

Том 9, № 1, 2020

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

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ®

ПОЧКИ KIDNEYS

Том 9,
№ 1, 2020

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

www.mif-ua.com

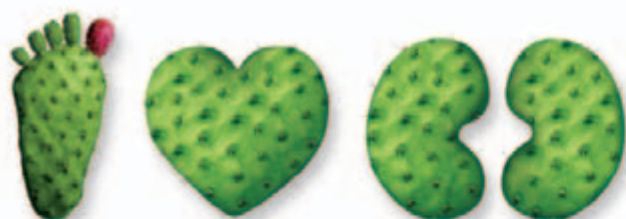
НИРКИ. ПОЧКИ. KIDNEYS



Українська асоціація
нефрологів

Вчись долати
труднощі (з нами)

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 Аденурік® від 22.02.2019 р.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2018;0:1-14



Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.[†]

Склад діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрите плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. **Протипоказання.** Гіперурикемія до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** Подірка. Рекомендована доза АДЕНУРІК® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІК® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зниження концентрації сечової кислоти в сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Трипільність профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність.** У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (ліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирки. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводиться із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводиться з калом. Лікування хронічної гіперурикемії: фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (нападів) 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, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

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

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

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



Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
Українська асоціація нефрологів
Українська асоціація дитячих нефрологів

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 9, № 1, 2020

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 9, № 1, 2020

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
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
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
pavel89karpinskiy@gmail.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
12.02.2020 р., протокол № 2

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 13,02.
Зам. 2020-kidneys-31. 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, 2020
© Іванов Д.Д., 2020
© Заславський О.Ю., 2020

По́чки

Kidneys

**Specialized Reviewed
Practical Scientific Journal**

Volume 9, № 1, 2020

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
pavel89karpinskiy@gmail.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 12/02/2020,
Protocol № 2*

Folio 60x84/8. Printer's sheet 13,02.

Order 2020-kidneys-31. 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, 2020

© Ivanov D.D., 2020

© Zaslavsky O.Yu., 2020

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Офіційна інформація

До Всесвітнього дня нирки 2020. Хвороби нирок —
будьмо насторожі! 9

Лозунг Всесвітнього дня нирки: «Здоров'я нирок
для всіх і скрізь — від профілактики
до виявлення та рівноправного доступу
до допомоги» 103

Програма конференції до Всесвітнього
дня нирки (2–4 квітня 2020 року, м. Київ) 104

Запрошені статті

Комиссаров К.С.
Перспективи персоналізованого лічення
іммуноглобулін-А-нефропатії 11

Тема номеру

Іванов Д.Д., Іванова М.Д.
Водне навантаження: огляд трьох РКД 17

Оригінальні статті

*Матіяшчук І.Г., Амосова К.М., Яременко О.Б.,
Захарова В.І., Коляденко Д.І.*
Порушення вазорегулюючої функції ендотелію
у хворих на системний червоний вовчак:
асоціація з ураженням нирок, маркерами
запалення та аутоантитілами 25

Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В.
Клінічна оцінка порушень
мелатонінутворювальної функції епіфіза
й анемії у хворих на хронічну хворобу нирок
5-ї стадії, які лікуються гемодіалізом 31

Буднік Т.В.
Прогностичне значення статі та віку дитини
в реалізації інфекції сечової системи
та формуванні характеру її перебігу 40

На допомогу практикуючому лікарю

Величко В.І., Синенко В.І., Лагода Д.О.
Рациональність застосування Нокамену
в практиці сімейного лікаря 47

Іванов Д.Д.
Високі дози торасеміду в практиці лікаря:
очевидні переваги 51

Погляд на проблему

Кушніренко С.В.
Гіперфосфатемія: ускладнення зниження
функції нирок і ліміт для ренопротекції 57

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

Official Information

To the World Kidney Day 2020.
Kidney diseases — let's be aware! 9

The slogan of the World Kidney Day:
"Kidney health for everyone and everywhere —
from prevention to detection and equitable
access to care" 103

Programme of World Kidney Day Meeting
in Ukraine (April' 2–4, 2020, Kyiv) 104

Guest Articles

K.S. Komissarov
Perspective of personalized treatment
of immunoglobulin A-nephropathy 11

Cover Story

Dmytro Ivanov, Mariia Ivanova
Hydration: the review of 3 trials 21

Original Articles

*I.G. Matiyashchuk, K.M. Amosova, O.B. Iaremenko,
V.I. Zakharova, D.I. Koliadenko*
Impaired endothelial vasoregulatory function
in patients with systemic lupus erythematosus:
association with renal involvement,
inflammatory markers, and autoantibodies 25

V.E. Kondratiuk, A.S. Petrova, O.V. Karpenko
Clinical assessment of disorders of the melatonin-
forming function of the pineal gland and anemia
in patients with chronic kidney disease stage
5 undergoing hemodialysis 31

T.V. Budnik
The prognostic significance of sex and age
of the child in the urinary tract infection
and the formation of the nature of its course 40

To Help the Practitioner

V.I. Velychko, V.I. Synenko, D.O. Lahoda
The rationality of using Nokamen in the practice
of a family doctor 47

D.D. Ivanov
High doses of torasemide in the doctor's
practice: obvious benefits 51

Looking at the Problem

S.V. Kushnirenko
Hyperphosphatemia is a complication of reduced
kidney functions and limit for renoprotection 57

Головач І.Ю., Егудина Е.Д. Менеджмент рефрактерного волчаночного нефрита: складності і можливості.....	65
--	----

Настанови

Dr Andrew Lewington, Dr Robert MacTier, Dr Richard Hoefield, Dr Andrew Sutton, Dr David Smith, Dr Mark Downes Запобігання контраст-індукованому гострому ураженню нирок (КІ-ГУН) у дорослих пацієнтів.....	76
Важливі положення для нефрологічної практики. Американська діабетична асоціація. Стандарти медичної допомоги при діабеті — 2020.....	79

Огляд

Король П.О., Ткаченко М.М., Щербіна О.В. Мультимодальна візуалізація раку передміхурової залози	86
---	----

Лекції

Таран О.І. Вірусний гепатит С у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і на замісній нирковій терапії: діагностика й лікування.....	98
---	----

Для наших пацієнтів

Пам'ятка пацієнту. Правильне харчування при хронічній хворобі нирок.....	106
Вимоги до оформлення статей	107
Медична книга	109

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina Management of refractory lupus nephritis: challenges and opportunities	65
---	----

Guidelines

Dr Andrew Lewington, Dr Robert MacTier, Dr Richard Hoefield, Dr Andrew Sutton, Dr David Smith, Dr Mark Downes Prevention of Contrast Induced Acute Kidney Injury (CI-AKI) In Adult Patients	76
Important provisions for nephrological practice. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2020	79

Review

P.O. Korol, M.M. Tkachenko, O.V. Shcherbina Multimodal imaging of prostate cancer	86
---	----

Lecture

O. Taran Hepatitis C virus in patients with chronic kidney disease treated with renal replacement therapy	98
--	----

For Our Patients

Information for the patient. Proper nutrition in chronic kidney disease.....	106
Guidelines for Submitting Articles	107
Medical Book	109

Шановні читачі!

На обкладинці в лівому нижньому куті розміщений AR-код.
До вашої уваги надаємо пояснення.

Як працює доповнена реальність (augmented reality, AR) *

Крок 1. На смартфон або планшет завантажте додаток «Metaverse AR-сканер»: «Metaverse — Augmented Reality» — для Android, «Metaverse — Experience Browser» — для iOS.

Крок 2. Знайдіть у виданні AR-мітку. AR-мітка дуже схожа на QR-код, але відрізняється тим, що в центрі має позначення «AR+».

Крок 3. Запустіть на смартфоні або планшеті додаток Metaverse і відскануйте AR-мітку. Відкриється AR.

* **Доповнена реальність (AR)** — це середовище в реальному часі, що доповнює фізичний об'єкт (у даному випадку медичний журнал) цифровими даними — відео, аудіо, анімацією тощо. AR доступна за допомогою смартфонів або планшетів.



Дорогі друзі!

Слоган номеру: «Вчись долати труднощі (з нами)».

Притча від Мойсея

Одного разу фермерський осел провалився в колодезь. Поки фермер думав, як йому вчинити, тварина годинами видавала жалібні звуки. Нарешті фермер прийняв рішення. Він порахував, що осел уже старий, уже не потрібен фермі, і запросив усіх своїх сусідів закопати колодезь. Усі дружно взялися допомагати сусідові. Осел відразу ж зрозумів, до чого йде справа, і почав видавати гучний вереск. Потім, на загальний подив, він притих.

Після кількох кидків землі фермер вирішив перевірити, подивитися, як він там внизу. Фермер був здивований тим, що побачив. З кожною грудкою землі, що падала на його спину, ослик проро-

бляв абсолютно неймовірно: він струшував її і ставав поверх скинутої землі.

Поки сусіди фермера продовжували закидати землю в колодезь, тварина кожного разу струшувалась і ставала поверх насипаної землі. Дуже скоро всі здивувалися, бо побачили, як ослик піднявся наверх, перестрибнув через край колодезя й помчав вперед як очманілий!

У житті вам буде зустрічатися багато бруду, і кожного разу доля буде посилати вам все нову й нову порцію. Кожного разу, коли впаде грудка землі, струсніться й піднімайтеся наверх. Кожна з виникаючих проблем — це можливість стати вище. Якщо не зупинятися і не здаватися, то можна вибратися з будь-якого, навіть найглибшого, колодезя.

П'ять простих істин, щоб бути щасливим:

1. Звільни своє серце від образ — пробач.
2. Звільни свій розум від хвилювань — більшість з них не справджуються.
3. Веди просте життя й цінуй те, що маєш.
4. Віддавай більше.
5. Очікуй менше.

З вами, професор Д.Д. Іванов ■



Ксипогама®




Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг

Підкори зайву рідину



Діуретик із тривалим ефектом¹

для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією й кардіальними, ренальними та гепатогенними набряками

-  Має виражений діуретичний ефект навіть у пацієнтів зі значним зниженням ШКФ²
-  Не викликає ефекту рикошету²
-  Посилює дію петльових діуретиків³



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КСИПОГАМА®. Склад: діюча речовина: ксипамід; 1 таблетка містить ксипаміду 10 мг, або 20 мг, або 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармако-терапевтична група.** Негізидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфаміди, прості препарати. Код АТС С03В А10. **Клінічні характеристики.** Показання: Артеріальна гіпертензія. Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки. Протиположання. Підвищена чутливість до ксипаміду, до інших сульфонамідних дериватів або тiazидів чи до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки (прямка та сопа Ледасцил); тяжка ниркова недостатність, глікозильні, що не піддається лікуванню; тяжка глюкозильні, глієральцізм; глюкозильні; подагра; спадкова непереносимість галактози; дефіцит лактази мальабсорбції; глюкози та галактози. Спосіб застосування та дози. Дорослим приймати 1 раз на добу 10–20 мг ксипаміду як при артеріальній гіпертензії, так і при набряках. Для лікування набряків доза може становити 40 мг ксипаміду. У разі високого ступеня обмеження функції нирок добуову дозу ксипаміду можна підвищити до 80 мг. Не рекомендується підвищувати дозу понад 80 мг ксипаміду на день. **Побічні реакції.** З боку центральної нервової системи та органів зору: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, незвичайне порушення зору, посилення існуючої короткозорості. З боку серцево-судинної системи: ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття, при високому дозуванні, зокрема при венозних захворюваннях, зростає ризик тромбозу та емболії. З боку травного тракту: спастичний біль у животі, діарея, сухість у роті, запор; геморагічний пачкватит, гострий холецистит при існуючій жовчочкаміній хворобі, жовтуха. З боку шкіри: алергічні реакції, підвищене потовиділення, анафілактичний шок. Інші: тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз; гіпомagneзіурія; гіпокалькемія, гіпонатріємія, гіпомagneзіємія та гіпохлоремійний алкалоз. **Фармацевтичні характеристики.** Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 10 мг: жовті, круглі таблетки зі «onep-tab» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 20 мг: білі круглі таблетки зі «onep-tab» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 40 мг: світло-зелені, круглі таблетки зі «onep-tab» на одній стороні, практично без запаху. **Р.п. МОЗ України №** UA/6557/01/01, UA/6557/01/02, UA/6557/01/03. **Термін придатності.** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі +25 °С, в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 або 5, 10 блистерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Knaul H., Mutschler E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of xipamide in patient with normal and impaired kidney function. European Journal of clinic Pharmacology. 1984. 2. Kult J., Larral V. Xipamid bei chronischem Nierenversagen: Therapeutische Erfahrungen in Nieren- und Hochdruckkrankheiten. — 1995. — 24. — 1–11. 3. Huhle G., Leschinger A., Rutzhaupt A., Kult J. Effektive Oedemtherapie bei Patienten mit oder ohne Diabetes mittels Xipamid // PERFUSSION — 2003. — 15. — 430–436.



Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією до препарату.

Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмбХ & Ко.КГ», Німеччина, 04112, Київ, вул. Дегтерівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua | www.woerwagpharma.kiev.ua

До Всесвітнього дня нирки 2020

Хвороби нирок — будьмо насторожі!

Насторожі, безперечно, треба бути щодо всіх хвороб, але що стосується уражень нирок, то треба мати на увазі дуже частий прихований, безсимптомний їх початок і перебіг. Нефрологи нерідко зустрічаються з випадками, коли хворий звертається по медичну допомогу в стані, коли вже потрібні позаниркове очищення крові (гемо-/перитонеальний діаліз), трансплантація нирки. Хвороба в такого хворого перебігала без загострень, організм адаптувався до поступового відмирання нирок. Людина вважала себе здоровою, поступово звикаючи до ослаблення, зниження апетиту, симптомів артеріальної гіпертензії тощо. Легковажне ставлення до власного здоров'я переважно має місце в молодих людей, а найчастіше запальні хвороби нирок спостерігаються в молодому, підлітковому віці.

Це, до речі, одна із засад актуальності нефрологічної допомоги. Часто на лікування нефрологічного хворого молодого віку витрачаються (по можливості, за доступності) значні кошти, але хвороба прогресує — і молода людина не доживає до такого віку, коли вона зможе плодами своєї праці віддячити за допомогу рідним і суспільству.

Через багатогранність функцій нирок і їх фізіологічні (при ураженні їх — хворобливі) зв'язки з усіма органами й системами організму в процесі прогресування їх ураження, а нерідко й при гострому ураженні відбувається порушення всіх важливих, життєво необхідних різновидів обміну, кровотоку, функції серцево-судинної, нервової системи, травлення, дихання; при переході хронічного процесу в термінальну стадію, при гострій нирковій недостатності — тотальне порушення стану організму.

Беручи до уваги згаданий вище часто прихований, «німий» початок і особливості початкового перебігу хвороб нирок, бажано знати й пам'ятати про ризики захворюваності. Це спадковість, переохолодження, перегрівання, отруєння (може бути зумовлене обставинами праці), часті простудні хвороби, наявність в організмі вогнищ хронічної інфекції. Гостре ураження нирок часто виникає внаслідок гострих масивних травм, отруєнь, у разі сепсису тощо.

Найчастіше хвороби нирок імунозапальні, інфекційно-запальні. Перші належать до компетенції терапевтів-нефрологів, другі — частіше до компетенції хірургів-урологів (потреба хірургічного втручання при

порушеннях відтоку сечі, аномаліях нирок і сечових шляхів).

Ураження нирок часто ускладнює перебіг системних захворювань сполучної тканини (колагенозів) — ревматизм, ревматоїдний поліартрит, системний червоний вовчак, склеродермія тощо. Патологія нирок є компонентом колагенозу.

Вразливість нирок, їх реактивна чутливість до порушення функцій інших органів і систем призводять до виникнення їх вторинних уражень. Це відображає така номенклатура: кардіоренальний синдром (ураження нирок при первинному захворюванні серцево-судинної системи), гепаторенальний синдром (при цирозі печінки). Більш численні відхилення функціонального стану нирок, а з часом — порушення їх структури виникають у випадках патології ендокринних залоз (надниркових, щитоподібної тощо). З року в рік у світі набуває тотального поширення діабетична нефропатія.

Проблеми з уточненням діагнозу можуть виникати, якщо вперше в поле зору лікаря потрапляє хворий зі зміненими показниками аналізу сечі й артеріальною гіпертензією. Чи це гломерулонефрит із ренопаренхімною гіпертензією? Чи це гіпертонічна хвороба, ускладнена нефросклерозом?

Потреба раннього виявлення ураження нирок виникає у вагітних жінок (друга половина періоду вагітності). Схильність до нефропатії вагітних успадковується, що повинні враховувати, визначаючи потребу в обстеженні, і лікарі, і вагітні жінки.

Небезпечним є виникнення тяжкого, невиліковного захворювання нирок — амілоїдозу. Найчастіше це ускладнення хронічних гнійних процесів в організмі, рідше виникає первинний амілоїдоз.

Про безпеку вторинної патології нирок у пацієнта пам'ятає лікар, який спостерігає його з приводу первинного захворювання. Добре, якщо свідомий пацієнт пам'ятає про необхідність періодичних аналізів сечі.

Відома низка спадкових захворювань нирок, наявність яких у старших членів сім'ї сімейний лікар повинен враховувати для того, щоб вжити відповідні діагностичні заходи для їх раннього виявлення в молодших.

Настороженість щодо хвороб нирок зобов'язує насамперед сприяти запобіганню їм, це повинні знати, пам'ятати громадяни, включно з батьками/опікунами дітей.

Велике значення для здоров'я, довголіття людини має раннє виявлення ураження нирок. У випадках гострого захворювання відповідна лікувальна тактика (режим, дієта, належна медикаментозна терапія) сприяє одужанню хворого, у разі хронічних хвороб відповідна лікувальна тактика може сприяти уникненню загострень, відновленню життє- і працездатності, продовженню життя, у тому числі завдяки сучасним методам апаратної нирковозамісної терапії, трансплантації нирки, для використання яких потрібен резерв здоров'я.

Хворі нефрологічного профілю підлягають диспансеризації. Це мають бути хворі з переконливо доведеним ураженням нирок (на рівні лікаря сімейної медицини, загальної медичної практики) і його діагнозом (на рівні лікаря-нефролога).

Первинний, початковий діагноз базується майже виключно на анамнезі, показниках дослідження нирок (кількість — одна, дві, більше; розташування, величина, форма). З метою уточнення лабораторних показників визначають величину добового виділення білка із сечею (до 150 мг білка або до 30 мг альбуміну — норма); в одному мілілітрі сечі — кількість лейкоцитів (норма в жінок — до 4 тис., у чоловіків — до 2 тис.), еритроцитів

(до 1 тис. у чоловіків і жінок). Активність запального процесу оцінюється на підставі клінічних і лабораторних (включно з імунологічними) показників; функціональний стан нирок — на підставі загального стану хворого, результатів біохімічного аналізу крові.

Виняткове значення прижиттєвого морфологічного дослідження тканини нирок після біопсії. Це потрібно робити для незаперечного уточнення клінічного діагнозу, прогнозування перебігу захворювання, а також прогнозування ефективності лікування з можливістю вибору більш ефективного.

Нефрологія — одна з відносно молодих медичних спеціальностей. В Україні вона виокремилася із спеціальності «внутрішні хвороби» 1962 року.

Нефрологія стала самостійною завдяки глибшому розумінню функції нирок, з'ясуванню їх різно- і багатоспрямованості, розумінню процесів формування патології нирок з можливістю впровадження нових підходів патогенетичного лікування, завдяки широкому застосуванню позаниркових методів очищення крові, трансплантації нирки.

**Любомир Пиріг, академік НАМН України,
член-кореспондент НАН України** ■

Комиссаров К.С.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантации и гематологии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Перспективы персонализированного лечения иммуноглобулин-А-нефропатии

Резюме. Поиск персонализированного лечения для пациента с иммуноглобулин-А-нефропатией (ИГАН) привлекает внимание нефрологов во всем мире. В соответствии с Инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO) персистирующая протеинурия > 1 г/сут в течение 3–6 месяцев, несмотря на проводимую поддерживающую терапию, может быть рассмотрена как показание для назначения кортикостероидов/иммуносупрессантов у пациентов с ИГАН. Оксфордская классификация и последующие исследования выявили ценность патологических факторов риска в прогрессировании болезни независимо от уровня протеинурии, кровяного давления и скорости клубочковой фильтрации в момент выполнения почечной биопсии. В то же время появились новые исследования, способствовавшие лучшему пониманию патогенетических механизмов повреждения почечной ткани при ИГАН. Этот обзор предлагает возможность использования лечения, основанного на патологических изменениях у каждого конкретного пациента с ИГАН, принимая во внимание патогенетические механизмы, преобладающие в момент выполнения почечной биопсии.

Ключевые слова: иммуноглобулин-А-нефропатия; лечение; Оксфордская классификация; факторы риска; иммуносупрессия; обзор

Введение

Согласно рекомендациям международной инициативы KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) назначение глюкокортикоидов (ГК) следует рассматривать у пациентов с персистирующей протеинурией (ПУ) выше 1 г/сут после проведенного поддерживающего нефропротективного лечения препаратами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), в максимально переносимых дозах не менее чем в течение 3–6 месяцев [1].

С момента выхода этого первого международного руководства по лечению гломерулонефритов был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включая STOP-IgAN, TESTING, NEFIGAN, целью которых была оценка различных подходов к лечению пациентов с иммуноглобулин-А-нефропатией (ИГАН) с сохранной почечной функцией и ПУ выше 1 г/сут, исключая быстро прогрессирующие формы [2–4]. Основным недостатком

этих исследований было то, что они не учитывали гистопатологические изменения, так как повышение уровня ПУ может быть связано не только с активным иммуновоспалительным процессом, но и со склеротическими изменениями в почечных клубочках или с тубулярными повреждениями, а также могло свидетельствовать о гиперфильтрации в оставшихся гломерулах. Это объясняет, почему вышеперечисленные работы не смогли достоверно доказать преимущество иммуносупрессивного лечения над симптоматическим у пациентов с медленно прогрессирующими формами ИГАН.

Интенсивная симптоматическая терапия как основа лечения пациентов с ИГАН

Результаты исследования STOP-IgAN показали эффективность интенсивной симптоматической или так называемой поддерживающей нефропротектив-

ной терапии в нормализации уровня ПУ и замедлении прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ИГАН, имеющих сохраненную или умеренно сниженную почечную функцию и ПУ выше 1 г/сут. Ключевыми компонентами этого подхода были применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), дозы которых титровались до достижения цифр систолического артериального давления 120 мм рт.ст. и ниже и/или снижения уровня ПУ ниже 0,5 г/сут. Дополнительными лечебными мероприятиями были модификация образа жизни, включающая ограничение потребления белка с пищей до 0,8 г/кг, поваренной соли, отказ от курения и контроль компонентов метаболического синдрома. Однако эти исследования не смогли продемонстрировать дополнительных преимуществ назначения ГК или иммуносупрессантов различных фармакологических групп (ИС) с целью торможения скорости снижения почечной функции по сравнению с вышеуказанной интенсивной комбинированной нефропротективной терапией у пациентов с ИГАН и персистирующей ПУ.

Результаты этого исследования убедили многих клиницистов, что использование персонализированного подхода в лечении болезни Берже уже на начальных этапах в обязательном порядке должно включать интенсивное применение поддерживающей терапии с включением лекарственных средств, контролирующих артериальное давление (иАПФ, БРА, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона), соблюдением диеты с ограничением потребления белка, поваренной соли, жидкости.

Гистопатологические изменения почечной ткани позволяют модифицировать лечение у пациентов с ИГАН

Международная Оксфордская (MEST-C) классификация ИГАН выделяет гистопатологические признаки неблагоприятного течения: мезангиальную гиперклеточность (M), наличие сегментарного гломерулосклероза (S) и эндокапиллярной гиперклеточности (E), степень тубулярной атрофии (T) и клеточные или фиброзно-клеточные полулуния (C) [5].

