные уровни адипонектина у пациентов с псориазом коррелируют с диастолическим

артериальным давлением и липопротеидами низкой плотности [41].

Риск развития ХБП напрямую связан с коморбидными состояниями, широко распространенными у пациентов с псориазом: артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и метаболический синдром [43]. Таким образом, любая из этих патологий может развиваться и способствовать прогрессированию поражения почек. Риск развития ХБП существенно возрастает при сочетании нескольких заболеваний. Поэтому неудивительно, что у пациентов с псориазом, который характеризуется значительной коморбидностью, более вероятно поражение почек. Гипертония, как систолическая, так и диастолическая, является независимым предиктором заболевания почек [43]. Диабет также является важным фактором риска сосудистых заболеваний с поражением почек. Диабетическая нефропатия встречается у 25–40 % пациентов с длительной историей диабета 1-го или 2-го типа, а также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Ожирение и метаболический синдром являются хорошо задокументированными факторами риска нарушения почечной функции [44].

Еще одним сопутствующим состоянием, приводящим к поражению почек при псориазе, является гиперурикемия. Гиперурикемия чаще выявлялась у пациентов с псориазом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями. Гиперурикемия при псориазе, впервые описанная более 60 лет назад, обусловлена чрезмерной пролиферацией эпидермиса, быстрой дифференцировкой кератиноцитов, высоким клеточным обменом и инфильтрацией псориатических поражений воспалительными клетками [45]. Кроме того, высокая частота развития гиперурикемии может быть связана со сниженной способностью экскреции мочевой кислоты почками в результате развития псориаз-ассоции-

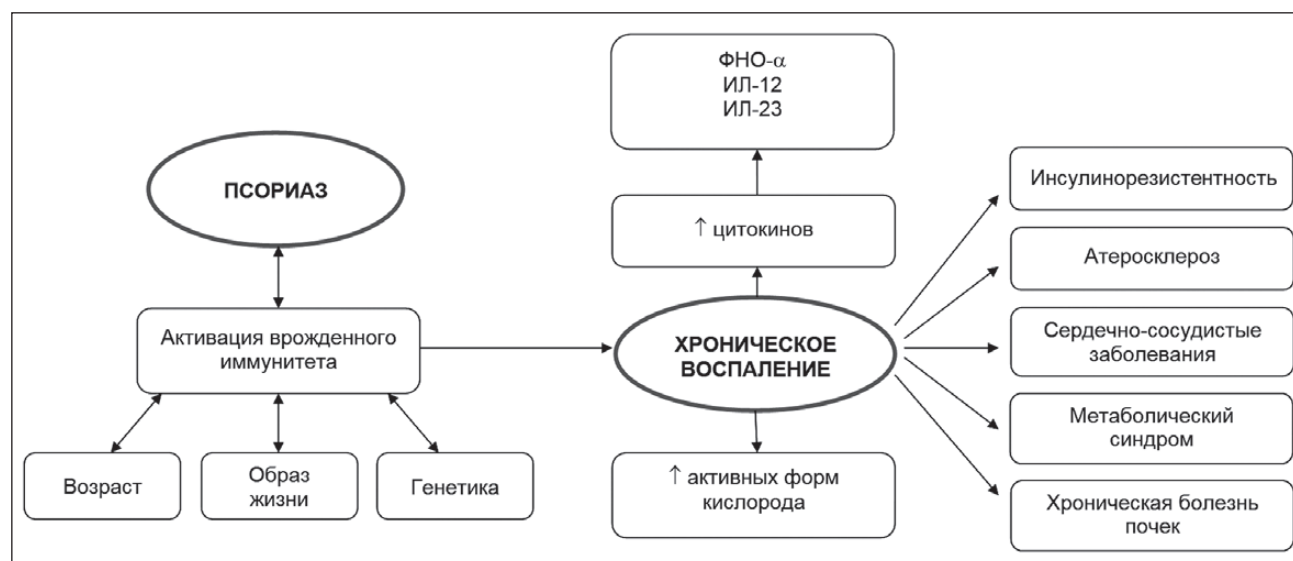


Рисунок 1. Патогенез коморбидных заболеваний при псориазе

Примечания: ФНО- α — фактор некроза опухоли α ; ИЛ — интерлейкин.

рованной нефропатии и более частым развитием коморбидных заболеваний, способствующих развитию гиперурикемии (метаболический синдром, ожирение, дислипидемия) [46]. Согласно данным многих крупных проспективных исследований, гиперурикемия чаще выявляется у пациентов с псориазом, чем в популяции в целом, и составляет 20 % [45]. Согласно метаанализу, объединившему данные 14 исследований, в которых приняли участие около 29 416 пациентов с псориазом, распространенность гиперурикемии у них была в 2 раза выше, чем в группе контроля [47]. Кроме того, повышенные сывороточные уровни мочевой кислоты даже в пределах высокого нормального диапазона имели положительную корреляционную связь с более высоким риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также с развитием метаболического синдрома и его компонентов у пациентов с псориазом [48].

Мочевая кислота, обладая высоким токсическим потенциалом, оказывает прямое повреждающее действие на канальцы с развитием уратной нефропатии, а кристаллизация мочевой кислоты способствует развитию уратного нефролитиаза. Пациенты с более обширным поражением кожи имеют тенденцию к более высокой частоте развития гиперурикемии. Особенно это касается эритродермического псориаза — редкого и тяжелого варианта псориаза с распространенностью псориазических высыпаний на более 75 % площади тела. Описаны единичные клинические наблюдения кристалл-индуцированной уратной нефропатии у пациента с эритродермическим псориазом [49]. Кроме того, гиперурикемия чаще встречается у пациентов с сопутствующим ПСА, с большей продолжительностью заболевания и сопутствующим ожирением.

Лекарственно-индуцированное поражение почек при псориазе

В научной литературе представлено достаточно данных, свидетельствующих о роли лекарственных препаратов, используемых для лечения псориаза, в возникновении псориаз-ассоциированной нефропатии. Наиболее хорошо известна нефротоксичность циклоспорина А (ЦсА) и метотрексата (МТХ). Использование ЦсА ассоциировано с возникновением артериальной гипертензии, заболевания почек и лимфопролиферативных процессов [50]. Нефротоксичность ЦсА зависит от дозы и продолжительности лечения и может проявиться острым или хроническим процессом [51]. Острая нефротоксичность обусловлена гемодинамической дисфункцией и вызывает функциональные и обратимые изменения; обычно почечная функция восстанавливается в течение 5–7 дней после прекращения лечения [52]. Это связано с вазоконстрикцией афферентной артериолы, вызванной увеличением концентрации вазоконстрикторных факторов, включая эндотелин, тромбоксан и активацию ренин-ангиотензиновой системы, и снижением вазодилатирующих факторов, таких как простагландин и оксид азота [9]. Хроническая нефротоксичность при-

водит к необратимому повреждению почечной паренхимы. В ЦсА-индуцированный патологический процесс вовлекаются практически все структуры почки: сосуды — с формированием артериального гиалиноза, тубулярный интерстициальный компонент — с формированием канальцевой атрофии и интерстициального фиброза, клубочки — с формированием утолщения и фиброза капсулы Боумена и сегментарного или диффузного нефросклероза [51]. Кроме того, хроническая нефротоксичность при псориазе, так же как и острая, связана с хронической гипоперфузией почек из-за вазоконстрикции афферентных артериол. Это вызывает увеличение выработки свободных радикалов кислорода. Развитие хронической нефротоксичности зависит от различных факторов, включая способность ЦсА стимулировать апоптоз и воспалительное и фиброгенетическое действие альдостерона, вызванного активацией ренин-ангиотензиновой системы [53]. Важную роль также играет гиперпродукция трансформирующего фактора роста β , индуцированная ЦсА [54].

Длительность лечения ЦсА ограничена двумя годами из-за нефротоксичности и развития необратимых процессов в почках. Существуют доказательства, что риск нефротоксичности не снижается при интермиттирующем применении ЦсА, а исходы прерывистых режимов аналогичны исходам непрерывного лечения [54].

Нефротоксичность МТХ встречается у 2 % пациентов и характеризуется ухудшением почечной функции [55]. Механизм повреждения почек связан с преципитацией МТХ и его метаболитов в почечных канальцах в дополнение к прямому повреждению клеток канальцев [55]. Токсичность МТХ зависит от его концентрации в крови после приема. Сывороточные уровни препарата более 10 мкмоль/л через 24 часа или более 1 мкмоль/л через 48 часов связаны с высокой вероятностью нефротоксичности, особенно у пожилых пациентов [56]. Несколько факторов могут увеличить токсичность МТХ: существующая ХБП, нарушения дозового режима в сторону повышения, инфекции и сопутствующий прием других препаратов с возможным нефротоксическим действием. Следует отслеживать фармакокинетические взаимодействия МТХ с пенициллином, пробенацидом и фенилбутазоном, которые ингибируют канальцевую секрецию МТХ и усиливают дозозависимый токсический эффект [57, 58]. Кроме того, НПВП, сульфонамиды и салицилаты конкурируют с МТХ за связывание с плазменным альбумином, замещают его и увеличивают его концентрацию в периферической крови [57, 58]. Сульфаметоксазол/триметоприм, пириметамин, триамтерен являются ингибиторами дигидрофолатредуктазы и усиливают миелосупрессивный эффект МТХ [57]. У пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 10–30 мл/мин целесообразно снизить дозу МТХ на 50 %, тогда как у пациентов с СКФ < 10 мл/мин препарат следует отменить [55]. Хотя дозы МТХ, используемые для лечения псориаза, достаточно низкие, дерматологам и ревматологам следует знать, что нефротоксические дозы могут быть достигнуты даже при достаточно низких назначаемых

дозах, поскольку порог сильно варьирует от пациента к пациенту.

Использование НПВП ассоциировано со значительным риском поражения почек у пациентов с умеренным и тяжелым псориазом (относительный риск — 1,69) [9]. Во многих случаях НПВП используются в сочетании с МТХ — это довольно распространенная практика, которая может увеличить риск повреждения почек при ПсА.

В лечении псориаза тяжелой и средней степени тяжести успешно используются биологические агенты, прежде всего ингибиторы ФНО- α : инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт [59]. Данные, касающиеся неблагоприятных почечных эффектов в ответ на биологическую терапию, включают единичные описанные клинические случаи аутоиммунного поражения почек у пациентов с различными заболеваниями, включая псориаз [60, 61]. Эти клинические случаи позволяют предположить возможную связь между применением ингибиторов ФНО- α и возникновением нефритического синдрома или гломерулонефрита. В большинстве этих случаев у пациентов был обнаружен мембранозный гломерулонефрит, но есть ряд наблюдений, демонстрирующих развитие гранулематозного нефрита [62]. Эти случаи можно условно разделить на следующие группы: гломерулонефрит, связанный с системным васкулитом, гломерулонефрит при волчаноподобных синдромах и изолированные аутоиммунные заболевания почек [62]. Большинство зарегистрированных случаев ассоциированы с применением ингибиторов ФНО- α [62].

S.S. Wei с соавт. (2013) сообщили об одном случае острой почечной недостаточности у пациента с псориазом при терапии адалимумабом через 18 месяцев терапии [60]. Сывороточные маркеры пациента были специфичны для системной красной волчанки, но классических признаков волчаночного нефрита не было. При биопсии почки установлена IgA-нефропатия. После прекращения терапии у пациента восстановилась функция почек, что свидетельствует о лекарственной причине нефропатии. На сегодня остается неясным, каким образом адалимумаб может вызывать повреждение почек, но было подтверждено, что длительная терапия анти-ФНО- α -препаратами индуцирует выработку аутоантител [63].

Волчаночный нефрит, подтвержденный почечной биопсией, наблюдался у пациентов с псориазом при лечении этанерцептом в исследовании, проведенном T.M. Yahta с соавт. (2013) [61]. После прекращения терапии наблюдалось полное разрешение нефрита. P. Menè с соавт. (2010) сообщили о клиническом случае развития микроскопической гематурии, протеинурии, прогрессирующей почечной недостаточности с анемией и артериальной гипертензией у молодого пациента с псориазом, получавшего лечение этанерцептом [64]. Биопсия почки у пациента показала экстракапиллярный гломерулонефрит. G. Chin с соавт. (2005) описали случай мембранозной нефропатии у женщины с псориазом на фоне лечения инфликсимабом. Времен-

ная корреляция между началом лечения и развитием мембранозной нефропатии позволила предположить возможную роль инфликсимаба в возникновении поражения почек [65]. Постепенное разрешение нефропатии было достигнуто после прекращения терапии. С другой стороны, авторы не исключают возможность спонтанного разрешения мембранозной нефропатии.

S.S. Melgaco с соавт. (2013) [66] провели ретроспективное исследование влияния лечения биологическими препаратами (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) на функцию почек у 15 пациентов с псориазом. Во время наблюдения клиренс креатинина или микроальбуминурия существенно не изменились. Лабораторные данные указали на значительное снижение уровня циркулирующего магния. Этот последний элемент предполагает возможную роль в канальцевой нефротоксичности, вызванной биологическими препаратами, в данном клиническом наблюдении [66].

Несмотря на эти результаты и отсутствие токсичности для жизненно важных органов, биологические агенты могут быть единственным терапевтическим решением у пациентов с ХБП и даже с терминальной стадией почечной недостаточности. Сообщалось о случаях успешного лечения псориаза биологическими препаратами у пациентов, находящихся на программном гемодиализе [67].

Терапия псориаза включает также использование сложных эфиров фумаровой кислоты, ассоциированных с двумя типами повреждения почек: 1) острое повреждение почек с существенным снижением СКФ, которое появляется через несколько недель после начала лечения [68]; 2) синдром Фанкони, развивающийся после многих месяцев или даже лет терапии [69]. Хотя повреждение почек обычно обратимо, синдром Фанкони может продолжаться и после прекращения лечения.