Впервые прогностическая значимость этих патологических признаков Оксфордской классификации ИГАН была оценена в исследовании VALIGA (Validation Study of the Oxford Classification of IgAN) [6]. Это было крупное европейское исследование, в которое были включены 1143 пациента с различными клиническими проявлениями болезни Берже, разными протоколами лечения, целью которого явилась оценка исхода болезни за период 4,7 года в зависимости от гистопатологической картины болезни. В дальнейшем пациенты были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы получали ГК и препараты, влияющие на активность РАС, а во 2-й —

применяли изолированное использование лекарственных средств, блокирующих РАС. При этом применение метода псевдорандомизации (propensity score-matched group) позволило обеспечить сопоставимость групп по клинико-лабораторным данным и частоте встречаемости гистопатологических критериев ИГАН. Первичной конечной точкой этого исследования было 50% снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или наступление терминальной стадии ХБП, требующей начала почечно-заместительной терапии. Полученные результаты свидетельствовали, что использование ГК совместно с блокаторами РАС является более эффективным в снижении уровня ПУ, что способствовало лучшему клиническому прогнозу и наступлению первичной конечной точки.

Мезангиальная гиперклеточность (M1) — наиболее часто встречаемая гистопатологическая находка у пациентов с ИГАН. Согласно оригинальному определению, это более 3 клеточных ядер в одном мезангиальном пространстве на периферии клубочка при ШИК-окраске и толщине парафинового среза микропрепарата в 3 мкм [5].

Результаты ретроспективного анализа исследования VALIGA продемонстрировали, что пациенты с критерием M1, получившие лечение ГК, имели более низкую скорость снижения СКФ по сравнению с группой, где использовались только блокаторы РАС, — $-1,8$ против $-6,1$ мл/мин ($p < 0,001$) [6]. Кроме того пациенты с M1 и уровнем ПУ > 1 г/сут имели более выраженный терапевтический эффект в отношении снижения уровня ПУ, если получали комбинированное лечение ГК с блокаторами РАС по сравнению с лицами, находившимися только на поддерживающей терапии (80 против 57 %, $p = 0,008$).

В настоящее время имеется лишь одно проспективное РКИ, оценившее предсказательную ценность M1 и возможности ее коррекции с использованием ИС-терапии [7]. В этом исследовании у детей использовалось два протокола лечения: первый предполагал назначение комбинации ГК с азатиоприном, а второй — изолированный прием дипиридамола. Через 24 месяца лечения в группе ИС было отмечено достоверное снижение уровня ПУ с 1,3 до 0,22 г/сут, а при повторной нефробиопсии величина гломерулосклероза была меньше, однако достоверных различий между группами в отношении уменьшения мезангиальной пролиферации получено не было. Дальнейшее 10-летнее наблюдение за пациентами показало, что число детей с СКФ > 60 мл/мин было достоверно выше в группе ИС (97 против 84 %, $p = 0,03$), а также частота наступления терминальной стадии ХБП была ниже (5 против 15 %) [8].

Таким образом, на основании имеющихся результатов РКИ эксперты делают заключение, касающееся персонализированного подхода к лечению, что в случае наличия мезангиальной пролиферации у пациентов с ИГАН, особенно у молодых, показана ИС-

терапия, даже на ранних стадиях болезни, когда ПУ не всегда превышает 1 г/сут.

Эндокапиллярная гиперклеточность (E1) — это увеличение числа клеток внутри гломерулярного капилляра, которое ведет к сужению его просвета. Основными механизмами, которые участвуют в ее развитии, являются непосредственная пролиферация эндотелия и локальный отек в ответ на высвобождения хемокинов, вызванные образованием иммунных комплексов, содержащих агалактозилированный IgA, и активацией системы комплемента, а также инфильтрация клетками, ответственными за воспалительную реакцию. Например, была доказана сильная взаимосвязь между E1 и макрофагальной инфильтрацией почечных капиллярных петель [9]. В связи с этим в большинстве клинических работ использовались различные ИС-протоколы с целью снижения этой клеточной воспалительной реакции. Комбинированное назначение микофенолата мофетила (ММФ) с половинной дозой преднизолона обладало более высокой эффективностью в снижении числа E1-позитивных клубочков по сравнению с назначением полной дозы преднизолона 0,8–1 мг/кг в сутки [10]. Шестилетнее наблюдение за пациентами показало увеличение риска наступления терминальной стадии ХБП у лиц, не получавших лечение ИС (ОШ 4,7, $p < 0,001$) [11].

Таким образом, назначение терапии ИС пациентам с наличием E1 и другими гистологическими признаками активного гломерулярного воспаления, включая макрофагальную инфильтрацию и/или полулуния, позволяет отсрочить сроки начала почечно-заместительной терапии.

Сегментарный гломерулосклероз (S1) развивается в ответ на некроз капилляров петель клубочка или повреждения эндотелия и/или подоцитов вследствие воспалительной реакции или как результат адаптивных гемодинамических изменений в ответ на внутриклубочковую гиперфильтрацию. Проведенный субанализ изменений, наблюдаемых при сегментарном склерозе у пациентов с ИГАН, показал, что подоцитарная гипертрофия и клубочковые верхушечные повреждения (tip lesions) были связаны с высоким уровнем ПУ, достигавшим нефротического уровня, и характеризовались неблагоприятным течением болезни [12]. Для этих вариантов повреждения характерны более высокая скорость снижения почечной функции, низкая комбинированная выживаемость по сравнению с пациентами, у которых отсутствуют соответствующие гистопатологические признаки. В то же время использование ГК или других вариантов терапии ИС позволяет замедлить процесс снижения СКФ у этой когорты пациентов, что может рассматриваться как персонализированный подход к лечению ИГАН.

Все проведенные исследования, целью которых была оценка предсказательной ценности неблагоприятного исхода Оксфордской классификации у пациентов с ИГАН, показали сильную взаимосвязь между

выраженностью тубулярной атрофии/интерстициального фиброза (T) и наступлением терминальной стадии ХБП и/или снижением СКФ на 50 % от исходного уровня независимо от сроков наблюдения и возраста пациентов [13].

Таким образом, индекс T является одним из определяющих в назначении терапии ИС. Пациенты с T2 (вовлечение более 50 % тубулоинтерстициальной ткани в патологический процесс) чаще всего не отвечают на этот вариант лечения, риск побочных эффектов у них превышал терапевтическую пользу, и основной альтернативой в этой когорте будет использование блокаторов PAC или антагонистов эндотелиновых рецепторов. В свою очередь, использование ГК у пациентов с T1, по данным исследования VALIGA, ведет к замедлению скорости уменьшения СКФ по сравнению с пациентами, которые их не получают ($-0,9$ против -5 мл/мин, $p = 0,02$ соответственно) [13].

Экстракапиллярные пролиферативные изменения, или полулуния (C), — это пролиферация париетальных клеток капсулы Боумена — Шумлянско, которые образуют более двух слоев, при этом на долю клеток приходится более 50 % пласта. Считается, что при гломерулярных болезнях полулуния являются гистопатологическим признаком прогрессирования и значительного функционального нарушения. Чаще всего это повреждение почечного клубочка свидетельствует об остром иммуновоспалительном процессе, который может закончиться спонтанным выздоровлением или прогрессировать с развитием фибротических повреждений и вовлечением большого количества клубочков. Клинический исход зависит от объема почечной ткани, вовлеченной в патологический процесс, а также своевременно назначенного лечения. Тем не менее выбор терапевтической тактики остается далеко не ясным, особенно у пациентов с ИГАН. В руководстве KDIGO по лечению гломерулонефритов считается, что вовлечение более 50 % клубочков в патологический процесс свидетельствует о быстро прогрессирующем или злокачественном течении, требующем терапии ИС, подобно лечению системных васкулитов [1]. Однако такая патологическая картина наблюдается редко и, по данным Оксфордского исследования, была обнаружена только у 1 % пациентов с ИГАН и 5 % пациентов с положительным результатом на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) [5]. У пациентов с ИГАН чаще наблюдается небольшое число полулуний, что вызывает определенные сомнения при назначении агрессивного лечения. Кроме того, первоначально считалось, что полулуния не являются прогностическим маркером неблагоприятного течения, так как этот признак не был подтвержден в оригинальном Оксфордском исследовании. В то же время в обсервационных работах была показана эффективность назначения терапии ИС с целью торможения прогрессирования снижения СКФ в данной группе пациентов [14].

Последующий детальный ретроспективный анализ Оксфордского исследования и проведенных исследований в Китае и Японии выявил, что клеточные полулуния статистически достоверно коррелировали с E1, а также свидетельствовали о неблагоприятном комбинированном исходе у пациентов без назначения ГК или альтернативного лечения ИС. В свою очередь, было установлено, что наличие полулуний в каждом 6-м клубочке (16 %) увеличивает риск прогрессирования ХБП у пациентов без использования ГК или других вариантов ИС, а если доля клубочков с экстракапиллярной пролиферацией превышает 25 %, то это ведет к неблагоприятному исходу, даже несмотря на проводимую терапию [15]. Этот системный анализ результатов мультицентровых исследований послужил основанием для разделения полулуний на индексы по частоте встречаемости С1 (1–24 %) и С2 (> 25 %) в пересмотренной Оксфордской классификации [16].

Результаты повторных биопсий, выполненных в среднем через 2 года после проведенного лечения ГК или другими вариантами терапии ИС (ММФ, циклоспорин А), продемонстрировали достоверное уменьшение доли клубочков с полулуниями [17]. Китайское проспективное РКИ подтвердило одинаковую эффективность шестимесячного назначения полной дозы ГК с комбинированным использованием половинной дозы ГК и ММФ [18].

Таким образом, персонализированный подход к лечению после исключения поражения почек при ANCA-васкулите будет зависеть от доли клубочков с наличием клеточных или фиброзно-клеточных по-

лулуний. При вовлечении в патологический процесс небольшой доли клубочков полулуния могут исчезать самостоятельно без назначения лечения ИС. Использование ГК и/или терапии ИС может быть рассмотрено у пациентов с долей полулуний более 25 % клубочков, а также у пациентов с долей полулуний более 16 % и имеющих другие признаки активности гломерулонефрита согласно Оксфордской классификации, такие как E1 и/или M1.

Клинические проявления ИГАН могут дебютировать с развития нефротического синдрома. У таких пациентов чаще всего при выполнении нефробиопсии выявляются минимальные гломерулярные изменения, и предполагается, что в этом случае имеет место сочетание двух гломерулярных заболеваний (болезни минимальных изменений с нефротическим синдромом и ИГАН, которые требуют назначения стандартной терапии ГК) [19, 20].

Выводы

Таким образом, персонализированный подход к лечению ИГАН должен строиться на основании учета следующих факторов: персистирования ПУ на фоне проводимой поддерживающей терапии в течение 3–6 месяцев, оценки скорости прогрессирования болезни, наличия признаков системных болезней или комбинации с другими гломерулопатиями, степени выраженности интерстициального фиброза и/или тубулярной атрофии и степени пролиферативно-воспалительных изменений в почечном клубочке по данным пункционной нефробиопсии (рис. 1).

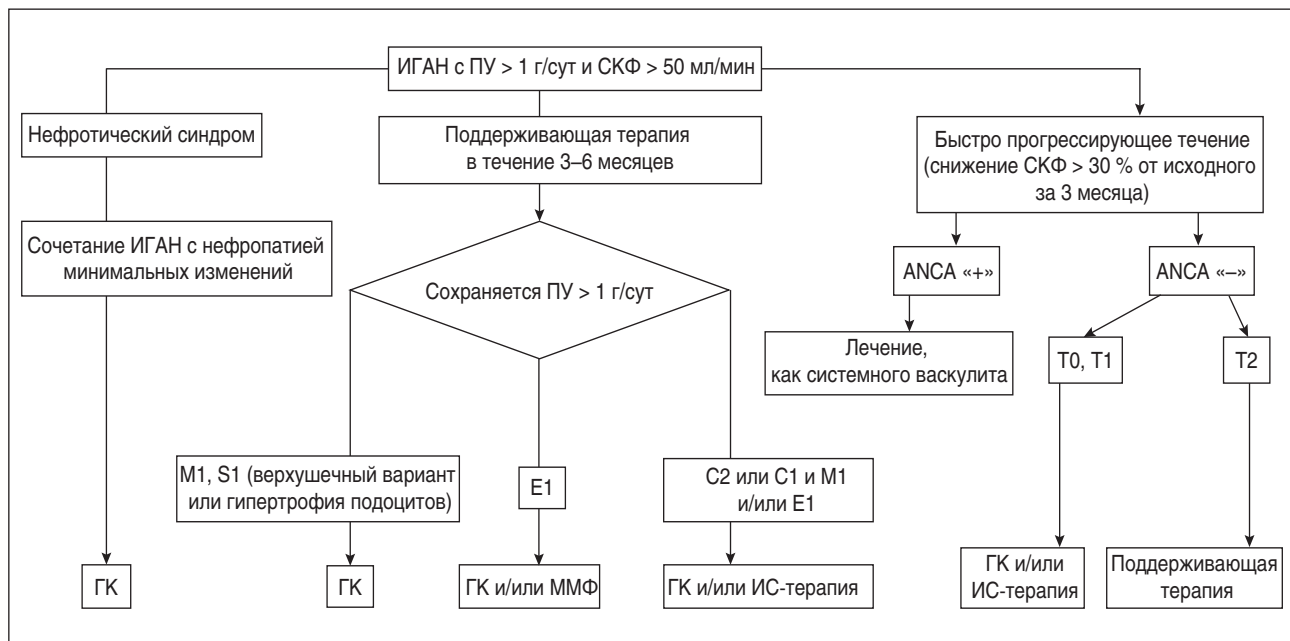


Рисунок 1. Алгоритм персонализированного подхода к лечению иммуноглобулин-А-нефропатии с учетом гистоморфологических признаков

Примечания: ПУ — протеинурия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; M1 — мезангиальная пролиферация; E1 — эндотелиальная пролиферация; S — сегментарный склероз; T — тубулярная атрофия; С — полулуния; ГК — глюкокортикоиды; ИС — иммуносупрессия; ММФ — микофенолат мофетил.

В то же время персонализированное лечение ИГАН должно рассматривать не только нормализацию клинико-лабораторных показателей и достижение минимальной скорости снижения СКФ, но и минимизацию риска развития побочных эффектов лекарственной терапии, особенно у пациентов со сниженной почечной функцией, которым планируется назначение различных групп иммунодепрессантов. В связи с этим воздействие на синтез аномального IgA уже на ранних стадиях ИГАН, до отложения патогенных иммунных комплексов в мезангиальных пространствах и развития тяжелых и необратимых почечных повреждений, является актуальной задачей современной нефрологии. Такой опыт был показан во 2-й фазе клинического исследования NEFIGAN при использовании новой формулы синтетического кортикостероида будесонида с направленным путем высвобождения препарата в илеоцекальной области и адресным взаимодействием с лимфоидной тканью пейеровых бляшек, что позволило снизить уровень ПУ и стабилизировать скорость снижения СКФ [4]. Данный терапевтический подход может быть перспективным, так как он действует локально на уровне иммунной системы слизистых оболочек и без выраженных системных побочных эффектов. Для подтверждения данной гипотезы требуется проведение крупного проспективного РКИ, которое будет учитывать клинико-гистопатологические особенности пациентов с ИГАН.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Cattran D.C., Feehally J., Terence Cook H. et al. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. 2012. 2 (Suppl. 2). P. 139-274.*
2. Rauen T., Eitner F., Fitzner C. et al. *STOP-IgAN investigators: intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. N. Engl. J. Med. 2015. 373(23). P. 2225-2236.*
3. Lv J., Zhang H., Wong M.G. et al. *Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. JAMA. 2017. 318(5). P. 432-442.*
4. Fellström B.C., Barratt J., Cook H. et al. *Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet. 2017. 389(10084). P. 2117-2127.*
5. Roberts I.S., Cook H.T., Troyanov S. et al. *The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int. 2009. 76(5). P. 546-556.*
6. Tesar V., Troyanov S., Bellur S. et al. *Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study. J. Am. Soc. Nephrol. 2015. 26(9). P. 2248-2258.*
7. Yoshikawa N., Honda M., Iijima K. et al. *Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006. 1(3). P. 511-517.*
8. Kamei K., Nakanishi K., Ito S. et al. *Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011. 6. P. 1301-1307.*
9. Soares M.F., Roberts I.S. *IgA nephropathy: an update. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2017. 26(3). P. 165-171.*
10. Hou J.H., Le W.B., Chen N. et al. *Mycophenolatemofetil combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: a randomized controlled trial. Am. J. Kidney Dis. 2017. 69. P. 788-795.*
11. Coppo R., Troyanov S., Bellur S. et al. *Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Kidney Int. 2014. 86(4). P. 828-836.*
12. Bellur S.S., Lepeyre F., Vorobyeva O. et al. *Evidence from the Oxford classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. Kidney Int. 2017. 91. P. 235-243.*
13. Coppo R., D'Arrigo G., Tripepi G. et al. *Is there long-term value of pathology scoring in IgA nephropathy? A VALIGA update. Nephrol. Dial. Transplant. 2018. Online ahead of print.*
14. D'Amico G., Napodano P., Ferrario F. et al. *Idiopathic IgA nephropathy with segmental necrotizing lesions of the capillary wall. Kidney Int. 2001 Feb. 59(2). P. 682-692.*
15. Haas M., Verhave J.C., Liu Z.H. et al. *A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. 2017. 28(2). P. 691-701.*
16. Trimarchi H., Barratt J., Cattran D.C. et al. *Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. Kidney Int. 2017. 91(5). P. 1014-1021.*
17. Shen X.H., Liang S.S., Chen H.M. et al. *Reversal of active glomerular lesions after immunosuppressive therapy in patients with IgA nephropathy: a repeat biopsy based observation. J. Nephrol. 2015. 28(4). P. 441-449.*
18. Hou J.H., Le W.B., Chen N. et al. *Mycophenolatemofetil combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: a randomized controlled trial. Am. J. Kidney Dis. 2017. 69(6). P. 788-795.*
19. Kim S.M., Moon K.C., Oh K.H. et al. *Clinicopathologic characteristics of IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome. J. Korean Med. Sci. 2009. 24 (Suppl.). P. 44-49.*
20. Lai K.N., Lai F.M., Chan K.W. et al. *An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. Am. J. Clin. Pathol. 1986. 86(6). P. 716-723.*

Получено/Received 21.01.2020

Рецензировано/Revised 04.02.2020

Принято в печать/Accepted 10.02.2020 ■

Information about author

K.S. Komissarov, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of nephrology, renal replacement therapy and kidney transplantation, State Institution "Minsk scientific practical center of surgery, transplantation and hematology", Minsk, Belarus; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2648-0642>.

Комісаров К.С.

ДУ «Мінський науково-практичний центр хірургії, трансплантології та гематології», м. Мінськ, Республіка Білорусь

Перспективи персоналізованого лікування імуноглобулін-А-нефропатії

Резюме. Пошук персоналізованого лікування для пацієнта з імуноглобулін-А-нефропатією (ІГАН) привертає увагу нефрологів у всьому світі. Відповідно до Ініціативи щодо поліпшення глобальних результатів захворювань нирок (KDIGO) персистуюча протеїнурія > 1 г/добу протягом 3–6 місяців, незважаючи на проведену підтримуючу терапію, може бути розглянута як показання для призначення кортикостероїдів/імуносупресантів у пацієнтів з ІГАН. Оксфордська класифікація і подальші дослідження виявили цінність патологічних факторів ризику в прогресуванні хвороби незалежно від рівня протеїнурії, кров'яного тиску і швидкості клубочкової

фільтрації в момент виконання ниркової біопсії. У той же час з'явилися нові дослідження, що сприяли кращому розумінню патогенетичних механізмів ушкодження ниркової тканини при ІГАН. Цей огляд пропонує можливість використання лікування, заснованого на патологічних змінах у кожного конкретного пацієнта з ІГАН, з огляду на патогенетичні механізми, що переважають у момент виконання ниркової біопсії.

Ключові слова: імуноглобулін-А-нефропатія; лікування; Оксфордська класифікація; фактори ризику; імуносупресія; огляд

K.S. Komissarov

State Institution "Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology", Minsk, Belarus

Perspective of personalized treatment of immunoglobulin A-nephropathy

Abstract. The search of personalized treatment for a subject with immunoglobulin A-nephropathy (IgAN) attracts attention of nephrologists all over the world. According to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines, persistent proteinuria > 1 g/day for 3–6 months despite optimized supportive care is considered as indication to corticosteroid/immunosuppressive treatment in IgAN patients. The Oxford classification study and subsequent investigations have revealed the value of pathologic risk factors in disease progression regardless of proteinuria, blood

pressure level and glomerular filtration rate at renal biopsy. Meanwhile, new studies have provided an improved understanding of the pathogenetic mechanisms leading to kidney tissue damage in IgAN. This review provides the possibility of using treatment based on pathological changes in the individual patient with IgAN, taking into consideration the pathogenetic mechanisms prevailing at the time of renal biopsy.

Keywords: immunoglobulin A-nephropathy; treatment; Oxford classification; risk factors; immunosuppression; review

Іванов Д.Д.¹, Іванова М.Д.²¹НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології та НЗТ, м. Київ, Україна²Universita di Milano-Bicocca, Milan, Italy

Водне навантаження: огляд трьох РКД

Резюме. У статті розглянуті поняття примусової гідратації і надмірної примусової гідратації. Автори акцентують увагу на тому, що примусова надмірна гідратація має доказову базу в покращенні якості життя в зневоднених осіб. При нормоволемії доказових даних про підвищення якості і подовження тривалості життя при застосуванні примусової надмірної гідратації немає. Окремо розглянуто питання примусової гідратації при хронічній хворобі нирок (ХХН). Проаналізовані три рандомізовані клінічні дослідження, в яких пацієнти з ХХН 1–5-ї стадій отримували примусову гідратацію. Результати досліджень свідчать про можливу ефективність примусової гідратації при ХХН 1-ї та 2-ї стадій, що відмічається в пацієнтів із нормальним або підвищеним функціональним нирковим резервом. При ХХН 3-ї стадії примусова гідратація не показала переваг, а при ХХН 4-ї та 5-ї стадій примусова гідратація призводила до більшої втрати функції нирок. Узагальнюючи наведені дані, автори дійшли висновку, що здоровим особам, імовірно, доцільно вживати ту кількість рідини, що забезпечує фізіологічний діурез 1,2–1,8 л і нормоосмолярність сечі. Примусова гідратація нерідко є надмірною. Примусова надмірна гідратація, можливо, не сприяє здоровому образу життя. Примусова гідратація стає примусовою надмірною гідратацією при зниженні функції нирок. Імовірно, переваги примусової гідратації втрачаються при ХХН із прогресуванням втрати функції нирок. Ефект примусової гідратації протягом 12 місяців може бути позитивним при ХХН 1-ї та 2-ї стадій із нормальним функціональним нирковим резервом. Примусова гідратація, імовірно, недоцільна при ХХН 3–5-ї стадії.

Ключові слова: гідратація; надмірна гідратація; примусова надмірна гідратація; хронічна хвороба нирок і гідратація; функціональний нирковий резерв

Проблема примусової надмірної гідратації (ПНГ) розглядається сьогодні як один з елементів здорового способу життя. ПНГ популяризована формулою кількості води щодо вживання людиною: маса тіла $\times 30 \times 1,5$. Наприклад, при масі тіла 60 кг: $60 \times 30 \times 1,5 = 2700$ мл. Проте Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) рекомендує щоденне споживання води 1,6 літра для жінок або 2,0 літра для чоловіків та 2000 мл (вода та рідина) для жінок і 2500 мл (вода та рідина) для чоловіків, які живуть у помірному кліматі і в яких нормальна фізична активність [1]. Таким чином, існує певний конфлікт між поняттями примусової надмірної гідратації і надмірної гідратації.