Системные последствия заболевания почек у пациентов с псориазом

Псориаз — это воспалительное заболевание, которое часто оказывает системное воздействие и связано с несколькими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Важно осознавать связь между нарушением функции почек, началом сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью. В клинической практике следует регулярно обследовать пациентов группы риска и проводить тестирования для исследований уровней протеинурии и микроальбуминурии. Мониторинг имеет важное значение в связи с высокой частотой заболеваний почек у пациентов с псориазом. В случае стойкого повышения уровня альбумина в моче (микро- или макроальбуминурия) сердечно-сосудистый риск значительно повышается даже при сохранении функции почек.

Исходя из этого, следует выделить следующие рекомендации:

1) у пациентов с умеренными и тяжелыми формами псориаза, а также у лиц с бляшечным псориазом, затрагивающим более 3 % поверхности тела, и с ПсА необ-

ходимо оценивать функцию почек и проводить общий анализ мочи не реже одного раза в год, что включает измерение микроальбуминурии, креатинина и СКФ;

2) наиболее тщательный мониторинг функции почек необходим, если пациент принимает потенциально нефротоксичные препараты;

3) нефротоксичные препараты противопоказаны пациентам с повреждением почек;

4) лечение такими препаратами, как ЦсА, не должно превышать 2 года; назначение препаратов, которые не являются нефротоксичными, может быть разумной альтернативой для снижения риска поражения почек;

5) при обнаружении снижения СКФ или повышения уровня микроальбуминурии по сравнению с предыдущими измерениями пациент должен быть тщательно обследован и проконсультирован нефрологом;

6) важно отслеживать классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом для предотвращения сердечно-сосудистых событий;

7) следует контролировать уровни сМК у пациентов с псориазом, особенно у тех, которые страдают ожирением, имеют дислипидемию, гипертриглицеридемию, более обширное поражение кожи, псориатический артрит и длительный анамнез заболевания;

8) необходимо помнить о высокой степени коморбидности, присущей псориазу и ПсА.

Рекомендации по профилактике развития хронической болезни почек у пациентов с псориазом:

— оцените функцию почек у пациентов, у которых поражено 3 % или более площади поверхности тела, и проводите ежегодный мониторинг у лиц с заболеваниями средней и тяжелой степени и с псориатическим артритом:

а) креатинин крови;

б) скорость клубочковой фильтрации;

в) уровень альбумина в моче;

— при назначении потенциально нефротоксических препаратов необходим более тщательный мониторинг функции почек;

— при снижении скорости клубочковой фильтрации или умеренном увеличении альбуминурии пациент должен быть направлен на консультацию к нефрологу;

— у пациентов с псориазом необходимо мониторировать классические сердечно-сосудистые факторы риска: гипертонию, диабет, дислипидемию, ожирение;

— надлежащий контроль сыровоточной мочевой кислоты и наличия метаболического синдрома играет важную профилактическую роль в улучшении исходов псориаз-ассоциированной нефропатии.

Выводы

1. Псориаз является системным воспалительным заболеванием, сопровождающимся высоким риском развития коморбидных заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и метаболических. У пациентов с псориазом, особенно при среднетяжелых и тяжелых формах, а также при псориатическом артрите достоверно повышен риск поражения почек.

2. Повышенная распространенность поражения почек при псориазе может быть результатом сосудистого повреждения, вызванного системным воспалением, и влияния сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и метаболических (сахарный диабет, инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение, гиперурикемия). Спектр поражения почек при псориазе проявляется развитием мезангиального пролиферативного гломерулонефрита, мембранозного гломерулонефрита и IgA-нефропатии.

3. При длительном применении некоторые из препаратов, используемые для лечения псориаза, могут оказывать нефротоксическое действие.

4. У пациентов с псориазом средней или тяжелой степени или псориатическим артритом необходимо регулярно контролировать функцию почек измерением скорости клубочковой фильтрации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Fernández-Armenteros J.M., Gómez-Arbonés X., Buti-Solé M., et al. *Epidemiology of Psoriasis. A Population-Based Study. Actas. Dermosifiliogr.* 2019. Vol. 110, № 5. P. 385-392. doi: 10.1016/j.ad.2018.10.015.
2. Menter A., Griffiths C.E., Tebbey P.W., Horn E.J., Sterry W. *Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24, № 12. P. 1371-1377. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03656.x.
3. Svedbom A., Dalén J., Mamolo C., et al. *Increased cause specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. Acta Derm. Venereol.* 2015. Vol. 95, № 7. P. 809-15. doi: 10.2340/00015555-2095.
4. Hsien-Yi C., Ting-Shun W., Po-Hua C., Shao-Hsuan H., Ya-Chu T., Tsen-Fang T. *Psoriasis in Taiwan: From epidemiology to new treatments. Dermatologica Sinica.* 2018. Vol. 36, № 3. P. 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2018.06.001>
5. Chi C.C., Wang J., Chen Y.F., Wang S.H., Chen F.L., Tung T.H. *Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. J. Dermatol. Sci.* 2015. Vol. 78, № 3. P. 232-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.03.012.
6. Yang Y.W., Keller J.J., Lin H.C. *Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: A population-based study. Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165, № 5. P. 1037-43. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.
7. Ungprasert P., Raksasuk S. *Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. Int. Urol. Nephrol.* 2018. Vol. 50, № 7. P. 1277-1283. doi: 10.1007/s11255-018-1868-z.
8. Wan J., Wang S., Haynes K., Denburg M.R., Shin D.B., Gelfand J.M. *Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: Population based cohort study. BMJ.* 2013. Vol. 347. P. 59-61. doi: 10.1136/bmj.f5961.

9. Chiu H.Y., Huang H.L., Li C.H., et al. Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2015. Vol. 173, № 1. P. 146-54. doi: 10.1111/bjd.13599.
10. John H., Kitas G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2012. Vol. 23, № 7. P. 575-9. doi: 10.1016/j.ejim.2012.06.016.
11. Cassano N., Vestita M., Panaro M., Carbonara M., Vena G.A. Renal function in psoriasis patients. *Eur. J. Dermatol.* 2011. Vol. 21. P. 264-265.
12. Dervisoglu E., Akturk A.S., Yildiz K., Kiran R., Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. *Int. Urol. Nephrol.* 2012. Vol. 44, № 2. P. 509-14. doi: 10.1007/s11255-011-9966-1.
13. Ogawa E., Sato Y., Minagawa A., et al. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J. Dermatol.* 2018. Vol. 45, № 3. P. 264-272. doi: 10.1111/1346-8138.14139.
14. Turner J.E., Paust H.J., Steinmetz O.M., et al. The Th17 immune response in renal inflammation. *Kidney Int.* 2010. Vol. 77, № 12. P. 1070-5. doi: 10.1038/ki.2010.102.
15. Kitching A.R., Holdsworth S.R. The emergence of TH17 cells as effectors of renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22, № 2. P. 235-8. doi: 10.1681/ASN.2010050536.
16. Paust H.J., Turner J.E., Steinmetz O.M., et al. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20, № 5. P. 969-79. doi: 10.1681/ASN.2008050556.
17. Hedrick M.N., Lonsdorf A.S., Shirakawa A.K., et al. CCR6 is required for IL-23-induced psoriasis-like inflammation in mice. *J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 119, № 8. P. 2317-2329. doi: 10.1172/JCI37378.
18. Jiao Y., Xu H., Li H., Li X. Mesangial proliferative glomerulonephritis with or without IgA deposits: The morphological characters in psoriasis vulgaris. *Nephron. Clin. Pract.* 2008. Vol. 108, № 3. P. 221-5. doi: 10.1159/000119716.
19. Singh N.P., Prakash A., Kubba S., et al. Psoriatic nephropathy does an entity exist? *Ren. Fail.* 2005. Vol. 27, № 1. P. 123-127.
20. Zadrzajil J., Tichý T., Horák P., et al. IgA nephropathy associated with psoriasis vulgaris: a contribution to the entity of Bpsoriatic nephropathy. *J. Nephrol.* 2006. Vol. 19, № 3. P. 382-386.
21. Kluger N., Du-Thanh A., Bessis D., et al. Psoriasis-associated IgA nephropathy under infliximab therapy. *Int. J. Dermatol.* 2015. Vol. 54, № 3. P. 79-80. doi: 10.1111/ijd.12622.
22. Khan A., Haider I., Ayub M., Humayun M. Psoriatic Arthritis Is an Indicator of Significant Renal Damage in Patients with Psoriasis: An Observational and Epidemiological Study. *Int. J. Inflammation.* 2017. Vol. 2017, ID 5217687. doi: 10.1155/2017/5217687.
23. Pouria S., Barratt J. Secondary IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2008. Vol. 28, № 1. P. 27-37. doi: 10.1016/j.seminephrol.2007.10.004.
24. Florit E.A., Ubeda-Aranda I., Delgado-Conde P., et al. Membranous glomerulonephritis, psoriasis and etanercept. A chance or causal association? *Nefrologia.* 2012. Vol. 32, № 2. P. 228-32. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.
25. Hall R.P., Peck G.L., Lawley T.J. Circulating IgA immune complexes in patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 1983. Vol. 80. P. 465-468.
26. Kolchak N.A., Tetarnikova M.K., Theodoropoulou M.S., Michalopoulou A.P., Theodoropoulos D.S. Prevalence of antigliadin IgA antibodies in psoriasis vulgaris and response of seropositive patients to a gluten-free diet. *J. Multidiscip. Health.* 2018. Vol. 11. P. 13-19. doi: 10.2147/JMDH.S122256.
27. Papagrigroraki A., Maurelli M., del Giglio M., Gisondi P., Girolomoni G. Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, № 11. P. 2471. doi: 10.3390/ijms18112471.
28. Coppolino G., Bolignano D., Campo S., Loddo S., Teti D., Buemi M. Circulating progenitor cells after cold pressor test in hypertensive and uremic patients. *Hypertens. Res.* 2008. Vol. 31, № 4. P. 717-724.
29. Balzani A., Pagnotta A., Montesi G., Gravante G., Nicoli F., Cervelli V. A case of psoriasis with secondary amyloidosis, associated symbrachydactyly of the hand and a transverse deficiency of the foot. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 16, № 7. P. 983-5. doi: 10.1291/hypres.31.717.
30. Nijsten T., Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129, № 7. P. 1601-3. doi: 10.1038/jid.2009.55.
31. Boehncke W.-H., Boehncke S., Tobin A.-M., Kirby B. The 'psoriatic march': A concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp. Dermatol.* 2011. Vol. 20, № 4. P. 303-7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.
32. Ozyilmaz A., de Jong P.E., Gansevoort R.T. Screening for chronic kidney disease can be of help to prevent atherosclerotic end organ damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27, № 11. P. 4046-4052. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs438>
33. Stern R.S., Nijsten T. Going beyond associative studies of psoriasis and cardiovascular disease. *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132, № 1. P. 499-501. doi: 10.1038/jid.2011.452.
34. Parisi R., Rutter M.K., Lunt M., et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink. *J. Invest. Dermatol.* 2015. Vol. 135, № 9. P. 2189-2197. doi: 10.1038/jid.2015.87.
35. Yu S., Tu H.P., Yu C.L., et al. Is psoriasis an independent risk factor of renal disease? A nationwide retrospective cohort study from 1996 to 2010. *Dermatol. Sin.* 2017. Vol. 35. P. 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2017.02.004>
36. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006. Vol. 296. P. 1735-41.
37. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361, № 5. P. 496-509. doi: 10.1056/NEJMr-a0804595.
38. Paneni F., Osto E., Costantino S., et al. Deletion of the activated protein-1 transcription factor JunD induces oxidative stress and accelerates age-related endothelial dysfunction. *Circulation.* 2013. Vol. 127, № 11. P. 1229-1240. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000826.
39. Shahwan K.T., Kimball A.B. Psoriasis and cardiovascular disease. *Med. Clin. N. Am.* 2015. Vol. 99, № 6. P. 1227-1242. doi: 10.1016/j.mcna.2015.08.001.
40. Khovidhunkit W., Kim M.S., Memon R.A., et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: Mechanisms and consequences to the host. *J. Lipid Res.* 2004. Vol. 45, № 7. P. 1169-96. doi:10.1194/jlr.R300019-JLR200.

41. Coban M., Tasli L., Turgut S., Özkan S., Tunc Ata M., Akın F. Association of adipokines, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia in patients with psoriasis vulgaris. *Ann. Dermatol.* 2016. Vol. 28, № 1. P. 74-9. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.74.
42. Fox C., Larson M.G., Leip E.P., Culleton B., Wilson P.W., Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004. Vol. 291, № 7. P. 844-50. doi: 10.1001/jama.291.7.844.
43. Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K., et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, № 22. P. 2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
44. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and chronic kidney disease: 2012 update. *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 60, № 6. P. 850-86. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
45. Gisondi P. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *Drug Dev. Res.* 2014. Vol. 75, № 1. P. 70-2. doi: 10.1002/ddr.21201.
46. Davidovici B.B., Sattar N., Prinz J. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions. *J. Invest. Dermatol.* 2010. Vol. 130, № 7. P. 1785-1796. doi: 10.1038/jid.2010.103.
47. Li X., Miao X., Wang H., et al. Association of Serum Uric Acid Levels in Psoriasis. A Systematic Review and Meta-Analysis Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95, № 19. P. 3676. doi: 10.1097/MD.00000000000003676.
48. Jin Y.L., Zhu T., Xu L., et al. Uric acid levels, even in the normal range, are associated with increased cardiovascular risk: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168, № 3. P. 2238-41. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.21.
49. Ellis J., Lew J., Brahmhatt S., Gordon S., Denunzio T. Erythrodermic Psoriasis Causing Uric Acid Crystal Nephropathy. *Case Reports in Medicine.* 2019. Vol. 2019. Article ID 8165808. <https://doi.org/10.1155/2019/8165808>
50. Robert N., Wong G.W., Wright J.M. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 1. CD007893. doi: 10.1002/14651858.CD007893.pub2.
51. Shirolkar M., Pande S., Borkar M., Soni S. Managing a side effect: Cyclosporine-Induced nephrotoxicity. *Indian J. Drugs Dermatol.* 2018. Vol. 4. P. 39-44. doi: 10.4103/ijdd.ijdd_17_18.
52. Griffiths C.E., Dubertret L., Ellis C.N., et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: An international consensus statement. *Br. J. Dermatol.* 2004. Vol. 150, № 67. P. 11-23. doi: 10.1111/j.0366-077X.2004.05949.x.
53. Burdman E.A., Andoh T.F., Yu L., Bennett W.M. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin. Nephrol.* 2003. Vol. 23, № 5. P. 465-476.
54. Maza A., Montaudié H., Sbidian E., et al. Oral cyclosporin in psoriasis: A systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 25, № 2. P. 19-27. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03992.x.
55. Widemann B.C., Adamson P.C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006. Vol. 11, № 6. P. 694-70. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-694.
56. Maejima H., Watarai A., Nakano T., Katayama C., Nishiya H., Katsuoka K. Adverse effects of methotrexate in three psoriatic arthritis patients. *Rheumatol. Int.* 2014. Vol. 34, № 4. P. 571-4. doi: 10.1007/s00296-012-2649-0.
57. Al-Quteimat O.M., Al-Badaine M.A. Practical issues with high dose methotrexate therapy. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2014. Vol. 22, № 4. P. 385-387. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.03.002>
58. Svanström H., Lund M., Melbye M., Pasternak B. Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconom. Drug Saf.* 2018. Vol. 27, № 8. P. 885-893. doi: 10.1002/pds.4555.
59. Roche H., Bouiller K., Puzenat E., et al. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J. Dermatolog. Treat.* 2019. Vol. 30, № 6. P. 540-544. doi: 10.1080/09546634.2018.1480746.
60. Wei S.S., Sinniah R. Adalimumab (TNF α Inhibitor) Therapy Exacerbates IgA Glomerulonephritis Acute Renal Injury and Induces Lupus Autoantibodies in a Psoriasis Patient. *Case Rep. Nephrol.* 2013. P. 812781. doi: 10.1155/2013/812781.
61. Yahya T.M., Dhanyamraju S., Harrington T.M., Prichard J.W. Spontaneous resolution of lupus nephritis following withdrawal of etanercept. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2013. Vol. 43, № 4. P. 447-449.
62. Piga M., Chessa E., Ibba V., et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: Systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13, № 8. P. 873-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.005.
63. Little M.A., Bhangal G., Smyth C.L., et al. Therapeutic effect of anti-TNF-alpha antibodies in an experimental model of antineutrophil cytoplasm antibody-associated systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 160-169. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2005060616>
64. Menè P., Franeta A.J., Conti G., et al. Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010. Vol. 28. P. 91-93.
65. Chin G., Luxton G., Harvey J.M. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20, № 12. P. 2824-2826. doi: 10.1093/ndt/gfi180.
66. Melgaço S.S., Silva G.B. Jr, Dantas A.M., et al. Evaluation of renal function in patients with psoriasis using immunobiologicals. *An. Bras. Dermatol.* 2013. Vol. 88. P. 667-669. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132035.
67. Kusakari Y., Yamasaki K., Takahashi T., et al. Successful adalimumab treatment of a psoriasis vulgaris patient with hemodialysis for renal failure: A case report and a review of the previous reports on biologic treatments for psoriasis patients with hemodialysis for renal failure. *J. Dermatol.* 2015. Vol. 42, № 7. P. 727-30. doi: 10.1111/1346-8138.12901.
68. Häring N., Mähr H.S., Mündle M., Strohal R., Lhotta K. Early detection of renal damage caused by fumaric acid ester therapy by determination of urinary β_2 -microglobulin. *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 164, № 3. P. 648-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10171.x.
69. Balak D.M.W., Bavinck J.N.B., de Vries Aiko P.J., et al. Drug-induced Fanconi syndrome associated with fumaric acid esters treatment for psoriasis: a case series. *Clin. Kidney J.* 2016. Vol. 9, № 1. P. 82-89. doi: 10.1093/ckj/sfv114.

Получено/Received 20.08.2019

Рецензировано/Revised 11.09.2019

Принято в печать/Accepted 23.09.2019 ■

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, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Головач І.Ю.¹, Єгудіна Є.Д.²

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

²Освітній центр Клініки сучасної ревматології, м. Київ, Україна

Псоріатична нефропатія: сутність, спектр клінічних проявів і докази ураження нирок при псоріазі

Резюме. Псоріаз — це хронічне запальне захворювання, що характеризується високим ступенем коморбідності, насамперед із серцево-судинними захворюваннями, діабетом, обструктивними захворюваннями легень, артеріальною гіпертензією й артритом. Ця коморбідність найяскравіше проявляється у молодих пацієнтів і при тяжких формах захворювання. Нещодавні дослідження вказують на існування зв'язку псоріазу з ураженням нирок. Ця асоціація обумовлена тим, що аутоімунні запальні процеси, які становлять основні патогенетичні ланки розвитку псоріазу, можуть викликати пошкодження клубочків, що призводить до субклінічної гломерулярної дисфункції. Нирка також є органом-мішенню для класичних кардіоваскулярних факторів ризику і серцево-судинних захворювань, частота яких значно підвищена в пацієнтів із псоріазом. Крім того, деякі лікарські препарати, що використовуються для лікування псоріазу, є нефротоксичними. Псоріатичний артрит і вживання нестероїдних протизапальних препаратів можуть збільшити ризик ураження ни-

рок у хворих на псоріаз. Таким чином, виділяють три можливі асоціації ураження нирок при псоріазі: імуноопосередковане пошкодження нирок, хронічне пошкодження нирок, обумовлене асоційованими коморбідними захворюваннями, та медикаментозно-індуковане пошкодження нирок. У даному огляді літератури ми хотіли привернути увагу читачів до цієї недавно описаної супутньої патології та підкреслити важливість раннього виявлення хронічної хвороби нирок, тому що цей процес є необоротним. При веденні пацієнтів із псоріазом, особливо у випадках проведення системної терапії, необхідно регулярно контролювати рівень швидкості клубочкової фільтрації, загальний аналіз сечі і ступінь альбумінурії. Слід проявляти особливу настороженість при тяжких формах псоріазу та супутньому псоріатичному артриті, оскільки в цих випадках ризик розвитку псоріаз-асоційованої нефропатії значно зростає.

Ключові слова: псоріаз; псоріатичний артрит; нирки; хронічна хвороба нирок; псоріатична нефропатія; коморбідність

I.Yu. Golovach¹, Ye.D. Yehudina²

¹Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

²Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Psoriatic nephropathy: the nature, manifestation spectrum and evidence of kidney damage in psoriasis

Abstract. Psoriasis is a chronic inflammatory disease characterized by a high degree of comorbidity, foremost cardiovascular disease, diabetes mellitus, obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, and arthritis. This comorbidity is most expressed in young patients and in severe forms of the disease. Recent studies indicate a link between psoriasis and kidney damage. This association is caused by the autoimmune inflammatory processes being the main pathogenetic links in the development of psoriasis. It can cause glomerular damage, leading to subclinical glomerular dysfunction. The kidney is also a target organ for classical cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases, the incidence of which is significantly increased in patients with psoriasis. Besides, some medications used to treat psoriasis are nephrotoxic. Psoriatic arthritis and non-steroidal anti-inflammatory drug use may increase the risk of kidney damage in patients with psoriasis. Thus, three possible associations

of kidney damage with psoriasis are distinguished: immune-mediated kidney damage, chronic kidney damage associated with comorbidities and drug-induced kidney damage. In this literature review, we would like to draw readers' attention to this recently described concomitant pathology and emphasize the importance of early detection of chronic kidney disease in patient with psoriasis, since this process is irreversible. In the management of patients with psoriasis, especially in cases of systemic therapy, it is necessary to regularly monitor the glomerular filtration rate, common urine analysis and the degree of albuminuria. Particular caution should be marked in severe forms of psoriasis and concomitant psoriatic arthritis, since in these cases the risk of psoriasis-associated nephropathy development increases significantly.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; kidneys; chronic kidney disease; psoriatic nephropathy, comorbidity

Король П.О.^{1,2}, Щербіна О.В.²

¹Київська міська клінічна лікарня № 12, м. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Нові позитронно-емісійні радіофармпрепарати в урологічній радіонуклідній візуалізації

Резюме. У статті розглянуто історичні аспекти та ключові питання клінічного застосування нових радіофармпрепаратів (РФП) для позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). Золотим стандартом для вимірювання ефективного ренального плазматому є *p*-(¹⁸F) фторгіпурат ((¹⁸F) PFH) завдяки структурі, що подібна до *p*-аміноімпурату. (¹⁸F) FDS — новий потенціальний трейсер для діагностики гострої ниркової недостатності. ПЕТ-трейсери *Re* (CO) 3 ((¹⁸F) FEDE) і (¹⁸F) PFH є ефективними сурогатними маркерами з метою відбору пацієнтів для ендорадіотерапії з потенційним нефротоксичним профілем, у хворих на гемопоетичні злоякісні пухлини, рак передміхурової залози. ПЕТ-візуалізація нирок і сечовидільної системи може мати додаткове значення у складних клінічних ситуаціях і забезпечувати ефективну підтримку у прийнятті діагностичних рішень, зокрема у педіатричних пацієнтів. Подальший науковий діагностичний пошук повинен бути спрямований на синтезування нових РФП, які матимуть ідеальні властивості для ренальної функціональної візуалізації, низьке зв'язування з білками плазми, високу метаболічну стабільність та низький гепатобілярний кліренс.

Ключові слова: радіонуклідна візуалізація; позитронно-емісійна томографія; радіофармпрепарат; нирки; швидкість клубочкової фільтрації; ефективний нирковий плазмотік; огляд

Вступ

У сучасній клінічній практиці показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) оцінюється за допомогою креатиніну у сироватці крові; однак результати цього методу можуть бути неточними, а оцінка окремих функцій нирок неможливою [4, 17, 31]. Для найбільш вірогідної та точної оцінки ШКФ золотим стандартом вважається застосування методики екзогенного маркерного інсуліну. Однак через технічні труднощі та високу вартість методу він рідко використовується у клінічній практиці [43]. Кліренс крові визначають за допомогою [⁵¹Cr] етилендіамінтетраоцтової кислоти ([⁵¹Cr] EDTA), що може вважатись привабливою альтернативою. Але слід зазначити, що відомостей про роздільну функцію нирок за допомогою даного методу отримати неможливо і потреба в декількох заборах крові обмежує її широке застосування [5]. У зв'язку з цим саме ниркову радіонуклідну візуалізацію з використанням однофотонного випромінювача [^{99m}Tc] діетилентриамінпентаоцтової кислоти ([^{99m}Tc] ДТРА)

регулярно застосовують у клінічній практиці, оскільки вона дає можливість визначати роздільну функцію нирок у контексті оцінки ШКФ [15, 23]. Ця методика досить активно впроваджується в центрах ядерної медицини для обчислення ниркового кровотоку та оцінки односторонньої функції нирок [23, 30, 42].

Однак процедури із застосуванням [^{99m}Tc] ДТРА, що передбачають повторні дослідження крові та сечі, є тягарем як для пацієнтів, так і для клініцистів. Дана методологія також може призводити до недотримання процедурних інструкцій і недоліків у заборі зразків [6].

Як інший маркер функціональної активності паренхіми нирок ефективний нирковий плазмотік (ЕНП) може бути одержаний з кліренсу інфузії парамінопіпуринової кислоти. Незважаючи на те, що дана методологія є еталонним стандартом для оцінки ЕНП, такий підхід неефективний для клінічної практики. Останніми роками [^{99m}Tc] меркаптоацетилтригліцин ([^{99m}Tc] МАГ3) регулярно застосовувався для вимірювання трубно-екстракції [2, 52]. З впровадженням у

клінічну практику методів гібридної візуалізації із застосуванням однофотонної емісійної комп'ютерної томографії/комп'ютерної томографії (ОФЕКТ/КТ) пропонується тривимірна анатомічна візуалізація, але тривалий термін отримання діагностичних даних і низький просторово-часовий дозвіл все ще обмежують потенціал даного методу для кількісної оцінки [14, 15]. Однак слід зазначити, що ОФЕКТ/КТ у чистому вигляді як стандартна методика візуалізації при захворюванні нирок не використовується у зв'язку з тим, що не несе додаткової діагностичної інформації для урологів порівняно з КТ. У даному випадку застосовується тільки ОФЕКТ.

Методика розрахунку ЕНП і ШКФ полягає у визначенні кліренсу нефротропних радіофармацевтичних препаратів (РФП) на основі визначення загального кліренсу без взяття проб крові та сечі та базується на математичній обробці серцевої кривої. Зниження радіоактивності ниркових РФП в часі описується експонентою.

Для РФП із клубочковим механізмом елімінації стандартизований об'єм розподілу приймається за 7,5 % маси тіла, для каналцевих РФП — за 17 %. Величину кліренсу нормують на стандартну поверхню тіла — 1,73 м². Слід зазначити, що ЕНП та ШКФ розраховують окремо для кожної нирки відносно до радіоактивності нирки на ренограмі з відсіченням фону тіла на третій хвилині — для клубочкових РФП та на другій хвилині — для каналцевих [24]. Слід зазначити, що сучасні програми та моделі кінетики ниркових РФП враховують глибину залягання пухлини залежно від антропометричних даних пацієнта. Це також справедливо і для хворих з опущенням та ротацією нирки. У даному випадку повинна виконуватись бокова проєкція або ОФЕКТ з подальшою корекцією параметрів ШКФ та ЕНП за площею діагностичних зображень [24].