Міжнародна асоціація нефрологів започаткувала разом із Danone ініціативу з гідратації — ISN Hydration For Kidney Health Research [2]. Протягом 10 років на-

ука про гідратацію активно використовується для формулювання рекомендацій питного режиму [3]. Hydration for health подала декілька публікацій із теми гідратації. Khan et al. вперше показали, що збільшення споживання води до 2,5 л/добу протягом чотирьох днів значно покращує когнітивну гнучкість порівняно з низьким споживанням води (0,5 л/добу) у дітей [4]. EFSA рекомендує жінкам, які годують, збільшити кількість води приблизно на 700 мл/день, що означає адекватне споживання 2700 мл/день (з їжі та пиття) або приблизно 2200 мл/день із рідини [5]. Калькулятор розрахунку гідратації від Hydration for health поданий тут: <https://www.hydrationsforhealth.com/en/hydration-tools/hydration-calculator/>. Майже вся інформація цієї організації спрямована на примусову гідратацію. Але важливим є розуміння споживання води і споживання

рідини (вода + рідина), де великі об'єми вживання стосуються саме до води і харчової рідини.

Зрештою, надмірна гідратація не має остаточних даних щодо терміну її дотримання, ефективності в збільшенні тривалості або підвищенні якості життя. Безумовно, гідратація корисна при дефіциті рідини, що, наприклад, нерідко важлива для літніх осіб і спортсменів. Надмірна гідратація ефективна при рецидивуючих циститах у пременопаузі, але в жінок, які випивають невелику кількість рідини [6]. Збільшення вживання води на 2 л (насправді на 1,3 л) зменшує ризик кристалізації в сечі [7]. Добре відома рекомендація про профілактичну надмірну гідратацію для осіб із сечокам'яною хворобою, для її профілактики рекомендується гідратація з метою отримання не менше 2 л сечі [8]. Ключовим є не збільшення вживання рідини (води) на певний об'єм, а отримання заданої кількості сечі. На нашу думку, коректні рекомендації полягають у вживанні здоровими тієї кількості рідини, що забезпечує фізіологічний діурез (1,2–1,8 л). При цьому професійний підхід наголошує на нормоосмолярності сечі. Якщо, наприклад, сеча гіперосмолярна, її кількість є недостатньою.

Особи з хронічною хворобою нирок (ХХН) є особливою групою в аспекті надмірної примусової гідратації. Водовидільна функція нирок прогресивно зменшується з посиленням ХХН. Тому поширена рекомендація НППГ, ймовірно, повинна бути скоригована щодо стадії ХХН.

На сьогодні ми маємо три рандомізовані клінічні дослідження щодо надмірної примусової гідратації в пацієнтів із ХХН: The CKD WIT — Chronic Kidney Disease Water Intake Trial [9], The ECIWIC — Early Coaching to Increase Water Intake in CKD [10] та HYD45 — Hydration in CKD 4–5 stages, які охоплюють всі 5 стадій ХХН (рис. 1).

Перспективне багатоцентрове рандомізоване в 4 паралельних групах дослідження Early Coaching to Increase Water Intake in CKD (ECIWIC) [10] було про-

ведене в осіб із ХХН 1-ї та 2-ї стадій, які отримували/не отримували примусову гідратацію без обмеження вживання натрію хлориду протягом 12 місяців. Гідратація передбачала досягнення діурезу 1,7–2 л. Первинною контрольною точкою була зміна розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), вторинними — співвідношення альбуміну/креатиніну сечі (САК) і якість життя за опитувальником (1–10, 10 — найвищий бал якості життя).

У групах примусової гідратації не було отримано статистично вірогідних змін у рШКФ при ХХН 1-ї стадії (95 мл/хв/1,73 м² до гідратації і 96 мл/хв/1,73 м² через рік) та при ХХН 2-ї стадії (78 мл/хв/1,73 м² і 78 мл/хв/1,73 м² до та після гідратації відповідно). У групах без водного навантаження рШКФ відповідно становила при ХХН 1-ї стадії 96 і 93 мл/хв/1,73 м², при ХХН 2-ї стадії — 76 і 73 мл/хв/1,73 м² (статистично невірогідне зниження: $t = 0,6$, $p = 0,29$, $P \leq 0,05$). Примусова гідратація супроводжувалась статистично невірогідною, проте дещо вищою якістю життя.

Автори спробували пояснити причину таких змін. Виявилось, що пацієнти, які мали високий функціональний нирковий резерв (ФНР) (понад 50 %), через рік підвищили рШКФ на 1,5 мл. Навпаки, особи з низьким резервом мали зниження рШКФ на 1,1 мл/хв при примусовій гідратації. САК також мало пряму кореляцію з високим функціональним нирковим резервом.

Рандомізоване у двох паралельних групах клінічне дослідження CKD WIT (Chronic Kidney Disease Water Intake Trial) було проведене в пацієнтів із ХХН 3-ї стадії у двох групах протягом 12 місяців. Ті, хто отримували примусову гідратацію, мали на 0,6 л діурез більший. Середня зміна рШКФ становила $-2,2$ мл/хв/1,73 м² у групі гідратації і $-1,9$ мл/хв/1,73 м² у контрольній групі (скоригована різниця між групами $-0,3$ мл/хв/1,73 м² (95% ДІ від $-1,8$ до $1,2$; $p = 0,74$)).

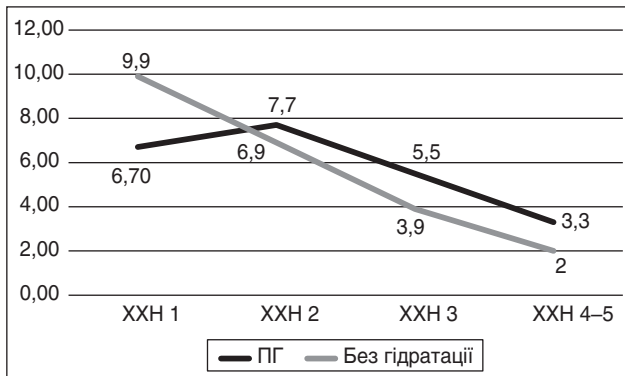
Рандомізоване проспективне дослідження HYD45 у двох паралельних групах (Hydration in CKD 4–5 stages)

Надмірна примусова гідратація	
ХХН 1–2	Ivanova M.D., Gozhenko A.I., Crestanello T., Ivanov D.D. ECIWIC: Coaching to increase water intake in CKD: when is it beneficial? N = 124
ХХН 3	Clark W.F., Sontrop J.M., Huang S.H., Gallo K., Moist L., House A.A., Weir M.A., Garg A.X. CKD WIT: Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial N = 631
ХХН 4–5	Ivanov D.D. HYD 45: Hydration in CKD 4–5 stages N = 40

Рисунок 1. Клінічні дослідження з ПНГ при ХХН

Таблиця 1. Динаміка рШКФ (мл/хв/м²) протягом року з гідратацією та без неї

Втручання/стадія ХХН	ХХН 1-ї стадії	ХХН 2-ї стадії	ХХН 3-ї стадії, n = 590	ХХН 4-ї, 5-ї стадії
З примусовою гідратацією	+1 (n = 31)	0 (n = 31)	-2,2	-3,3 (n = 20)
Без примусової гідратації	-3 (n = 31)	-3 (n = 31)	-1,9	-2 (n = 20)

Рисунок 2. Динаміка рШКФ (мл/хв/м²) протягом року з гідратацією та без неї

мало на меті оцінку рШКФ при примусовій гідратації з досягненням більшого діурезу мінімально на 400 мл у 10 пацієнтів із ХХН 4-ї та 5-ї стадій та по 10 пацієнтів із ХХН 4-ї та 5-ї стадій без примусової гідратації. Заявлена тривалість становила 12 місяців, дослідження було припинене через 6 місяців з огляду на більш виражене зниження рШКФ у групі гідратації, а саме 3,3 мл проти 2 мл без гідратації (дані не опубліковані).

Порівняння отриманих результатів у наведених дослідженнях подане в табл. 1 та на рис. 2.

Статистичної значущості між втратою функції нирок при примусовій гідратації і без неї загалом немає ($p = 0,367$, парний t -критерій Стьюдента дорівнює $-1,059$). Проте сумарна втрата функції нирок за даними рШКФ без гідратації дещо вища. Аналіз отриманих даних свідчить, що примусова гідратація ефективна лише при ХХН 1-ї стадії та в осіб із збереженим функціональним нирковим резервом. При ХХН 2-ї стадії примусова гідратація суттєво не впливає на рШКФ, тоді як особи без гідратації втрачають клубочкову функцію (-3 мл/хв). При зниженні функції нирок примусова гідратація прискорює втрату функції нирок за показником рШКФ у діапазоні ХХН 3–5 із темпом $-5,3$ мл/хв проти $-3,9$ мл/хв без гідратації. Наявність високого ФНР [11], очевидно, дозволяє проявити позитивні сторони примусової гідратації.

Таким чином, при ХХН 1-ї стадії примусова гідратація призводить до збереження ниркової функції за даними рШКФ на 1 мл/хв/м² на рік. При ХХН 2-ї стадії режим гідратації CIWI запобігає фізіологічній та патологічній втраті функції нирок, ФНР вищий від 50 % сприяє відновленню рШКФ навіть при ХХН 1-ї та 2-ї стадій. Дослідження ЕСІWIC демонструє користь примусової гідратації насамперед у пацієнтів із збереженим ФНР при ХХН 1-ї та 2-ї стадій. Дослідження СКД

WIT свідчить про нейтральний ефект із тенденцією до негативного примусової гідратації при ХХН. Дослідження НУД 45 демонструє негативний ефект примусової гідратації при ХХН 4-ї та 5-ї стадій.

Висновки

1. Коректні рекомендації полягають у вживанні тієї кількості рідини, що забезпечує фізіологічний діурез 1,2–1,8 і нормоосмолярність сечі.
2. Примусова гідратація нерідко є надмірною та не сприяє здоровому способу життя.
3. Примусова гідратація стає примусовою надмірною гідратацією при зниженні функції нирок. Імовірно, переваги примусової гідратації втрачаються при ХХН із прогресуванням втрати функції нирок.
4. Ефект примусової гідратації протягом 12 місяців може бути позитивним при ХХН 1-ї та 2-ї стадій із великим ФНР.
5. Примусова гідратація, імовірно, недоцільна при ХХН 3–5-ї стадії.

Конфлікт інтересів. Іванова М.Д. представляла дослідження ЕСІWIK у 2019 р. у Франції на конференції Н4Н.

Список літератури

1. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary reference values for water. *EFSA Journal*. 2010. 8(3). P. 1459. doi:10.2903/j.efsa.2010.1459. Available online: www.efsa.europa.eu. <https://www.efbw.org/index.php?id=47>
2. <https://www.theisn.org/research/h4kh#isn-h4kh-objectives>
3. <https://www.hydratationforhealth.com/en/>
4. Naiman A. Khan, Daniel R. Westfall, Alicia R. Jones, Macie A. Sinn et al. A 4-d Water Intake Intervention Increases Hydration and Cognitive Flexibility among Preadolescent Children *The Journal of Nutrition*. December 2019. Vol. 149, Is. 12. P. 2255-2264. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz206>.
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary reference values for water. *EFSA Journal*. 2010. 8. P. 1459-1507. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1459. Available online: www.efsa.europa.eu.
6. Thomas M. Hooton, Mariacristina Vecchio, Alison Iroz, Allvan Tack, Quentin Dornic, Isabelle Seksek, Yair Lotan. Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections. *A Randomized Clinical Trial JAMA Intern. Med.* 2018. 178(11). P. 1509-1515. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4204.
7. de La Guéronnière V., Le Bellego L., Jimenez I. et al. Increasing water intake by 2 liters reduces crystallization risk indexes in healthy subjects. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2011 Mar. 83(1). P. 43-50.