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) в урології застосовується з метою оцінки функціональної активності паренхіми нирок та має декілька ключових переваг, таких як краща просторово-часова роздільна здатність, абсолютна кількісна оцінка діагностичних параметрів і швидка тривимірна візуалізація. У зв'язку з цим з метою оцінки функціональної активності паренхіми нирок на сучасному етапі активно вивчається низка ниркових ПЕТ-радіотрейсерів, включаючи [⁶⁸Ga] EDTA, [¹⁸F] Re (CO) 3-N-(флуороетил) імінодіацетна кислота (Re (CO) 3 ([¹⁸F] FEDA)) та фторосорбіт 2-дезоксид-2-[¹⁸F] ([¹⁸F] FDS) тощо [20, 27, 48, 57] (рис. 1).

Ниркова перфузія. Ниркова перфузія може бути визначена шляхом візуальної та кількісної оцінки радіотехнічного транзиту РФП після ін'єкції (через черевну та ниркову артерії) [46].

Відносне поглинання нирок. Відносне поглинання нирок здійснюється шляхом оцінки диференціальної функції нирок, наприклад за допомогою розміщення ділянок, що становлять інтерес (ROI) над нирками, і вимірювання інтегралу підрахунків в ROI після внутрішньовенного введення РФП [46]. Така роздільна оцінка ниркової функції окремо лівої і правої нирки

має надзвичайно важливе значення в контексті донорства нирок [40].

Максимальна паренхіматозна активність (T_{max} і $T_{1/2max}$). T_{max} визначається як час, що минув від ін'єкції до висоти піку ренограми, тоді як $T_{1/2max}$ — час зменшення ниркової активності до 50 % від його максимального значення. Останній параметр зазвичай використовується як показник екскреторної здатності нирок та оцінки різного ступеня його порушень. На цей параметр можуть впливати різні чинники (стан гідратації, тип РФП, що застосовується, наявність патології сечового міхура тощо) [46, 47], що успішно нівелюється за рахунок правильної та послідовної підготовки хворого до дослідження

Планарні методи ниркової радіонуклідної візуалізації мають низку недоліків, що включають обмежену просторово-часову роздільну здатність і відсутність анатомічної інформації. Зокрема, гібридні пристрої для обробки зображень, такі як сканери ОФЕКТ/КТ, дозволяють отримувати тривимірну оцінку та анатомічну корекцію, хоча ці ознаки зазвичай не використовуються в клінічній рутинній роботі. Крім того, необхідна корекція на ослаблення м'яких тканин, наприклад, шляхом оцінки глибини залягання нирок або шляхом застосування коефіцієнта ослаблення [46]. На відміну від ОФЕКТ ПЕТ-візуалізація має низку переваг, які можна вважати ключовими характеристиками для більш ретельної оцінки функції нирок. До них відноситься покращений просторово-часовий дозвіл, абсолютні квантові підходи до кількісного визначення і мультиспіральна КТ для анатомічної реєстрації. Однак найважливішою перевагою ПЕТ-візуалізації порівняно зі звичайною ОФЕКТ є значно вища швидкість рахунку, що, у свою чергу, дозволяє персоналу отримувати значно менші дози опромінення. Наприклад, для дослідження нирок за допомогою ПЕТ з [⁶⁸Ga] EDTA зазвичай застосовується РФП активністю 40 МБк. Ефективна доза ПЕТ-компонента становить 1,6 мЗв, що дорівнює приблизно 320 МБк [^{99m}Tc] DTPA [15, 57]. Як результат, опромінення мінімізується без шкоди для якості зображення.

Отже, використання ПЕТ для ниркової візуалізації, в тому числі оцінка ШКФ, може поліпшити ідентифікацію структурних аномалій і кількісного визначення обструктивних процесів у пацієнтів як дитячого, так і дорослого віку. Зокрема, у пацієнтів дитячого віку застосовується потенційно менша доза опромінення від ПЕТ-радіоіндикаторів [4, 57]. Впровадження технології «польоту», вдосконалення технології детекторів та оптимізовані реконструктивні алгоритми можуть дозволити подальше зниження кількості введеної активності [15]. Крім того, внутрішня здатність ниркових ПЕТ-випромінювачів забезпечувати томографічні зображення нирок може дозволити усунути фонову активність від оточуючих органів, таких як великі судини і селезінка [4]. Отже, криві «активність — час» здатні генеруватися виключно за рахунок поглинання РФП в нирках і автоматично застосовувати стандартизований поріг величини поглинання для визначення активності

в системі збору [15] на відміну від ниркової сцинтиграфії, в якій ROI охоплює всю поверхню нирки. [^{99m}Tc] ДТРА має більш виражений зв'язок з білками плазми, ніж інші радіоіндикатори, які застосовуються для оцінки ШКФ. Показано, що зв'язування білків змінюється на 10–13 %, а завдяки позаклітинній локалізації ДТРА

вони негативно впливають на точність діагностичного процесу [36]. Однак ПЕТ-радіоіндикатори, такі як [⁶⁸Ga] EDTA, [¹⁸F] FDS і Re (CO) 3 ([¹⁸F] FEDA), можуть мати чудову фармакокінетику профілів, головним чином через низьке зв'язування з білками плазми і високу метаболічну стабільність (рис. 1) [15, 27, 48].

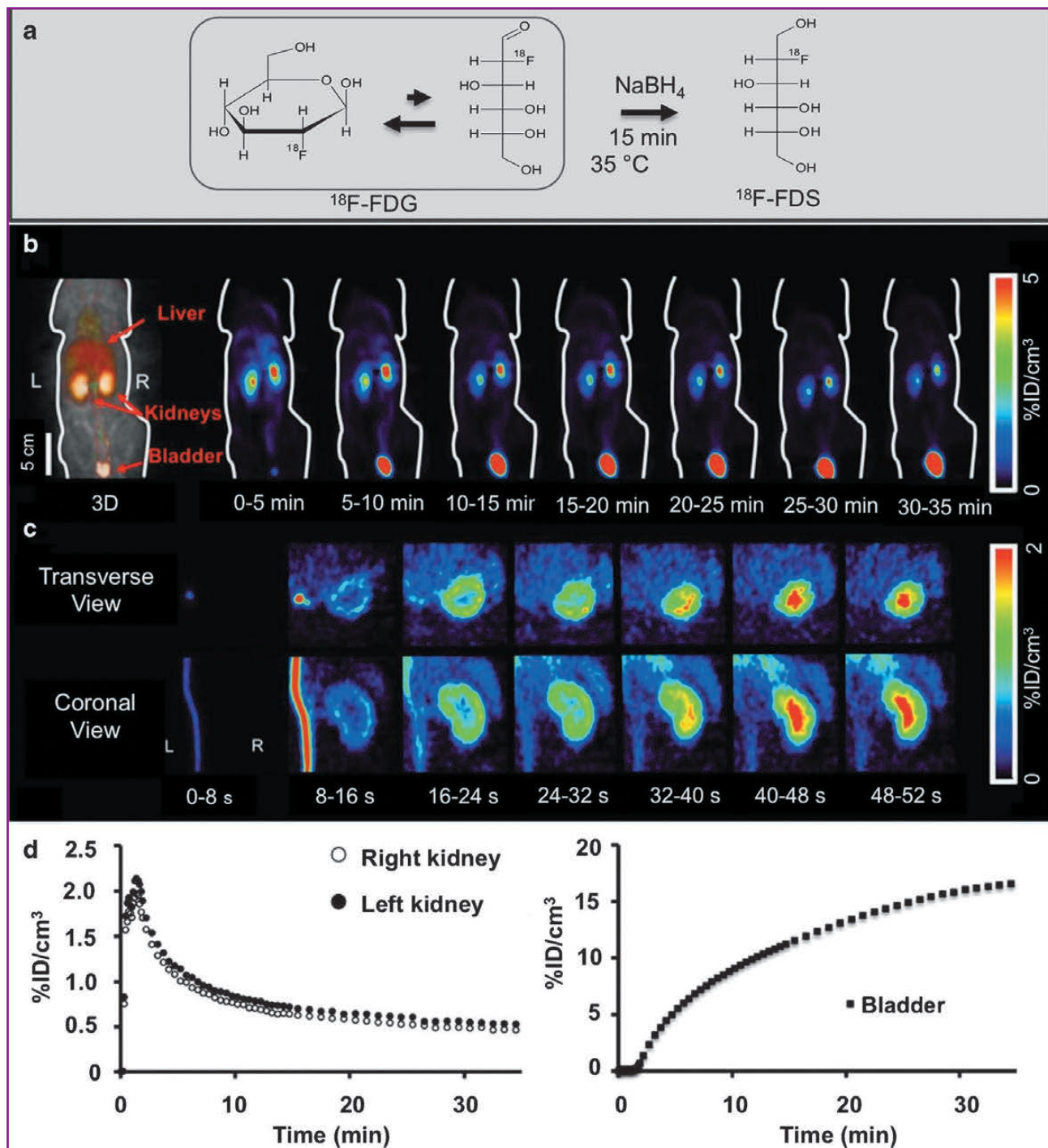


Рисунок 1: а) [¹⁸F] синтез флуородеоксорбітолу ([¹⁸F] FDS). [¹⁸F] FDS може бути отриманий шляхом одноетапної редукції з 2-дезоксид-2-[¹⁸F]-фтор-D-глюкози ([¹⁸F] FDG) [25]; б–d) *in vivo* [¹⁸F] FDS ПЕТ-візуалізація здорових щурів; б) динамічні корональні ПЕТ-зображення демонструють високу секрецію радіомаркера виключно через нирки; с) динамічні поперечні та корональні зображення правої нирки виявляють швидке накопичення радіомаркера у нирковій корі; d) приклад кривих часу та активності динамічної ПЕТ-томографії нирок (зліва) та сечового міхура (праворуч) [48]

⁶⁸Ga)-мічені радіоіндикатори для дослідження функції нирок (⁶⁸Ga) EDTA

M.S. Hofman та R.J. Hicks [15] першими повідомили про використання ПЕТ-радіоіндикатора [⁶⁸Ga] EDTA в клінічній практиці з метою оцінки функції нирок, який виводиться з організму шляхом клубочкової фільтрації. Після введення даного радіоіндикатора він спочатку концентрується в крові, в той час як аорта (або серце) потенційно може використовуватися для забезпечення функцій кінетичного аналізу. Згодом активність РФП збільшується в паренхімі нирки, після чого відбувається поступове розмежування і транзит введеної активності в систему збору, що спостерігається через 3–4 хв після ін'єкції. Hofman et al. вивчали пацієнтів з нирково-клітинною карциномою, яким було здійснено ОФЕКТ/КТ з [^{99m}Tc] DMSA та ПЕТ/КТ з [⁶⁸Ga] EDTA до проведення стереотаксичної променевої терапії [15]. За даними аналізу результатів ОФЕКТ/КТ та ПЕТ-візуалізації, виявлено, що [⁶⁸Ga] EDTA може надавати додаткову інформацію щодо функціональної оцінки нирок на ранній фазі ниркового паренхіматозного транзиту [14, 15].

(⁶⁸Ga) DTPA

Враховуючи, що ^{99m}Tc-мічений DTPA застосовується з метою визначення функціональної оцінки нирок вже протягом кількох десятиліть, Gundel et al. [23] було досліджено нирковий ПЕТ-випромінювач [⁶⁸Ga] DTPA порівняно з [⁶⁸Ga] EDTA *in vitro* та *in vivo* у копенгагенських щурів чоловічої статі. Тільки у 30 % піддослідних [⁶⁸Ga] DTPA виводилася через нирки, в той час як [⁶⁸Ga] EDTA виводився через нирки у 90 % піддослідних [11]. Порівняно з [⁶⁸Ga] DTPA [⁶⁸Ga] EDTA демонструє кращу діагностичну ефективність [11, 15]. Крім того, слід зазначити, що DTPA має найнижчий відсоток фіксації з білками плазми крові, розміри його молекули дозволяють вірогідно оцінювати ШКФ.

(⁶⁸Ga) 1,4,7-триазациклопропан-1,4,7-триоцтова кислота ((⁶⁸Ga) NOTA)

J.Y. Lee et al. [24] оцінювали ⁶⁸Ga-комплекси (EDTA, DTPA і NOTA) і вимірювали зв'язування з сироваткою та еритроцитами поряд із порівнянням значення ШКФ при застосуванні [⁵¹Cr] EDTA у мишей. Слід зазначити, що при використанні [⁶⁸Ga] NOTA отримано низьке зв'язування з сироватковими білками, а також більш низький рівень ШКФ порівняно із показником еталонного стандарту [⁵¹Cr] EDTA. Отже, [⁶⁸Ga] NOTA може мати значний потенціал як нирковий ПЕТ-агент [14]. Вже в 1960-х роках [⁶⁸Ga] EDTA застосовувався як радіоіндикатор у хворих з гліобластою з використанням позитронної сцинтиляційної камери [39] і став ініціюючим чинником в розробці та вивченні [⁶⁸Ga] NOTA [15].

(⁶⁸Ga) IRDye800-тилметакрилат

Діабетична нефропатія є основною причиною ниркової недостатності [1]. Qin et al. вперше застосовували

радіоіндикатор [⁶⁸Ga] IRDye800-тильмонофосфат для оцінки ШКФ у щурів. На графічних кривих «активність — час» авторами було отримано рецепторно-опосередковане накопичення РФП в нирках. Досліджуючи локалізацію тильмоцементного рецептора (CD206) і IRDye800-тильмонофосфату в межах клубочків, було підтверджено накопичення радіоіндикатора в мезангіальних клітинах. У недіабетичних щурів спостерігалась однофазна крива «активність — час» з низьким накопиченням РФП в сечовому міхурі, в той час як у щурів з діабетом було отримано мультифазну криву «активність — час» з високим накопиченням радіоіндикатора. Враховуючи вирішальну роль мезангіальних клітин при прогресуванні діабетичної нефропатії, автори дійшли висновку, що [⁶⁸Ga] IRDye800-тильмонофосфат може стати новим рецепторним біомаркером ПЕТ (ОФЕКТ)-візуалізації для вивчення моніторингу прогресування діабетичної нефропатії [35].

Радіомаркери з міткою ¹⁸F для дослідження функції нирок

Радіоіндикатори з міткою ¹⁸F мають перевагу за рахунок меншої енергії позитронів, що, в свою чергу, надає можливість застосовувати значно менші активності РФП без негативних наслідків щодо якості візуалізації та покращує контрастні та шумові характеристики зображень [38]. Також слід зазначити, що ¹⁸F має значно більший період напіввиведення (110 хв), ніж ⁶⁸Ga (68 хв), що дозволяє своєчасно доставляти РФП із центральних закладів, що мають в наявності циклотрон, до інших відділень ядерної медицини, що не мають циклотрону [53, 55]. Циклотронне виробництво РФП має значно кращий потенціал щодо кількісного напруження радіонуклідів на відміну від генераторного виробництва. У зв'язку з цим збільшується коефіцієнт корисної ефективності застосування ПЕТ-2-дезоксид-2-[¹⁸F] фтор-D-глюкози ([¹⁸F] FDG) [7]. Більше того, триваліший період напіввиведення дозволяє отримувати більшу гнучкість у дизайні дослідження шляхом застосування протоколів затримки візуалізації, які можуть забезпечити подальше розуміння кінетики радіонуклідів у нирковій системі.

(¹⁸F) FDS

На початковому етапі розвитку ядерної медицини [¹⁸F] FDS було розроблено з метою візуалізації в онкології та при запальних захворюваннях, зокрема в діагностиці інфекційних процесів, що спричинені *Enterobacteriaceae* [22, 25]. [¹⁸F] FDS можна легко синтезувати з [¹⁸F] FDG, і, таким чином, [¹⁸F] FDS може бути доступним у найближчій перспективі на багатьох сайтах, які мають радіохімічну інфраструктуру [26, 41]. З огляду на структуру сорбіту, що лежить в основі [¹⁸F] FDS, можна припустити, що він успадковує кінетичні особливості, які майже ідентичні до кінетики інуліну. [¹⁸F] FDS було вперше досліджено на здорових щурах з метою визначення його основних властивостей біорозподілу як ниркового ПЕТ-маркера, включаючи кліренс через системні ниркові шляхи, зв'язування білка плаз-

ми та метаболічну трансформацію. Виявлено, що після початкової фази кровотоку через нижню порожнисту вену спостерігалось поступове розмежування РФП в нирковій корі. Крім того, було виявлено залежне від часу збільшення слідової радіоактивності в сечовому міхурі. Слід зазначити, що вже під час другого кадру (8–16 с) ПЕТ-візуалізації спостерігалось швидке поглинання радіоіндикатора у кірковій речовині нирок. Після цього на томографічних зрізах спостерігалось тимчасове підвищення радіоактивності в корі нирок з подальшим транзитом радіомаркера до системи збору. За результатами аналізу, нирки мають найвищий захват даного радіомаркера навіть через 60 хв після введення. Слід зазначити, що концентрація радіоіндикатора у кишечнику та печінці залишалася стабільною з часом, що свідчить про низький гепатобілярний кліренс та ниркову секрецію [^{18}F] FDS. Низька концентрація радіоактивно мічених метаболітів в крові та сечі через 35 хв після ін'єкції була підтверджена результатами тонкошарової радіохроматографії. Таким чином, можна припустити, що [^{18}F] FDS вільно фільтрується в ниркових клубочках, і це відповідає попереднім висновкам, що показують швидкий кліренс екзогенного введеного сорбіту, який є ідентичним до кліренсу інуліну [48].

Зв'язування білка з плазмою також має великий вплив на кінетику радіонуклідів. За даними літературних джерел, білкове зв'язування [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] DTPA знаходиться в діапазоні від 2 до 10 % [21, 37], тоді як [^{18}F] FDS демонструє мінімальне *in vivo* зв'язування з білками сироватки крові в межах < 0,1 % [37]. У світлі цієї інформації ниркові розлади було досліджено на двох моделях щурів з метою визначення потенційної клінічної користі радіотрактора [^{18}F] FDS. По-перше, гостру ниркову недостатність було індуковано у щурів внутрішньом'язовою ін'єкцією гліцерину. По-друге, односторонню непрохідність сечоводу було модифіковано шляхом повного перев'язування лівого сечоводу. У той час як здорові контрольні щури показали нормальну фізіологічну схему розподілу радіомаркера, у щурів з гострою нирковою недостатністю спостерігалось значно зменшене поглинання в нирковій корі поряд із відносно низьким показником екскреції через сечовидільну систему. Ренограми показали нефункціональну схему із зниженою секрецією радіоіндикатора в нирках щурів з нирковою недостатністю на відміну від здорових контрольних тварин. З іншого боку, щури з односторонньою непрохідністю сечоводу продемонстрували значну затримку захоплення радіомаркера в області перешкоди на відміну від контралатерального сечоводу, в якому спостерігався нормальний розподіл [^{18}F] FDS. Ренограми показали типову обтураційну криву без подальшого піку під час паренхіматозної фази [57]. У першому дослідженні на людях, у яких спостерігали кінетику препарату [^{18}F] FDS, [^{18}F] FDS-ПЕТ дослідження у динамічному режимі було проведено двом волонтерам без наявності ниркової патології. Після внутрішньовенного введення РФП у нирковій паренхімі поступово збільшувалась кількість радіоіндикатора до 60 с після початку введення

(судинна фаза), після чого радіомаркер поступово виводився із організму. За результатами кількісного аналізу функціональних ренограм волонтерів було отримано показники фізіологічної норми, в тому числі параметри судинної, паренхіматозної та екскреторної фази. Максимальна паренхіматозна активність (T_{max} через 3 хв після введення) відповідала результатам, що були отримані при дослідженні з [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] DTPA та [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MAG3 [10, 56].

Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA

На відміну від [^{68}Ga] EDTA та [^{18}F] FDS, які в основному використовуються для оцінки ШКФ, останніми роками увага науковців була зосереджена на розробці та впровадженні інших ниркових ПЕТ-маркерів, що відображають функціональну активність паренхіми нирок, наприклад Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA та його аналог для ОФЕКТ-візуалізації — [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (CO) 3 (FEDA) [3]. [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (CO) 3 (FEDA) демонстрував у піддослідних щурів швидку ниркову екскрецію, подібну до ортоїодогіпурату [^{131}I] (^{131}I) OIH [20, 28]. Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA виявляв високу ниркову специфічність, високу *in vitro* та *in vivo* стабільність, а також швидку ниркову екскрецію, що корелювала з аналогом [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (CO) 3 (FEDA) [27]. Фармакокінетичні властивості Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA також можна порівняти з ортоїодогіпуратом [^{131}I] [8, 27]. Також слід зазначити, що маркер [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (CO) 3 (FEDA) є економічно більш доступним — у п'ять разів дешевший, ніж Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA [27].

Al (^{18}F) NODA-масляна кислота

Дослідження біорозподілу Al [^{18}F] NODA-масляної кислоти у звичайних щурів та щурів з імітованою нирковою недостатністю доводить, що Al [^{18}F] NODA-масляна кислота секретується виключно через ниркову систему. Таким чином, цей радіотрейсер також може надавати вірогідну кількісну оцінку уродинамічних процесів [29].

p-(^{18}F) фторгіпурат (^{18}F) PFH

[^{18}F] PFH має структуру, що подібна до р-аміногіпурату, що вважається золотим стандартом для вимірювання ефективного ренального плазмотоку. Awasthi et al. ідентифікували [^{18}F] PFH як потенційний ПЕТ-трейсер [3]. Pathuri et al. [34] було надано порівняльну характеристику ренограм, отриманих за допомогою [^{18}F] PFH, з результатами аналізу досліджень, що було виконано за допомогою [^{125}I] OIH та [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MAG3. Зокрема, порівняно з похідними параметрами уродинаміки (T_{max} , $T_{1/2\text{max}}$), отриманими з [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MAG3, показники, що було одержано за допомогою [^{18}F] PFH, були подібні до параметрів, що отримано з [^{125}I] OIH. Однак візуалізація з [^{18}F] PFH забезпечувала кращу якість зображення [34]. Інше дослідження, що проведено у щурів з повільно прогресуючим автосомно-домінантним полікістозом нирок, показало, що [^{18}F] PFH може бути сурогатним маркером прогресування даного захворювання, що ще більше підкреслює потенційну клінічну користь цього трейсера в майбутніх проспективних дослідженнях [33].

(¹⁸F) FDG

[¹⁸F] FDG як ПЕТ-трейсер бере участь у численних фізіологічних процесах і, таким чином, може не бути ідеальним специфічним маркером для оцінки функції нирок. Проте [¹⁸F] FDG має дуже широкий спектр застосування в онкологічній практиці, дає можливість під час аналізу ефективно розраховувати кількісні та якісні параметри функціонування нирок [9].

Клінічні показання до ниркової ПЕТ-візуалізації

ПЕТ має низку переваг перед звичайною сцинтиграфією, хоча високі економічні витрати на дослідження ПЕТ зазвичай визначають ступінь частоти застосування даної діагностичної методики та дорогих ПЕТ-трейсерів [4]. [⁶⁸Ga] EDTA є оптимальним радіо-маркером для моніторингу вираженого стенозу ниркової артерії [12, 15, 45]. Blafox et al. запропонували ПЕТ-моніторинг з [⁶⁸Ga] EDTA з метою оцінки функціональної активності паренхіми нирок під час проведення хіміотерапії, променевої терапії, визначення показань для донорства нирки тощо [4, 12, 13, 19]. Слід зазначити, що загальні сцинтиграфічні/ОФЕКТ підходи можуть призводити до недооцінки зниження функціональної активності паренхіми однієї з нирок (наприклад, викликаного мальротациєю), що має значення не тільки при селективному відборі донорів для трансплантації нирок, а також при іншій патології нирок [49, 50]. У даному випадку доречно застосовувати гібридну візуалізацію ПЕТ/КТ, що включає сучасну програму анатомічної корекції [3]. Окрім цих міркувань, теоретичні підходи до лікування нейроендокринних пухлин (NET) з використанням [⁶⁸Ga] DOTA-D-Phe-Tyr3-октреотат/октреотид ([⁶⁸Ga] DOTA-TATE/ТОС) та [¹⁷⁷Lu] DOTA-TATE/ТОС все частіше використовуються у клінічній практиці [44]. Аналоги соматостатину здатні викликати зниження функції нирок, у зв'язку з чим було висунуто гіпотезу, що [^{99m}Tc] MAG3 може бути придатним маркером для оцінки ранніх стадій патології нирок у пацієнтів, які зазнали повторних циклів ендорадіотерапії [52]. Таким чином, ПЕТ-агенти для оцінки функціонального стану нирок, включаючи Re (CO) 3 ([¹⁸F] FEDA) і [¹⁸F] PFH, можуть бути кращими сурогатними маркерами з метою відбору пацієнтів для ендорадіотерапії з потенційним нефротоксичним профілем, у хворих на гемопоетичні злоякісні пухлини або рак передміхурової залози [16, 32].

Також розглянуто сучасні аспекти застосування ПЕТ нирок та сечовидільної системи у педіатричних хворих [4, 15, 48, 51]. ПЕТ нирок та сечовидільної системи надає цінну діагностичну інформацію для ефективного прийняття рішень, оскільки дозволяє одночасно оцінювати функцію нирок і анатомічно-морфологічну складову в одному дослідженні. Крім того, швидкість збору діагностичної інформації ПЕТ вища, ніж звичайної сцинтиграфії, і, таким чином, є меншим променеве навантаження на пацієнтів і медичний персонал [15]. ПЕТ-візуалізація нирок і сечовидільної системи може мати додаткове значення у складних клінічних ситуаці-