8. Türk C., Knoll T., Petrik A., Sarica K., Straub M., Seitz C. *Guidelines on Urolithiasis, European Association of Urology, 2011.*

9. Clark W.F., Sontrop J.M., Huang S.H. et al. *Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 May 8. 319(18). P. 1870-1879. doi: 10.1001/jama.2018.4930. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801012.*

10. Ivanova M.D., Gozhenko A.I., Creastanello T., Ivanov D.D. *Coaching to increase water intake in CKD: when is it beneficial? In print.*

11. Ivanov D., Savytska L., Kulachek V. *The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1-3. Archives of the Balkan Medical Union Balkan Medical Union Sept 2019. Vol. 54. № 3. P. 11-17. doi: 10.31688.ABMU.2019.54.3.06*

Отримано/Received 09.01.2020

Рецензовано/Revised 27.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 31.01.2020 ■

Information about authors

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

Mariia Ivanova, PhD researcher, Università di Milano-Bicocca, Milan, Italy; ORCID iD: orcid.org/0000-0002-7636-1000

Иванов Д.Д., Иванова М.Д.

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

²Università di Milano-Bicocca, Milan, Italy

Гидратация: обзор трех РКИ

Резюме. В статье рассмотрены понятия принудительной гидратации и чрезмерной принудительной гидратации. Авторы акцентируют внимание на том, что принудительная чрезмерная гидратация имеет доказательную базу в улучшении качества жизни у обезвоженных людей. При нормоволемии доказательных данных о повышении качества и продолжительности жизни при использовании принудительной чрезмерной гидратации нет. Отдельно рассмотрен вопрос принудительной гидратации при хронической болезни почек (ХБП). Проанализированы три рандомизированных клинических исследования, в которых пациенты с ХБП 1–5-й стадии получали принудительную гидратацию. Результаты исследований свидетельствуют о возможной эффективности принудительной гидратации при ХБП 1-й и 2-й стадий, которая отмечается у пациентов с нормальным или повышенным функциональным почечным резервом. При ХБП 3-й стадии принудительная гидратация не показала преимуществ, а при ХБП 4-й и 5-й стадий принудительная гидратация приводила к большей потере функ-

ции почек. Обобщая приведенные данные, авторы пришли к выводу, что здоровым людям, вероятно, целесообразно употреблять то количество жидкости, которое обеспечивает физиологический диурез 1,2–1,8 л и осмолярность мочи. Принудительная гидратация нередко является чрезмерной. Принудительная чрезмерная гидратация, возможно, не способствует здоровому образу жизни. Принудительная гидратация становится принудительной чрезмерной гидратацией по мере снижения функции почек. Вероятно, преимущества принудительной гидратации теряются при ХБП с прогрессированием утраты функции почек. Эффект принудительной гидратации в течение 12 месяцев может быть положительным при ХБП 1-й и 2-й стадий с нормальным функциональным почечным резервом. Принудительная гидратация, вероятно, нецелесообразна при ХБП 3–5-й стадии.

Ключевые слова: гидратация; чрезмерная гидратация; принудительная чрезмерная гидратация; хроническая болезнь почек и гидратация; функциональный почечный резерв

Dmytro Ivanov, Mariia Ivanova

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

²Università di Milano-Bicocca, Milan, Italy

Hydration: the review of 3 trials

Abstract. The concepts of forced hydration and excessive forced hydration are discussed in the article. The authors emphasize that excessive forced hydration has an evidence base in improving the quality of life for dehydrated people. In case of normovolemia, there is no evidence of quality improvement and prolongation of life when excessive forced hydration is used. The issue of forced hydration in chronic kidney disease (CKD) is considered separately. Three randomized clinical trials were analyzed in which patients with CKD stage 1–2, 3 and 4–5 received forced hydration. The results of studies indicate the possible efficacy of forced hydration in stage 1–2 CKD in patients with normal or increased renal functional reserve. In stage 3 CKD, forced hydration showed no benefits, and in stage 4–5 CKD, it resulted in greater renal function loss. Summarizing these data,

the authors concluded that it is probably appropriate for healthy people to consume the amount of fluid that provides physiological diuresis of 1.2–1.8 L and normal urine osmolarity. Forced hydration is often excessive, excessive forced hydration may not promote a healthy lifestyle. Forced hydration becomes excessive forced hydration as kidney function decreases. Possibly, the benefits of forced hydration are lost in CKD with progression of renal function loss. The effect of forced hydration for 12 months may be positive in stage 1 CKD and stage 2 CKD with normal renal functional reserve. Forced hydration is probably inexpedient in chronic stages 3–5.

Keywords: hydration; excessive hydration; excessive forced hydration; chronic kidney disease and hydration; renal functional reserve

Dmytro Ivanov, Mariia Ivanova

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²Universita di Milano-Bicocca, Milan, Italy

Hydration: the review of 3 trials

Abstract. *The concepts of forced hydration and excessive forced hydration are discussed in the article. The authors emphasize that excessive forced hydration has a proven track record in improving the quality of life for dehydrated people. In case of normovolemia, there is no evidence of quality improvement and prolongation of life when excessive forced hydration is used. The issue of forced hydration in chronic kidney disease (CKD) is considered separately. Three randomized clinical trials were analyzed in which patients with CKD stage 1–2, 3 and 4–5 received forced hydration. The results of studies indicate the possible efficacy of forced hydration in stage 1–2 CKD in patients with normal or increased renal functional reserve. In stage 3 CKD, forced hydration showed no benefits, and in stage 4–5 CKD, it resulted in greater renal function loss. Summarizing these data, the authors concluded that it is probably appropriate for healthy people to consume the amount of fluid that provides physiological diuresis of 1.2–1.8 L and normal urine osmolarity. Forced hydration is often excessive, excessive forced hydration may not promote a healthy lifestyle. Forced hydration becomes excessive forced hydration as kidney function decreases. Possibly, the benefits of forced hydration are lost in CKD with progression of renal function loss. The effect of forced hydration for 12 months may be positive in stage 1 CKD and stage 2 CKD with normal renal functional reserve. Forced hydration is probably inexpedient in chronic stages 3–5.*

Keywords: *hydration; excessive hydration; excessive forced hydration; chronic kidney disease and hydration; renal functional reserve*

Nowadays, the issue of coaching to increase water intake (CIWI) is regarded as one of the elements of healthy lifestyle. Coaching to increase water intake was promoted by the formula of water amount for human intake: body weight $\times 30 \times 1.5$. For example, in a body weight of 60 kg: $60 \times 30 \times 1.5 = 2.700$ mL. However, European Food Safety Authority (EFSA) recommends daily water intake of 1.6 L for women or 2.0 L for men and 2.000 mL (water and liquid) for women and 2.500 mL (water and liquid) for men living in a temperate climate and having normal physical activity [1]. Therefore, a certain controversy exists between coaching to increase water intake and excessive water intake.

International Society of Nephrology together with Dannon has started the hydration initiative — ISN Hydration For Kidney Health Research [2]. For 10 years, hydration science has been actively used to make recommendations for water intake schedule [3]. Hydration For Health has provided several publications on hydration. Khan et al. were

the first to show that increased water intake up to 2.5 L/day during 4 days significantly improves cognitive flexibility compared with low water intake (0.5 L/day) in children [4]. EFSA recommends that breastfeeding women should increase the amount of water for about 700 mL/day, i.e. appropriate intake is 2.700 mL/day (with food and drinks) or about 2.200 mL/day with drinks [5]. Hydration Calculator developed by Hydration for Health is available at <https://www.hydrationsforhealth.com/en/hydration-tools/hydration-calculator/>. Almost all information of this entity is aimed at CIWI. However, it is important to distinguish water intake and liquid intake (water + liquid); high intake volumes refer directly to water and liquid from food.

Finally, excessive hydration has no definitive data in terms of its compliance, efficacy for increased life expectancy or improved quality of life. Certainly, hydration is beneficial in case of liquid deficiency that is commonly important for elderly people and athletes. Excessive hydration

is effective for recurrent cystitis in premenopausal women, who drink a low amount of liquid [6]. An increase in water intake by 2 L (actually by 1.3 L) decreases the risk of crystallization in urine [7]. This is a well-known recommendation about preventive excessive hydration in people with urolithiasis; hydration for at least 2 L of diuresis is recommended for its prevention [8]. The key element is not an increase in liquid (water) intake by a certain volume, but obtaining the specified amount of urine. We believe that proper recommendations involve intake of the amount of liquid by healthy people that provides physiological diuresis of 1.2–1.8 L. At the same time, skilled approach outlines normal urine osmolarity. For example, if the urine is hyperosmolar, its amount is insufficient.

People with chronic kidney disease (CKD) is a specific population in terms of CIWI. Water excretory function of kidneys progressively decreases with the progression of CKD. Thus, a widespread recommendation of CIWI should probably be adjusted to CKD stage.

Currently, three randomized clinical trials of CIWI in CKD patients were conducted: The CKD WIT — Chronic Kidney Disease Water Intake Trial [9], ECIWIC — Early Coaching to Increase Water Intake in CKD [10], and HYD45 — Hydration in CKD 4–5 stages covering all 5 stages of CKD (Fig. 1).

ECIWIC, a prospective, multicenter, randomized trial in 4 parallel groups [10], was conducted among people with CKD stage 1–2 with/without CIWI, without low sodium chloride diet for 12 months. Hydration meant achievement of diuresis of 1.7–2 L. The primary outcome was a change in estimated glomerular filtration rate (eGFR), and secondary outcomes — albumin/creatinine ratio (ACR) in urine and quality of life (QoL) questionnaire (1–10, where 10 is the highest score of the QoL).

No statistically significant changes were achieved for eGFR in CKD G1 (95 mL/min/1.73 m² pre-hydration and 96 mL/min/1.73 m² in a year) and in CKD G2 (78 and 78 mL/min/m², respectively) in CIWI groups. In the groups without water loading, eGFR for CKD G1 was 96

and 93 mL/min/m², for CKD G2 — 76 and 73 mL/min/m², respectively (statistically insignificant reduction: $t = 0.6$, $p = 0.29$, $P \leq 0.05$). CIWI was accompanied by statistically insignificant, however, somewhat better quality of life.

Authors have tried to explain the reason for such changes. It turned out that the patients with high renal function reserve (RFR) (over 50 %) showed an increase in eGFR by 1.5 mL/min/m² in a year. Alternatively, people with low reserve demonstrated a decrease in eGFR by 1.1 mL/min/m² with CIWI. ACR also directly correlated with high renal function reserve.

CKD WIT, a randomized, clinical, parallel-group trial, was conducted in patients with CKD G3 in two groups during 12 months. Those on forced hydration had diuresis higher by 0.6 L. Mean change in eGFR was –2.2 mL/min/1.73 m² in hydration group and –1.9 mL/min/1.73 m² in the control group (adjusted difference between the groups was –0.3 mL/min/1.73 m² (95% confidence interval –1.8 to 1.2; $p = 0.74$)).

HYD 45, a randomized, prospective, parallel-group trial, was aimed at evaluation of eGFR with achievement of higher diuresis, minimally by 400 mL, in 20 patients with CKD G4–5 with and without CIWI. Stated duration was 12 months, and the trial was terminated in 6 months due to a more pronounced drop in eGFR in CIWI group, namely: –3.3 vs. 2 mL in the group without CIWI (data on file).

Comparison of the obtained results in the mentioned trials is provided in Table 1.

There is no statistical significance between renal function loss in CIWI and without it ($p = 0.367$, Student's t -test is –1.059). However, the total loss of kidney function by eGFR without hydration is somewhat higher (negative trend). Analysis of the obtained data suggests that CIWI is effective only for CKD G1 and in people with preserved renal function reserve. In CKD G2, CIWI has no significant effect on eGFR, while people without CIWI have reduced glomerular filtration (–3 mL/min). With renal function worsening, CIWI accelerates impairment of re-

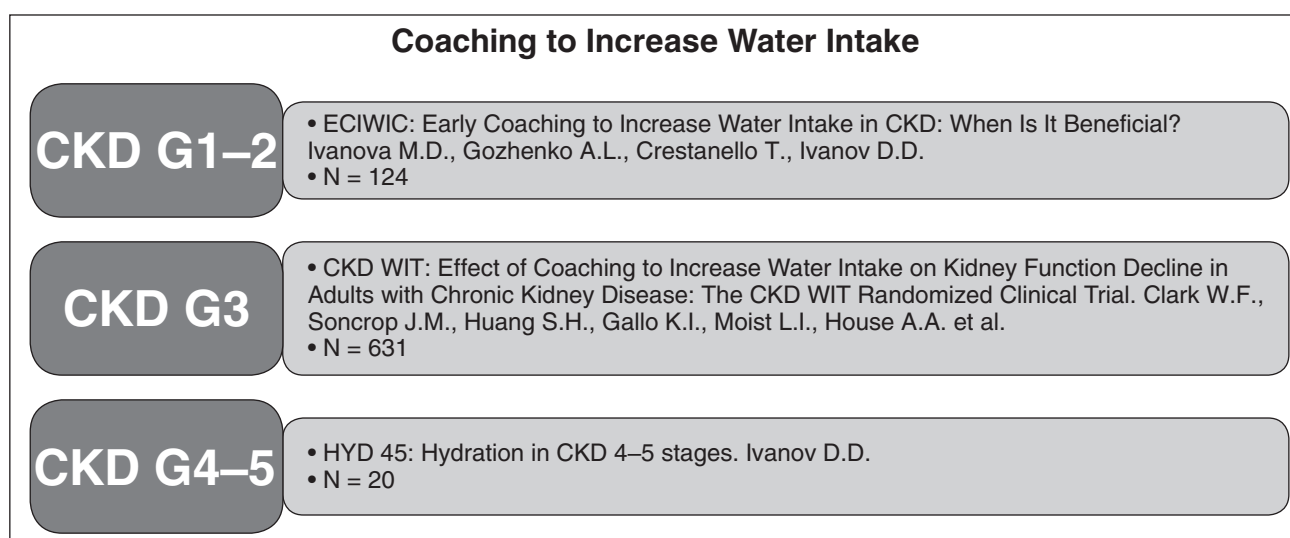
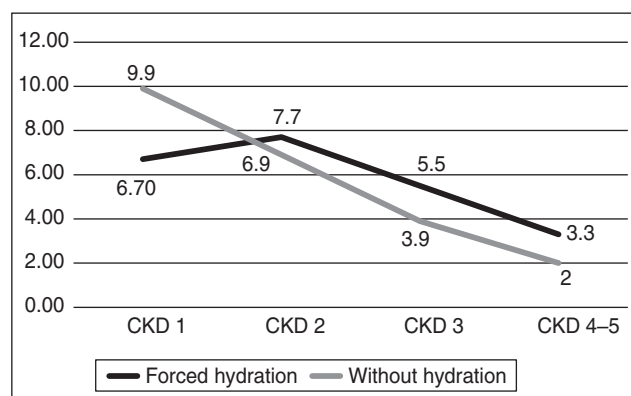


Figure 1. Clinical trial of CIWI in CKD

Table 1. Changes in eGFR in CKD G1–5 (mL/min/m²)

Intervention	CKD			
	G1	G2	G3	G4–5
With CIWI	+1	0	–2.2	–3.3
Without CIWI	–3	–3	–1.9	–2

Figure 2. Dynamics of eGFR (ml/min/m²) within a year with/without hydration

nal function by eGFR within the range of CKD G3–5 at the rate of –5.3 vs. –3.9 mL/min without CIWI. Probably, high RFR allows manifestations of beneficial effects of CIWI [11].

Therefore, with CKD G1, the CIWI leads to the preservation of the renal function with eGFR increase of 1 mL/min/m² per year. In CKD G2, CIWI prevents physiological and pathological loss of renal function, RFR above 50 % helps restore eGFR even in CKD G1–2. ECIWIC trial demonstrates benefit of CIWI primarily in patients with CKD 1–2 and preserved RFR. CKD WIT suggests neutral effect of CIWI with a tendency towards negative effect in CKD. HYD 45 demonstrates negative effect of CIWI in CKD G4–5.

Conclusions

1. Proper recommendations involve intake of the amount of liquid that provides physiological diuresis of 1.2–1.8 L and normal urine osmolarity.

2. CIWI is commonly excessive and does not contribute to a healthy lifestyle.

3. CIWI becomes excessive with the worsening of renal function. Benefits of CIWI are possibly lost in CKD with progressive worsening of renal function.

4. Positive effect of CIWI during 12 months may be positive in CKD G1 and CKD G2 with high RFR.

5. Probably, CIWI is inadvisable in CKD G3–5.

Conflicts of interests. M.D. Ivanova presented ECIWIK research in 2019 in France at the H4H conference.

References

1. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary reference values for water. *EFSA Journal*. 2010. 8(3). P. 1459. doi:10.2903/j.efsa.2010.1459. Available online: www.efsa.europa.eu. <https://www.efbw.org/index.php?id=47>
2. <https://www.theisn.org/research/h4kh#isn-h4kh-objectives>
3. <https://www.hydratationforhealth.com/en/>
4. Naiman A. Khan, Daniel R. Westfall, Alicia R. Jones, Macie A. Sinn et al. A 4-d Water Intake Intervention Increases Hydration and Cognitive Flexibility among Preadolescent Children *The Journal of Nutrition*. December 2019. Vol. 149, Is. 12. P. 2255–2264. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz206>.
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary reference values for water. *EFSA Journal*. 2010. 8. P. 1459–1507. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1459. Available online: www.efsa.europa.eu.
6. Thomas M. Hooton, Mariacristina Vecchio, Alison Iroz, Allvan Tack, Quentin Dornic, Isabelle Seksek, Yair Lotan. Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections. *A Randomized Clinical Trial JAMA Intern. Med.* 2018. 178(11). P. 1509–1515. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4204.
7. de La Guéronnière V., Le Bellego L., Jimenez I. et al. Increasing water intake by 2 liters reduces crystallization risk indexes in healthy subjects. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2011 Mar. 83(1). P. 43–50.
8. Türk C., Knoll T., Petrik A., Sarica K., Straub M., Seitz C. Guidelines on Urolithiasis, *European Association of Urology*, 2011.
9. Clark W.F., Sontrop J.M., Huang S.H. et al. Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 8. 319(18). P. 1870–1879. doi: 10.1001/jama.2018.4930. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801012>.
10. Ivanova M.D., Gozhenko A.I., Creastanello T., Ivanov D.D. Coaching to increase water intake in CKD: when is it beneficial? *In print*.
11. Ivanov D., Savytska L., Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1–3. *Archives of the Balkan Medical Union Balkan Medical Union Sept 2019*. Vol. 54. № 3. P. 11–17. doi: 10.31688.ABMU.2019.54.3.06

Received 09.01.2020

Revised 27.01.2020

Accepted 31.01.2020 ■

Information about authors

Dmytro 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: <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

Mariia Ivanova, PhD researcher, Università di Milano-Bicocca, Milan, Italy; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7636-1000>

Іванов Д.Д.¹, Іванова М.Д.²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології та НЗТ, м. Київ, Україна

²Universita di Milano-Bicocca, Milan, Italy

Водне навантаження: огляд трьох РҚД

Резюме. У статті розглянуті поняття примусової гідратації і надмірної примусової гідратації. Автори акцентують увагу на тому, що примусова надмірна гідратація має доказову базу в покращенні якості життя в зневоднених осіб. При нормоволемії доказових даних про підвищення якості і подовження тривалості життя при застосуванні примусової надмірної гідратації немає. Окремо розглянуто питання примусової гідратації при хронічній хворобі нирок (ХХН). Проаналізовані три рандомізовані клінічні дослідження, в яких пацієнти з ХХН 1–5-ї стадій отримували примусову гідратацію. Результати досліджень свідчать про можливу ефективність примусової гідратації при ХХН 1-ї та 2-ї стадій, що відмічається в пацієнтів із нормальним або підвищеним функціональним нирковим резервом. При ХХН 3-ї стадії примусова гідратація не показала переваг, а при ХХН 4-ї та 5-ї стадій примусова гідратація призводила до більшої втрати функції нирок. Уза-

гальнюючи наведені дані, автори дійшли висновку, що здоровим особам, імовірно, доцільно вживати ту кількість рідини, що забезпечує фізіологічний діурез 1,2–1,8 л і нормоосмолярність сечі. Примусова гідратація нерідко є надмірною. Примусова надмірна гідратація, можливо, не сприяє здоровому образу життя. Примусова гідратація стає примусовою надмірною гідратацією при зниженні функції нирок. Імовірно, переваги примусової гідратації втрачаються при ХХН із прогресуванням втрати функції нирок. Ефект примусової гідратації протягом 12 місяців може бути позитивним при ХХН 1-ї та 2-ї стадій із нормальним функціональним нирковим резервом. Примусова гідратація, імовірно, недоцільна при ХХН 3–5-ї стадії.

Ключові слова: гідратація; надмірна гідратація; примусова надмірна гідратація; хронічна хвороба нирок і гідратація; функціональний нирковий резерв

Іванов Д.Д., Іванова М.Д.

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

²Universita di Milano-Bicocca, Milan, Italy

Гидратация: обзор трех РКИ

Резюме. В статье рассмотрены понятия принудительной гидратации и чрезмерной принудительной гидратации. Авторы акцентируют внимание на том, что принудительная чрезмерная гидратация имеет доказательную базу в улучшении качества жизни у обезвоженных людей. При нормоволемии доказательных данных о повышении качества и продолжительности жизни при использовании принудительной чрезмерной гидратации нет. Отдельно рассмотрен вопрос принудительной гидратации при хронической болезни почек (ХБП). Проанализированы три рандомизированных клинических исследования, в которых пациенты с ХБП 1–5-й стадии получали принудительную гидратацию. Результаты исследований свидетельствуют о возможной эффективности принудительной гидратации при ХБП 1-й и 2-й стадий, которая отмечается у пациентов с нормальным или повышенным функциональным почечным резервом. При ХБП 3-й стадии принудительная гидратация не показала преимуществ, а при ХБП 4-й и 5-й стадий принудительная гидратация приводила к большей потере функ-

ции почек. Обобщая приведенные данные, авторы пришли к выводу, что здоровым людям, вероятно, целесообразно употреблять то количество жидкости, которое обеспечивает физиологический диурез 1,2–1,8 л и нормоосмолярность мочи. Принудительная гидратация нередко является чрезмерной. Принудительная чрезмерная гидратация, возможно, не способствует здоровому образу жизни. Принудительная гидратация становится принудительной чрезмерной гидратацией по мере снижения функции почек. Вероятно, преимущества принудительной гидратации теряются при ХБП с прогрессирующим утраты функции почек. Эффект принудительной гидратации в течение 12 месяцев может быть положительным при ХБП 1-й и 2-й стадий с нормальным функциональным почечным резервом. Принудительная гидратация, вероятно, нецелесообразна при ХБП 3–5-й стадии.