ях і забезпечити ефективну підтримку у прийнятті діагностичних рішень, зокрема у педіатричних пацієнтів [54]. Подальший науковий діагностичний пошук повинен бути спрямований на синтезування нових РФП, що матимуть ідеальні властивості для ренальної функціональної візуалізації, низьке зв'язування з білками плазми, високу метаболічну стабільність та низький гепатобілярний кліренс [54].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Abrass C.K. Diabetic nephropathy. Mechanisms of mesangial matrix expansion. *West J. Med.* 1995. Vol. 162. P. 318-321.
2. Arroyo A.J. Effective renal plasma flow determination using technetium-99m MAG3: comparison of two camera techniques with the Tauxe method. *J. Nucl. Med. Technol.* 1993. Vol. 21. P. 162-166.
3. Awasthi V., Pathuri G., Agashe H.B. Synthesis and in vivo evaluation of p-18F-fluorohippurate as a new radiopharmaceutical for assessment of renal function by PET. *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 147-153. Doi: 10.2967/jnumed.110.075895.
4. Blafox M.D. PET measurement of renal glomerular filtration rate: is there a role in nuclear medicine? *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57. P. 1495-1496. doi: 10.2967/jnumed.116.174607.
5. Chantler C., Garnet E.S., Parsons V. et al. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using 52 Cr-EDTA. *Clin. Sci.* 1969. Vol. 37. P. 169-180.
6. De Santo N.G., Anastasio P., Cirillo M. et al. Measurement of glomerular filtration rate by the 99mTc-DTPA renogram is less precise than measured and predicted creatinine clearance. *Nephron.* 1999. Vol. 81. P. 136-140. <https://doi.org/10.1159/000045268>.
7. Ducharme J., Goertzen A.L., Patterson J. Practical aspects of 18F-FDGPET when receiving 18F-FDG from a distant supplier. *J. Nucl. Med. Technol.* 2009. Vol. 37. P. 164-169. Doi: 10.2967/jnumed.109.062950.
8. Eshima D. 99mTc renal tubular function agents: current status. *Semin. Nucl. Med.* 1990. Vol. 20. P. 28-40.
9. Geist B.K., Baltzer P., Fueger B. et al. Assessing the kidney function parameters glomerular filtration rate and effective renal plasma flow with dynamic FDG-PET/MRI in healthy subjects. *EJNMMI Res.* 2018. Vol. 8. P. 37. doi: 10.1186/s13550-018-0389-1.
10. Gordon I., Piepsz A., Sixt R. Auspices of Paediatric Committee of European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011. Vol. 38. P. 1175-1188. Doi: 10.1007/s00259-011-1811-3.
11. Gundel D. Assessing glomerular filtration in small animals using [(68)Ga]DTPA and [(68)Ga]EDTA with PET imaging. *Mol. Imaging. Biol.* 2018. Vol. 20. P. 457-464. doi: 10.1007/s11307-017-1135-1.
12. Hanssen O., Erpicum P., Lovinfosse P. et al. Non-invasive approaches in the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients. Part I. In vivo imaging methods. *Clin. Kidney J* 2017. Vol. 10. P. 97-105. Doi: 10.1093/ckj/sfw062.
13. Hartlev L.B., Boeje C.R., Bluhme H. et al. Monitoring renal function during chemotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012. Vol. 39. P. 1478-1482. doi: 10.1007/s00259-012-2158-0.
14. Hofman M., Binns D., Johnston V. 68Ga-EDTA PET/CT imaging and plasma clearance for glomerular filtration rate quantifi-

- cation: comparison to conventional ^{51}Cr -EDTA. *J Nucl Med.* 2015. Vol. 56. P. 405-409. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147843>.
15. Hofman M.S., Hicks R.J. Gallium-68 EDTA PET/CT for renal imaging. *Semin. Nucl. Med.* 2016. Vol. 46. P. 448-461. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.04.002.
 16. Hofman M.S., Violet J., Hicks R.J. et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018. Vol. 19. P. 825-833. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
 17. Inker L.A., Schmid C.H., Tighiouart H. et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 20-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114248>.
 18. Inoue Y., Yoshikawa K., Suzuki T. et al. Attenuation correction in evaluating renal function in children and adults by a camera-based method. *J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 41. P. 823-829.
 19. Jackson P., Foroudi F., Pham D. et al. Short communication: timeline of radiation-induced kidney function loss after stereotactic ablative body radiotherapy of renal cell carcinoma as evaluated by serial (99m)Tc-DMSA SPECT/CT. *Radiat. Oncol.* 2014. Vol. 9. P. 253. doi: 10.1186/s13014-014-0253-z.
 20. Klenc J., Taylor A., Lipowska M. Synthesis and evaluation of $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{FEDA})$: a new dual-purpose $^{99m}\text{Tc}/^{18}\text{F}$ renal imaging agent. *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. Suppl. 3. P. 654.
 21. Klopffer J.F., Hauser W., Atkins H.L. et al. Evaluation of ^{99m}Tc -DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *J. Nucl. Med.* 1972. Vol. 13. P. 107-110.
 22. Kobayashi R., Chen X., Werner R.A. et al. New horizons in cardiac innervation imaging: introduction of novel (18)F-labeled PET tracers. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. Vol. 44. P. 2302-2309. Doi: 10.1007/s00259-017-3828-8.
 23. Korol P., Tkachenko M. The role of radioactive methods in the diagnostic type of hydronephrosis in clean-up workers of chornodil accident. *Problems of radiation medicine and radiobiology.* 2018. Vol. 23. P. 351-358.
 24. Kundin V., Pospelov S. Dynamic renoscintigraphy in urological practice. *Urology.* 2012. Vol. 16. № 4. P. 5-24.
 25. Li Z.B., Wu Z., Cao Q. et al. The synthesis of ^{18}F -FDS and its potential application in molecular imaging. *Mol. Imaging. Biol.* 2008. Vol. 10. P. 92-98. Doi: 10.1007/s11307-007-0125-0.
 26. Li J., Zheng H., Fodah R. Validation of 2-(18)F-fluorodeoxy-sorbitol as a potential radiopharmaceutical for imaging bacterial infection in the lung. *J. Nucl. Med.* 2018. Vol. 59. P. 134-139. Doi: [10.2967/jnumed.117.195420](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.195420).
 27. Lipowska M., Jarkas N., Voll R.J. et al. $\text{Re}(\text{CO})_3([^{18}\text{F}]\text{FEDA})$, a novel (18)F PET renal tracer: radiosynthesis and pre-clinical evaluation. *Nucl. Med. Biol.* 2018. Vol. 58. P. 42-50. Doi: 10.1016/j.nucmedbio.2017.12.001.
 28. Lipowska M., Klenc J., Jarkas N. et al. Monoanionic (^{99m}Tc -tricarbonyl-aminopolycarboxylate complexes with uncharged pendant groups: radiosynthesis and evaluation as potential renal tubular tracers. *Nucl. Med. Biol.* 2017. Vol. 47. P. 48-55. Doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.12.008.
 29. Lipowska M., Klenc J., Shetty D. et al. A18F-NODA-butyric acid: biological evaluation of a new PET renal radiotracer. *Nucl. Med. Biol.* 2014. Vol. 41. P. 248-253. Doi: 10.1016/j.nucmedbio.2013.12.010.
 30. Ma Y.C., Zuo L., Zhang C.L. et al. Comparison of ^{99m}Tc -DTPA renal dynamic imaging with modified MDRD equation for glomerular filtration rate estimation in Chinese patients in different stages of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 417-423. Doi: 10.1093/ndt/gfl603.
 31. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 2073-2081. doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5).
 32. Maurer S., Herhaus P., Lippenmeyer R. Side effects of CXCL12 chemokine receptor 4-directed endoradiotherapy with pentixather prior to hematopoietic stem cell transplantation. *J. Nucl. Med.* 2019. Doi: 10.2967/jnumed.118.223420.
 33. Pathuri G., Hedrick A., Awasthi V. et al. Evaluation of Para- ^{18}F -fluorohippurate PET renography to predict future disease progression in a rat model of ADPKD. *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. P. 1077.
 34. Pathuri G., Sahoo K., Awasthi V. et al. Renogram comparison of p-(18)F]fluorohippurate with o-[(125)I] iodohippurate and [(99m)Tc]MAG3 in normal rats. *Nucl. Med. Commun.* 2011. Vol. 32. P. 908-912. Doi: 10.1097/MNM.0b013e32834a6db6.
 35. Qin Z., Hoh C.K., Olson E.S. et al. Molecular imaging of the glomerulus via mesangial cell uptake of radiolabeled tilmanocept. *J. Nucl. Med.* 2019. doi: 10.2967/jnumed.118.223727.
 36. Rehling M., Nielsen L.E., Marqvorsen J. Protein binding of ^{99m}Tc -DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl. Med. Commun.* 2001. Vol. 22. P. 617-623.
 37. Rehling M. Stability, protein binding and clearance studies of [^{99m}Tc]DTPA. Evaluation of a commercially available dry-kit. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1988. Vol. 48. P. 603-609.
 38. Sanchez-Crespo A. Comparison of gallium-68 and fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl. Radiat. Isot.* 2013. Vol. 76. P. 55-62. doi: 10.1016/j.apradiiso.2012.06.034.
 39. Schaer L.R., Anger H.O., Gottschalk A. Gallium edetate ^{68}Ga experiences in brain-lesion detection with the positron camera. *JAMA.* 1966. Vol. 198. P. 811-813.
 40. Shokeir A.A., Gad H.M., el-Diasty T. Role of radioisotope renal scans in the choice of nephrectomy side in live kidney donors. *J. Urol.* 2003. Vol. 170. P. 373-376. Doi: 10.1097/01.ju.0000074897.48830.58.
 41. Smith W.W., Finkelstein N., Smith N.F. et al. Renal excretion of hexitols (sorbitol, mannitol, and dulcitol) and their derivatives (sorbitan, isomannide, and sorbide) and of endogenous creatinine-like chromogen in dog and man. *J. Biol. Chem.* 1940. Vol. 135. P. 231-250.
 42. Sobh M., Neamatallah A., Sheashaa H. Sobh formula: a new formula for estimation of creatinine clearance in healthy subjects and patients with chronic renal disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2005. Vol. 37. P. 403-408. doi: 10.1007/s11255-004-1262-x.
 43. Soveri I., Berg U.B., Bjork J. et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 64. P. 5.
 44. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E. et al. Phase 3 trial of (177)Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. P. 125-135. Doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
 45. Szabo Z., Xia J., Mathews W.B. et al. Future direction of renal positron emission tomography. *Semin. Nucl. Med.* 2006. Vol. 36. P. 36-50. Doi: 10.1053/j.semnuclmed.2005.08.003.
 46. Taylor A.T. Radionuclides in nephrourology, part I: radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55. P. 608-615. Doi: 10.2967/jnumed.113.133447.

47. Taylor A.T. Radionuclides in nephrourology, part 2: pitfalls and diagnostic application. *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55. P. 786-798. doi: 10.2967/jnumed.113.133454.
48. Wakabayashi H., Werner R.A., Hayakawa N. Initial preclinical evaluation of 18F-fluorodeoxysorbitol PET as a novel functional renal imaging agent. *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57. P. 1625-1628. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.172718>.
49. Weinberger S., Bader M., Scheurig-Munkler C. et al. Optimizing evaluation of split renal function in a living kidney donor using scintigraphy and calculation of the geometric mean: a case report. *Case Rep. Nephrol. Urol.* 2014. Vol. 4. P. 1-4. Doi: 10.1159/000358007.
50. Weinberger S., Baeder M., Scheurig-Muenkler C. et al. Optimizing scintigraphic evaluation of split renal function in living kidney donors using the geometric mean method: a preliminary retrospective study. *J. Nephrol.* 2016. Vol. 29. P. 435-441. Doi: 10.1007/s40620-015-0223-z.
51. Weinstein E.A., Ordonez A.A., De Marco V.P. et al. Imaging Enterobacteriaceae infection in vivo with 18F-fluorodeoxysorbitol positron emission tomography. *Sci. Transl. Med.* 2014. Vol. 6. P. 259. doi: 10.1126/scitranslmed.3009815.
52. Werner R.A., Beykan S., Higuchi T. et al. The impact of 177Lu-octreotide therapy on 99mTc-MAG3 clearance is not predictive for late nephropathy. *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. P. 41233-41241.
53. Werner R.A., Chen X., Hirano M. SPECT vs. PET in cardiac innervation imaging: clash of the titans. *Clin. Transl. Imaging.* 2018. Vol. 6. P. 293-303. doi: 10.1007/s40336-018-0289-4.
54. Werner R.A., Chen X., Lapa C. et al. The next era of renal radionuclide imaging: novel PET radiotracers. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019. Vol. 46. P. 1773-1786.
55. Werner R.A., Chen X., Rowe S.P. et al. Recent paradigm shifts in molecular cardiac imaging — establishing precision cardiology through novel 18F-labeled PET radiotracers. *Trends Cardiovasc. Med.* 2019. doi: 10.1016/j.tcm.2019.02.007.
56. Werner R.A., Ordonez A.A., Sanchez-Bautista J. et al. Novel functional renal PET imaging with 18F-FDS in human subjects. *Clin. Nucl. Med.* 2019. Vol. 44. P. 410-411. doi: /10.1097/RLU.0000000000002494.
57. Werner R.A., Wakabayashi H., Chen X. et al. Functional renal imaging with 2-deoxy-2-(18F)-fluorosorbitol PET in rat models of renal disorders. *J. Nucl. Med.* 2018. Vol. 59. P. 828-832. doi: org/10.2967/jnumed.117.203828.

Отримано/Received 10.10.2019

Рецензовано/Revised 21.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2019 ■

Information about authors

P. Korol, MD, PhD, Assistant of the Department of radiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
O. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of radiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Король П.А.^{1,2}, Щербина О.В.²¹Київська городська клінічна лікарня № 12, м. Київ, Україна²Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, м. Київ, Україна**Новые позитронно-эмиссионные радиофармпрепараты в урологической радионуклидной визуализации**

Резюме. В статье рассмотрены исторические аспекты и ключевые вопросы клинического применения новых радиофармпрепаратов (РФП) для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Золотым стандартом для измерения эффективного ренального плазматочка является p-[¹⁸F] фторгиппурат (¹⁸F) PFH) благодаря структуре, схожей с p-аминоимпуратом. [¹⁸F] FDS — новый потенциальный трэйсер для диагностики острой почечной недостаточности. ПЭТ-трэйсеры Re (CO) 3 (¹⁸F) FEDА) и [¹⁸F] PFH являются эффективными суррогатными маркерами с целью отбора пациентов для эндорадиотерапии с потенциальным нефротоксическим профилем, у больных с гемопозитивными злокачественными опухолями, раком предстательной железы. ПЭТ-визуализация почек и

мочевыделительной системы может иметь дополнительное значение в сложных клинических ситуациях и обеспечивать эффективную поддержку в принятии диагностических решений, в частности у педиатрических пациентов. Дальнейший научный диагностический поиск должен быть направлен на синтезирование новых РФП, которые будут иметь идеальные свойства для почечной функциональной визуализации, низкое связывание с белками плазмы, высокую метаболическую стабильность и низкий гепатобилиарный клиренс.

Ключевые слова: радионуклидная визуализация; позитронно-эмиссионная томография; почки; радиофармпрепарат; скорость клубочковой фильтрации; эффективный почечный плазматок; обзор

P.A. Korol^{1,2}, O.V. Shcherbina²¹Kyiv City Clinical Hospital 12, Kyiv, Ukraine²Shupik National Medical University, Kyiv, Ukraine**New positron emission radiopharmaceuticals in urological radionuclide imaging**

Abstract. The literature review examines the historical aspects and key issues of the clinical application of new radiopharmaceuticals (RF) for positron emission tomography (PET). The gold standard for measuring effective renal plasma flow is p-[¹⁸F] fluorohippurate (¹⁸F) PFH) due to its structure close to p-aminoimpurate one. [¹⁸F] FDS is a new potential tracer for the diagnosis of acute renal failure. PET tracers Re (CO) 3 (¹⁸F) FEDА) and [¹⁸F] PFH are effective as surrogate markers for the selection of patients for endoradiotherapy with a potential nephrotoxic profile, in patients with hematopoietic malignant tumours and prostate cancer. PET

imaging of the kidneys and urinary system can be of additional importance in difficult clinical situations and provide effective support in making diagnostic decisions, in particular in paediatric patients. Further scientific diagnostic research should focus on the synthesis of new radiopharmaceuticals that will have ideal properties for renal functional imaging, low binding to plasma proteins, high metabolic stability and low hepatobiliary clearance.

Keywords: radionuclide imaging; positron emission tomography; radiopharmaceutical; kidneys; glomerular filtration rate; effective renal plasma flow; review



Пам'ятка пацієнту при гострому циститі

Цистит — це запалення слизової оболонки сечового міхура. Гострий цистит є найбільш частим проявом інфекції нижніх сечовивідних шляхів у молодих жінок, що обумовлено анатомічними особливостями сечостатевої системи, сексуальною активністю, використанням сперміцидів.

Основні фактори ризику виникнення гострого циститу у молодих невагітних жінок:

- понад 3 статеві контакти на тиждень;
- новий сексуальний партнер;
- інфекція сечової системи в анамнезі;
- цукровий діабет;
- застосування сперміцидів.

Скарги при гострому циститі відомі кожній другій жінці: болюче часте сечовипускання, нестерпні позиви до сечовипускання, біль внизу живота, нерідко крапля крові наприкінці сечовипускання. Підвищення температури тіла та біль в поперековій ділянці не є характерними для гострого циститу і свідчать про більш серйозне запалення сечової системи.

Діагноз ставиться на підставі скарг і загального аналізу сечі з метою виявлення підвищеної кількості лейкоцитів і бактерій. Важливо правильно зібрати сечу.

Правила збору сечі

1. Перед збиранням сечі провести ретельний туалет зовнішніх статевих органів.
2. Необхідно зібрати середню порцію ранішньої сечі в кількості приблизно 100 мл у чистий посуд із безкольорового скла.
3. Терміново доставити сечу в лабораторію (аналіз сечі необхідно провести не пізніше 2 годин від збирання).

Проте характерні скарги та неможливість швидко виконання аналізу сечі нерідко призводять до самолікування, яке допускається окремими рекомендаціями під наглядом лікаря.

Принципи лікування

Основним методом лікування гострого циститу є застосування антибактеріальних препаратів, але тільки за призначенням лікаря.

1. Перший епізод циститу може самостійно бути лікований безрецептурними препаратами. Найчастіше це фітопрепарат, серед них перевагу має канеф-

рон Н, який продемонстрував аналогічну антибіотику фосфоміцину ефективність. Приймається тричі на добу 7 діб. За відсутності ефекту звернутись до лікаря.

NB! Призначення уроантисептиків (наприклад, макмірор) або антибіотика (наприклад, цефікс) може проводити тільки лікар.

Альтернативно може бути призначений метилтіонію хлорид (пембіна-блю). Приймається по одній капсулі двічі на добу 7–10 діб. Інші безрецептурні препарати не мають строго доказової практики для ініціального лікування гострого циститу.

2. Повторний епізод циститу або перший епізод після статевих стосунків: доцільним є візит до лікаря, обстеження на захворювання, що передаються статевим шляхом, призначення уроантисептика або антибіотика із можливою комбінацією з канефроном Н.

Як додаткове джерело біологічно активних речовин природного походження для створення оптимальних умов функціонування сечовидільної системи може використовуватись метилтіонію хлорид або препарати журавлини із достатнім вмістом проантиціанідину А (наприклад, уропак-36).

3. Для зменшення больового синдрому застосуйте ріабал (має вищу ефективність порівняно із традиційними знеболюючими при циститі).

Загальні рекомендації:

— щадний режим, молочно-рослинна дієта з виключенням гострих приправ, м'ясних відварів, прийом достатньої кількості рідини (сечогінні трави, чай, мінеральна вода, ягідні морси, киселі, сік журавлини);

— показані (крім випадків геморагічного циститу) теплові процедури — сидячі ванни, грілка, теплові мікроклізми та спринцювання відварами трав, фізіотерапевтичні процедури.

Профілактика

Загальні рекомендації: споживання достатньої кількості рідини, своєчасне спорожнення сечового міхура, обов'язкове спорожнення сечового міхура після статевого акту, дотримання правил гігієни зовнішніх статевих органів, уникнення переохолодження.

Підготував: проф. Д. Іванов ■

Формула PUBLIC HEALTH набула ще більшої актуальності й підтвердила статус єдиного зібрання медичної спільноти України (підсумки 28-ї Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2019)

У Міжнародному виставковому центрі, розташованому в серці Києва, з 1 по 3 жовтня 2019 року вже у 28-й раз пройшла Міжнародна медична виставка PUBLIC HEALTH. Ми переконалися в тому, що організатори виставки впевнено тримають руку на пульсі вітчизняної системи охорони здоров'я: виставка традиційно об'єднує блок спеціалізованих виставкових і конгресових заходів і розкриває весь комплекс актуальних тенденцій розвитку світової і вітчизняної медицини.

Виставка PUBLIC HEALTH отримала величезний резонанс у професійному середовищі й становила значний інтерес для медичних працівників, бізнесменів, учених, майбутніх лікарів, представників державних установ і засобів масової інформації.

У новому форматі виставка PUBLIC HEALTH стала знаковою й очікуваною щорічною подією для професіоналів охорони здоров'я й соціальної сфери. Її головним завданням є ефективне просування інноваційних технологій найвищого рівня в щоденну медичну й соціальну практику, оснащення практикуючих фахівців інструментарієм для проведення якісної і своєчасної діагностики й надання медичної допомоги, а також всебічне підвищення авторитету й престижності вітчизняної медицини.

Організатори

Організаторами унікальної в Україні Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH виступають ДП «Прем'єр Експо» (Україна) та ITE Group Plc (Велика Британія). Безумовний успіх цього проекту обумовлений життєвою важливістю теми, але навряд чи він зміг би розвиватися так стрімко, якби не міжнародний досвід, помножений на професіоналізм його організаторів.

Директорка виставки Інна Задорожня підкреслила: «Міжнародна команда PUBLIC HEALTH доклала масу сил і енергії для згуртування лікарської спільноти в Україні. Цьогорічна виставка стала святом науки та бізнесу у сфері охорони здоров'я, на якому професійній аудиторії відвідувачів були представлені проривні медичні, управлінські й інформаційні технології. Разом з експонентами й партнерами ми зробили ще один крок у майбутнє на-

шої медицини й заклали ще одну цеглинку у фундамент всебічного добробуту нашого суспільства. Реформа охорони здоров'я, що проводиться, відкриває нові можливості для всіх учасників процесу, і ми із задоволенням надаємо ефективний майданчик для її реалізації».



Визнання

Офіційну підтримку в проведенні виставки надали Національна академія медичних наук України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Українська військово-медична академія, професійні асоціації, громадські медичні об'єднання й організації. В офіційному відкритті виставки PUBLIC HEALTH 2019 і заходах її ділової програми взяли участь: заступник міністра охорони здоров'я України Михайло Загрійчук, пресекретар Національної академії медичних наук України академік Володимир Міхньов, проректор Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Олександр Науменко, начальник Української військово-медичної академії Валерій Савицький,



президент Global Healthcare Travel Council Віолетта Янишевська, а також інші авторитетні представники медичної спільноти України.

Експозиція

На одному майданчику з PUBLIC HEALTH відбулися такі важливі заходи, як: 7-ма Міжнародна виставка та конференція медичного туризму МТЕС.Київ, Міжнародна виставка лабораторного обладнання та технологій LabExpo і виставка стоматологічного обладнання та матеріалів International Dental Forum. Загалом вони становили масштабну експозицію загальною площею 11 тис. м² за участю 340 компаній із 13 країн світу. У 2019 року у виставках взяли участь 46 українських фірм, що свідчить про інтерес вітчизняного бізнесу до теми охорони здоров'я. Свої передові розробки у всіх галузях медицини подали провідні українські виробники: «Голніт», «Віола Медтехніка», «Контакт Фірма», «Квант», «Медапаратура», «Завет», «Сканер», «Телеоптик» та багато інших, а також всесвітньо відомі компанії: Canon Medical System, Shimadzu, Esaote, Heaco, Philips Healthcare, GE Healthcare, FujiFilm, Omron, Mindray, ACCURAY й інші. Серед понад 12 тисяч професійних відвідувачів виставки, 86 % яких належать до категорії decision makers, були фахівці практично всіх напрямків медицини з усіх регіонів України та з-за кордону.



Відвідувачі PUBLIC HEALTH 2019 ознайомилися з тематичними розділами виставки, серед яких: медична техніка й обладнання, інструменти, вироби медичного призначення, ортопедична й реабілітаційна техніка, офтальмологія, екстрена медицина, репродуктивна й перинатальна медицина, фармакологія, цифрова медицина, медичний туризм, стоматологічне обладнання й матеріали, лабораторна медицина, здоровий спосіб життя.

Досягнення

Широка програма науково-практичних і ділових заходів Public Health Congress & Events розкрила актуальні проблеми вітчизняної медицини й наочно продемонструвала досягнення й можливості розвитку системи охорони здоров'я, що стосувалися медичних установ усіх форм власності. Було проведено 39 спеціалізованих конференцій, семінарів, секцій, круглих столів, а також майстер-класів і тренінгів з основних розділів медицини.

Деякі заходи необхідно відзначити окремо. Зокрема, 7-й Міжнародний конгрес МТЕС.Київ продемонстрував тенденції розвитку медичного туризму в Україні та світі. Новинки галузі висвітлювалися в 3D-вимірі — із позиції як медичної установи, так і туристичного оператора й клієнта. Міжнародна програма B2B конгресу висвітлювала можливості вітчизняних лікувальних установ щодо розвитку актуального напрямку — в'їзного медичного туризму.



Значна частина заходів була присвячена складним питанням трансформації, управління й покращання законодавчої бази системи охорони здоров'я. Це знайшло відображення в тематиці симпозіуму «Охорона здоров'я та національна безпека України», конференції «Ефективне управління системою охорони здоров'я» і конференції «Медична допомога в громаді — сучасні можливості».

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця надав можливість за 3 дні ознайомитися з останніми досягненнями медичної науки і практики в рамках конференції, що включала 11 спеціалізованих секцій. У конференції взяли участь понад 1000 лікарів різних спеціальностей.

Величезний інтерес викликали спеціалізовані заходи, такі як «Ophthalmic Light. Протиріччя в офтальмології», «Школа реабілітації», «Public Health: школа УЗД», майстер-класи Інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського, Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України, «Сучасне акушерство — довгий шлях до досконалості», «Новий погляд на медсестринство», «Міфи інфекційного контролю в ЛПУ», проведені за сприяння Європейської бізнес-асоціації.

Освітня складова Public Health Congress & Events традиційно відповідала сучасним критеріям безперервного професійного зростання медичних фахівців і менеджерів.

У традиційному розділі Digital Med на відкритому майданчику і на стендах учасників знайшли відображення тенденції розвитку сучасних цифрових технологій у медицині. Серед основних тем Digital Med 2019 були такі: eHealth, доказова медицина в смартфоні, штучний інтелект, телемедицина, інформатизація вторинної ланки, безпека, додатки для пацієнтів, програмне забезпечення для охорони здоров'я.

У фіналі популярного Всеукраїнського конкурсу «Головний лікар року» змагалися найкращі головні лікарі медичних закладів з усіх регіонів України. Став переможцем і отримав нагороду «Головний лікар 2019» Костянтин Рожин, головний лікар КНП БРР «Білопільський ЦПМД» Сумської області. Понад 140 учасників свята «День головного лікаря» отримали нові знання й практичні навички з ефективного управління сучасним медичним закладом.



Нові можливості й формати інтенсивного професійного розвитку медичних фахівців та управлінців були реалізовані в турборежимі Public Health Congress & Events. Генеральним інформаційним партнером цієї програми виступила освітня онлайн-платформа Ascemedin.

Уперше в Україні було представлено унікальний тренінг-проект «Медична допомога за стандартами НАТО й ЄС». Протягом двох днів викладачі Української військово-медичної академії, багато з яких — учасники АТО, навчали практичних навичок надання першої медичної допомоги відповідно до міжнародних стандартів.

Дуже важливо те, що в цьому році саме виставка PUBLIC HEALTH стала платформою для проведення інтерактивних заходів з експертами, лідерами громадської думки, медиками, вченими, підприємцями й популярними в професійному середовищі блогерами, встановлення медичних (і не тільки) рекордів. Зокрема, під час проведення виставки PUBLIC HEALTH 2019 був офіційно зафіксований новий світовий рекорд — в одночасному сеансі масажу взяли участь 752 майстри-масажисти.

Унікальний сервіс виставки — Prof Meeting — дозволив відвідувачам наочно знайомитися з медичними



інноваціями світового рівня й знаходити потрібних для бізнесу партнерів завдяки високому потенціалу професійних експонентів і представлених ними брендів.

Амбіції

PUBLIC HEALTH 2019, поза сумнівом, стала бізнес-подією року для вітчизняного ринку медичних товарів і послуг. Експоненти виставки вдало скористалися наданими можливостями, вигідно презентували свою продукцію цільовій аудиторії, сформували нові ділові зв'язки й залучили необхідні інвестиції.

Керівники медичних установ отримали доступ до широкого спектра пропозицій з технічного переоснащення лікарень й клінік для надання більш складних і якісних медичних послуг.

Постійні учасники й партнери виставки відзначили суттєве якісне зростання заходів. 67 % опитаних експонентів підтвердили участь у виставці у 2020 році.



Очевидно, бездоганна репутація організаторів і високе міжнародне визнання виставки зробили можливим щорічне розширення географії її експонентів. Це дає українським медикам і бізнесменам можливість налагоджувати партнерство з провідними медичними центрами й виробниками продукції медичного призначення.

29-та Міжнародна медична виставка PUBLIC HEALTH, Міжнародна виставка і конференція медичного туризму МТЕС.Київ, Міжнародна виставка лабораторного обладнання й інноваційних технологій LabExpo, виставка стоматологічного обладнання та матеріалів IDF, а також комплекс навчальних і експертних заходів Public Health Congress & Events будуть проходити з 7 по 9 жовтня 2020 року в Міжнародному виставковому центрі в Києві.

Контакти організаторів PUBLIC HEALTH:

ДП «Прем'єр Експо» (ITE Group Plc).
Директорка виставки — Інна Задорожня.
Робота зі ЗМІ — Богдана Маєвська.

Тел.: +380 (44) 496-86-45 (дод. 234, 274).
E-mail: I.Zadorozhnyia@pe.com.ua;
B.Maevskaya@pe.com.ua;
Internet: www.publichealth.com.ua ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або *напівжирним* начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна па-

літра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПISУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

— УДК статті;

— назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 тисяч знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновки» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (вклю-

чає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі

з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarism.org/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advegorplagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату. Текстова схожість в обсязі понад 20 % вважається непринятною.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(у темі листа обов'язкова назва періодичного видання — журнал «Нирки») ■

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-тє 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-тє 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 и подростков / 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 / Фещенко 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

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

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.) / Ткачшин 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
T01003	Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н.А. Волошин, Н.А. Горчакова, Л.И. Кучеренко. — 304 с.	50,00

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

T01244	Миастения и врожденные миастенические синдромы / Б.В.Агафонов. — 224 с.	290,00
T01206	Миастения и миастенические синдромы: руководство / Санадзе А.Г. — 256 с.	343,00
T01219	Непосредственное исследование больного / Гребенев А.Л. — 176 с.	112,00
T01106	Непосредственное исследование больного в клинике внутренних болезней. Система органов дыхания. Часть 1 / В.И. Алекса, А.И. Шатихин. — 192 с.	86,00
T01070	Общая врачебная практика по Джону Нобелю / Под ред. Дж. Нобеля.	1546,00
T01221	Общая врачебная практика: руководство. В 2 томах. Том 1 / Под ред. И.Н.Денисова. — 976 с.	1320,00
T01242	Організаційні основи загальної практики - сімейної медицини / Г.С.Черешнюк, Л.В.Черешнюк. — 144 с.	70,00
T01121	Основи внутрішньої медицини. Том 1. Підручник для студентів / А.Г. Передерій, С.М. Ткач. — 640 с.	243,00
T01120	Основи внутрішньої медицини. Том 2. Підручник для студентів / А.Г. Передерій, С.М. Ткач. — 784 с.	259,00
T01001	Особенности цитологических и гематологических показателей та їх корекція в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС /Л.П.Кіндзельський. — 94 с.	50,00
T01052	Отечный синдром: клиническая картина, дифференциальная диагностика, лечение / Г.Ю. Суворова. — 224 с.	117,00
T01156	Патология внутренних органов и беременность: Учебное пособие для врачей-терапевтов и врачей общей практики / Под ред. Б.А. Реброва. — 324 с.	200,00
T01032	Патология внутренних органов при травме в терапевтической клинике / А.Ф. Шепеленко. — 336 с.	129,00
T01107	Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. А.М. Никифорова. — 304 с.	100,00
T01189	Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения: монография / С.М. Черенко. — 148 с.	148,00
T01192	Перечитываемая С.П. Боткина. Избранные лекции по внутренним болезням / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 96 с.	149,00
T01006	Питання експериментальної та клінічної медицини / Збірник статей, випуск 12, том 1. — 340 с.	50,00
T01007	Питання експериментальної та клінічної медицини / Збірник статей, випуск 12, том 2. — 318 с.	50,00
T01204	Питання експериментальної та клінічної медицини / Збірник статей, випуск 16, том 1. — 316 с.	50,00
T01058	Поликлиническая терапия: учебник для вузов / Г.И. Сторожаков, И.И. Чукаева, А.А. Александров. — 640 с.	679,00
T01279	Постоянная электрокардиостимуляция и дефибрилляция в клинической практике / Ардашев А.В., Джанджгава А.О. — 224 с.	475,00
T01033	Практическое руководство по пропедевтике внутренних болезней. Гриф УМО / С.Н. Шуленин. — 256 с.	99,00
T01115	Проблема боли в общеврачебной практике (учебно-методическое пособие для семейных врачей) / Г.И. Лысенко, В.И. Ткаченко. — 196 с.	50,00
T01048	Пропедевтика внутренних болезней (2-е изд.) (Мягк. обл.) / В.Т. Ивашкин.	90,00
T01049	Пропедевтика внутренних болезней (2-е изд.) (Тв. обл.) / В.Т. Ивашкин.	97,00
T01238	Пропедевтика внутренних болезней. Нефрология: учеб. пособие / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. — 184 с.	504,00
T01239	Пропедевтика внутренних болезней. Пульмонология: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 176 с.	398,00
T01059	Пропедевтика внутренних болезней: учебник (2-е изд., доп. и перераб.) (книга + CD-диск) / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев. — 848 с.	1134,00
T01184	Професійні хвороби. Навчальний посібник для ВМНЗ IV р.а.: Рекомендовано ЦМК МОЗ / Маленький В.П. — 336 с.	50,00
T01214	Професійні хвороби. Підручник для студ. IV рівня акред. / Ткачишин В.С. — 895 с.	400,00

T01135	Профессиональные болезни: учебник (книга + CD-диск) / Косарев В.В., Бабанов С.А. — 368 с.	443,00
T01002	Рекомендации по артериальной гипертензии (Спецвыпуск НМИФ «Артериальная гипертензия №229», декабрь 2007 г.). — 64 с.	50,00
T01034	Руководство к практическим занятиям по военно-полевой терапии / А.Ф. Шепеленко. — 272 с.	172,00
T01151	Руководство по лечению внутренних болезней: Т.1. Лечение болезней органов дыхания (3-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. Окорочков. — 372 с.	308,00
T01152	Руководство по лечению внутренних болезней: Т.2. Лечение болезней органов пищеварения. Лечение болезней пищевода, желудка, кишечника (3-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. Окорочков. — 416 с.	308,00
T01153	Руководство по лечению внутренних болезней: Т.3. Лечение болезней печени, желчных путей, поджелудочной железы (3-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. Окорочков. — 336 с.	416,00
T01200	Руководство по перемещению пациентов / Скоромец А.А. — 313 с.	106,00
T01037	Руководство по подготовке к зачету и экзамену по пропедевтике внутренних болезней / С.Н. Шуленин. — 96 с.	51,00
T01038	Руководство по семейной медицине / И.В. Дуда. — 584 с.	218,00
T01109	Синдромный диагноз в клинике внутренних болезней / Н.Н. Крюков. — 104 с.	56,00
T01222	Системные васкулиты в современной клинической практике / А.И.Дядык, Л.С.Холопов. — 248 с.	110,00
T01015	Сімейна медицина. Енциклопедія у п'яти томах: том 2 / Барнет О.Ю., Беш Л.В., Голік Р.Г. — 736 с.	180,00
T01262	Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, нейрометаболическая терапия / Маньковский Н.Б. — 72 с.	50,00
T01233	Справочник врача семейной медицины / В.М.Мавродий. — 640 с.	200,00
T01249	Справочник врача семейной медицины. Стандарты диагностики и лечения инфекционных и паразитарных заболеваний / Ершова И.Б., Бодня Е.И., Мочалова А.А., Бодня И.П. — 440 с.	200,00
T01212	Справочник по гепатологии / Под ред. Н.А. Мухина. Ред.-сост. Абдурахманов Д.Т. — 416 с.	196,00
T01111	Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней (5-е изд.) / Б.И. Шулуто, С.В.Макаренко. — 704 с.	314,00
T01243	Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії (16-те вид., доп. і перероб.) / За ред. Ю.М. Мостового. — 680 с.	230,00
T01163	Схема истории болезни. Справочное руководство / Составитель Т.В. Чистик. — 24 с.	50,00
T01181	Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, анти-тромбоцитарная терапия. Книга 1 / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая. — 140 с.	50,00
T01081	Управление болезнями: Практическое руководство для врачей / В.В. Рево. — 464 с.	215,00
T01196	Физиология и патология тромбоцитов / Мазуров А.В. — 480 с.	335,00
T01245	Чему не научат в медицинском вузе. Тренинг для врачей / Ю.И. Чертков, Г.В. Загорий. — 456 с.	240,00
УРОЛОГИЯ		
У01023	Атлас по детской урологии / Т.Н. Куликова. — 160 с.	292,00
У01006	Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы: учебное пособие для врачей / О.Б. Лоран. — 88 с.	61,00
У01026	Детская урология: руководство для врачей / А.Г. Пугачев. — 832 с.	438,00
У01052	Дистанционная литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Монография / М.К.Терещенко. — 96 с.	50,00
У01008	Избранные лекции по урологии / Н.А. Лопаткин. — 576 с.	970,00

**Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД
на сайте: www.bookvamed.com.ua**

«АКСИМЕД» — всегда впереди!

Лицензия МЗ Украины, серия АГ,
№ 595056 от 21.11.2011 г.

Уважаемые коллеги!

В клинике «Аксимед» открыт современный Центр магнитно-резонансной томографии (МРТ). Аппарат Hitachi Aperto Lucent открытого типа является самым мощным томографом, позволяющим качественно визуализировать органы и системы человека на высоком уровне.

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

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

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

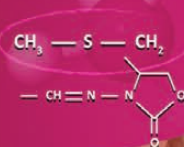
В клинике «Аксимед» созданы все необходимые условия как для комплексной диагностики пациентов с нарушением функции центральной и периферической нервной системы, так и для пациентов, нуждающихся в качественном и эффективном лечении.

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



МАКМІРОР

ніфуратель, табл. 200 мг



нітрофуран
останнього
покоління¹

АБСОЛЮТНА ВПЕВНЕНІСТЬ В ПЕРЕМОЗІ НАД ЦИСТИТОМ!²

- Якнайшвидше усунення клінічних симптомів циститу³
- Профілактика рецидивів⁴
- Відновлення біоценозу кишечника⁵

6-9
років

9-12
років

12 років та
дорослі



Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР таблетки, вкриті оболонкою. Р.С. № UA / 5045/01/01, наказ МОЗ України № 7 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфурателю 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання.** Вулвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджками, хламідіями, грибами роду Candida). Захворювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вулвовагінальні інфекції. **Дорослі:** 1 таблетка 3 рази на добу після їжі для лікування жінки і її партнера при можливості. Для місцевого лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. **Діти від 10 років і старші:** рекомендована доза становить 10 мг на кг на добу, розділена на 2 прийоми. Приймати препарат після їди. Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. **Інфекції сечовивідних шляхів. Дорослі:** рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг) на прийом 3 рази на день після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. **Діти від 6 років і старші:** рекомендована доза становить 10-20 мг на кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийоми. Приймати після їжі. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекції сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: *рідко* (<1/10 000, <1/10 000): нудота, гіркота в роті, діарея; *дуже рідко* (<1/10 000): блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: *дуже рідко* (<1/10 000): висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичні нейропатії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічно значуща взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не встановлена. **Фармакологічні властивості. Фармакокінетика.** Діючою речовиною Макмірор є похідне нітрофурану — ніфурателю. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойна і протигрибкова активність. Ніфурателю є протибактеріальним засобом для грампозитивних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфурателю не діє на *Lactobacillus spp.* Ніфурателю не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакодинаміка.** Ніфурателю швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,8 години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незмінному вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфурателю не виявлений у внутрішнь-сечовивідній циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F., Fumeri P. Antimicrobial activity of Nitrofurantoin. *Giornale Italiano di Chemioterapia*. 32:545. 1985. 2. Cbert J. The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin. *Lyon Medical*. 239:47. 1978. 3. Nitrofurantoin in urinary tract infections. *Barlow A.M., Cartner R., Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections*. 1972. 4. Nitrofurantoin in chronic urinary infections. *Pujan B.R. et al., The Mansfield Group of Hospitals Nottinghamshire (UK), Genitric and Urology Wards. J Urol* 1972; 107:112-116. 5. Кочаньонка С.Ю., Серажко О.А. Ефективність застосування ніфурателю при ліцензії дисбактеріоза у дітей. *Вопросы практической педиатрии*. 2006. Г. Том 1. № 4. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор, затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 7 від 05.01.2017, р.с № UA/5045/01/01.



Листопад 2019



Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.
Виробник лікарського засобу:
Доппель Фармацевтуці С.р.л. В'я Волтурно, 48 — Квінто Де Стампі — 20089 Роццано (МІ) — Італія.

Dileo
FARMA
04119, м. Київ,
вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27