Ключевые слова: гидратация; чрезмерная гидратация; принудительная чрезмерная гидратация; хроническая болезнь почек и гидратация; функциональный почечный резерв

Матіящук І.Г., Амосова К.М., Яременко О.Б., Захарова В.І., Коляденко Д.І.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Порушення вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на системний червоний вовчак: асоціація з ураженням нирок, маркерами запалення та аутоантитілами

Резюме. Актуальність. Провідною причиною смертності у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) є серцево-судинні захворювання внаслідок раннього атеросклерозу. Одним із маркерів субклінічного атеросклерозу вважається порушення функції ендотелію. **Мета роботи:** оцінити вазорегулюючу функцію ендотелію у хворих на СЧВ та її зв'язок із клініко-лабораторними особливостями СЧВ. **Матеріали та методи.** Проведено визначення ендотелійзалежної (ЕЗВД) й ендотелійнезалежної вазодилатації (ЕНВД) плечової артерії в 100 хворих на СЧВ. **Результати.** ЕЗВД у хворих на СЧВ була знижена в середньому на 31,5 % порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$). Середні величини ЕНВД у групі хворих на СЧВ ($20,03 \pm 0,80\%$) і в групі здорових осіб ($21,4 \pm 0,7\%$) вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$). Наявність люпус-нефриту асоціювалась зі значним погіршенням ЕЗВД (на 42,5 % порівняно з контролем та на 25,8 % порівняно з альтернативною групою, $p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно). Середні значення ЕЗВД у хворих із підвищеним рівнем С-реактивного білка (СРБ) були знижені на 35,1 % порівняно з контролем ($p < 0,001$), а у хворих із нормальним рівнем СРБ — на 25,9 % ($p < 0,001$; різниця між підгрупами невірогідна). Значущої кореляційної залежності між величинами СРБ і ЕЗВД виявлено не було ($r = 0,10$, $p > 0,05$). У хворих, позитивних за антинуклеарним фактором (АНФ) й антитілами до нативної ДНК (АТ-нДНК), значення ЕЗВД були відповідно на 32,0 і 35,2 % нижчими, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Водночас у негативних за АНФ і АТ-нДНК хворих різниця з контролем була невірогідною ($p > 0,05$). Згідно з результатами множинного лінійного регресійного аналізу незалежними детермінантами ЕЗВД були вік хворого ($p < 0,001$), наявність нефриту (незалежно від його форми) ($p = 0,001$), поліартриту ($p = 0,019$) і синдрому Рейно ($p = 0,045$). **Висновки.** Для хворих на СЧВ характерним є порушення вазорегулюючої функції ендотелію, особливо за наявності люпус-нефриту та підвищених титрів АНФ і АТ-нДНК. ЕЗВД не корелює з рівнем СРБ у хворих на СЧВ.

Ключові слова: системний червоний вовчак; ендотелій; ендотелійзалежна вазодилатація; нефрит; аутоантитіла

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) внаслідок раннього атеросклерозу є провідною причиною смертності у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), що не можна повністю пояснити традиційними факторами ризику ССЗ, прийомом глюкокортикоїдів (ГК) й активністю запального процесу. Жінки віком 35–44 роки, хворі на СЧВ, мають у 50 разів більший ризик ін-

фаркту міокарда порівняно зі здоровими жінками [1]. Ранній атеросклероз у 6 разів частіше спостерігається у хворих на СЧВ порівняно із загальною популяцією [2]. Однак клітинні і молекулярні механізми, що лежать в основі раннього атеросклерозу при СЧВ, досі не є повністю визначеними [3]. Маркером раннього атеросклерозу вважається ендотеліальна дисфункція (ЕД) — потенційно оборотна втрата нормальної судинної ре-

активності, що виникає через порушення кліренсу апоптичних клітин, активацію В- і Т-клітин, розвиток неконтрольованого цитокинового каскаду й оксидативного стресу [2, 4–7]. Результати недавнього метааналізу підтверджують, що хворі на СЧВ без ознак ССЗ мають порушення функції ендотелію, пов'язане з різними факторами ризику, зокрема з ураженням нирок, цукровим діабетом, підвищенням діастолічного артеріального тиску [8]. Системне запалення, антитіла до нативної ДНК (АТ-нДНК), рибонуклеопротеїну, ендотеліальних клітин, фосфоліпідів, циркулюючі імунні комплекси, активовані компоненти комплементу, дефіцит вітаміну D, дисліпідемія теж сприяють виникненню ЕД. Також доведено асоціацію ЕД зі змінами при капіляроскопії нігтьового ложа в пацієнтів із тривалістю СЧВ менше 5 років, низькою активністю захворювання і відсутністю синдрому Рейно та факторів ризику ССЗ [2].

Останнім часом особливу увагу приділяють значенню ураження нирок у виникненні ЕД [9, 10]. За даними А. Munteanu et al. (2013), у хворих із вовчаковим нефритом спостерігається більш виражена ЕД порівняно з пацієнтами без ураження нирок [11]. Оскільки гломерулярні ендотеліальні клітини безпосередньо взаємодіють з імунними клітинами крові та з подоцитами і мезангіальними клітинами клубочків нирок, вони можуть бути центральними внутрішньонирковими учасниками запальних процесів [11]. Р. Dimou et al. виявили, що в умовах запального середовища *in vitro*, створеного наявністю ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-13 та ІФН- γ , людські гломерулярні ендотеліоцити починають продукувати прозапальні цитокіни, хемокіни, фактори росту та молекули адгезії, які можуть сприяти інфільтрації імунними клітинами клубочків і прогресуванню ураження нирок [12].

З метою стратифікації ризику виникнення і прогресування ССЗ у хворих на СЧВ залишаються актуальними пошук й уточнення факторів, що потенційно можуть впливати на стан ендотеліозалежної вазорегуляції.

Мета роботи: оцінити вазорегулюючу функцію ендотелію у хворих на СЧВ та її зв'язок із клініко-лабораторними особливостями СЧВ.

Матеріали та методи

Були обстежені 100 хворих із діагнозом СЧВ відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів (1997) [13]. Критеріями включення були I і II ступені активності СЧВ за критеріями класифікації Асоціації ревматологів України (2004) [14], тривалість прийому ГК не менше 1 року. Критеріями невключення були III ступінь активності СЧВ, швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хвилину, фракція викиду лівого шлуночка < 45 %, підвищення рівнів аланінової й аспарагінової амінотрансфераз більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми, гіпотиреоз, міопатія.

Серед обстежених пацієнтів були 90 жінок (90,0 %) та 10 чоловіків (10,0 %). Вік хворих становив $40,9 \pm 1,4$ року, тривалість захворювання — $9,9 \pm 0,9$ року. Вік хворих на початку захворювання становив $30,6 \pm 1,3$ року.

Усі хворі отримували перорально ГК протягом $7,6 \pm 0,8$ року. Середня добова доза ГК за преднізолоном на час обстеження становила $11,3 \pm 0,5$ мг. Протягом захворювання в лікуванні 18 пацієнтів (18 %) застосовували пульс-терапію метилпреднізолоном за стандартною схемою, 22 пацієнти (22 %) протягом захворювання приймали цитостатичні імуносупресанти (циклофосфамід — 20 %, азатиоприн — 2 %), 14 пацієнтів (14 %) — амінохінолінові препарати, в усіх випадках — довше 1 року. У дослідженні брали участь хворі переважно з хронічним перебігом, I ступенем активності СЧВ (79 %). Для кількісної оцінки активності СЧВ підраховували індекс активності хвороби — SLEDAI. Середня величина SLEDAI становила $11,77 \pm 0,64$. Проведено оцінку залучення різних органів і систем: нефрит із сечовим синдромом — у 38 %, із нефротичним синдромом (НС) — у 8 % пацієнтів.

Контрольну групу становили 32 практично здорові особи, порівнянні з основною групою. Середній вік становив $38,4 \pm 2,4$ року, із них 26 жінок (81,3 %) і 6 чоловіків (18,7 %). В обстежених груп відсутня вірогідна різниця за віком та статтю ($p > 0,05$).

Оцінку функції ендотелію всім хворим проводили за модифікованою методикою, запропонованою D.S. Celermajer et al. [15] на УЗ-сканері Aloka 5000 Pro Sound (Японія) лінійним датчиком із робочою частотою 13 МГц. Сканування правої плечової артерії проводили на 2–10 см вище ліктьового згину, манжету тонометра накладали на плече вище місця локації артерії. У вихідному стані вимірювали діаметр плечової артерії та швидкість кровотоку. Діаметр плечової артерії визначали як відстань між передньою і задньою стінками артерії на межі «інтима судини/потік». Вимірювання діаметра проводили в кінцево-діастолічній фазі кровотоку, яку визначали в момент появи зубця R на електрокардіограмі, синхронізованій з УЗ-зображенням. Ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД) визначали на 90-й секунді після 5 хвилин компресії плечової артерії тиском на 50 мм рт.ст. вище рівня систолічного артеріального тиску хворого шляхом розрахунку відсотка зміни діаметра артерії порівняно з вихідним значенням. Ендотеліїнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) визначали як відсоток максимального розширення артерії протягом 5 хвилин після сублінгвального прийому 0,5 мг нітрогліцерину.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ліцензійних програм Microsoft Excel та SPSS. Для оцінки значущості різниці середніх величин у досліджуваних групах використовувався критерій Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Для визначення відповідності (узгодженості чи відмінності) розподілу показників (частоти виявлення) у досліджуваних групах використовували критерій χ^2 . Його розрахунок здійснювали за чотирипольною таблицею згідно з встановленою формулою [16]. Коли хоча б один із показників був менше чотирьох, у формулу вводилась поправка Єйтса. Якщо до того ж загальна кількість спостережень була менше 30, застосовувався критерій Фішера. Оцінка отрима-

ного показника критеріїв χ^2 та Фішера проводилась за таблицею [16]. Різниця показників вважалась вірогідною при $\chi^2 > 3,84$.

Для вивчення лінійних зв'язків між показниками застосовували кореляційний аналіз. Зв'язок, що відповідав значенню коефіцієнта кореляції $r < 0,3$ вважали слабким, $r > 0,3$, але $< 0,7$ — середньої сили, $r > 0,7$ — сильним.

Для вивчення предикторів погіршення функції ендотелію використовували метод множинного лінійного регресійного аналізу [17], що дозволяє оцінити силу зв'язку між різними показниками та дає можливість прогнозування значення залежної змінної від значення кількох незалежних змінних. Рівняння регресії для прогнозування значення залежної змінної виглядає так: $b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n + a$, де n — кількість незалежних змінних, позначених як x_1 і x_n , a — певна константа, b — коефіцієнти, розрахунок яких є завданням множинної лінійної регресії.

Результати та обговорення

Як показали отримані нами результати, у вихідному стані діаметр плечової артерії в групі хворих на СЧВ ($3,2 \pm 0,1$ мм) і в контрольній групі ($3,4 \pm 0,1$ мм) суттєво не відрізнявся. У пробі з реактивною гіперемією виявлено значне порушення вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на СЧВ: ЕЗВД була знижена на 31,5 % порівняно зі здоровими особами (відповідно $7,95 \pm 0,49$ % та $11,6 \pm 0,3$ %, $p < 0,001$). Згідно з аналізом індивідуальних показників у групі хворих на СЧВ

зниження ЕЗВД спостерігалось у 89 (89 %) хворих, а серед здорових осіб — лише у 2 (6,25 %, $p < 0,001$).

Середні величини ЕНВД у групі хворих на СЧВ ($20,03 \pm 0,80$ %) і в групі здорових осіб ($21,4 \pm 0,7$ %) вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Суттєве зниження ЕЗВД у хворих на СЧВ виявлене багатьма дослідниками [18–21]. Цими ж дослідниками не виявлено погіршення ЕНВД у хворих на СЧВ порівняно з групою контролю, що збігається з нашими даними.

Аналіз стану ЕЗВД і ЕНВД залежно від клініко-лабораторних особливостей СЧВ (табл. 1) показав, що найбільш значне погіршення вазорегулюючої функції ендотелію спостерігалось при більшій тривалості захворювання, наявності нефриту та синдрому Рейно.

Так, у хворих із тривалістю СЧВ більше 10 років величини ЕЗВД були на 43,2 % меншими порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) та на 24,5 % меншими порівняно з підгрупою хворих із тривалістю захворювання від 6 до 10 років ($p < 0,05$). При кореляційному аналізі виявлено обернений кореляційний зв'язок середньої сили між тривалістю захворювання і ЕЗВД ($r = -0,32$, $p < 0,01$).

Наявність люпус-нефриту асоціювалась зі значним погіршенням ЕЗВД (на 42,5 % порівняно з контролем та на 25,8 % порівняно з альтернативною групою, $p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно). У підгрупі хворих із НС цей показник був нижчим у 1,8 раза порівняно з контролем та в 1,4 раза порівняно з хворими без нефриту ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно). Ураження ни-

Таблиця 1. Стан ЕЗВД і ЕНВД залежно від клініко-лабораторних особливостей СЧВ

Клінічні і лабораторні параметри	ЕЗВД, %	ЕНВД, %
Контроль, n = 32	11,6 ± 0,3	21,40 ± 0,71
Усі хворі на СЧВ, n = 100	8,00 ± 0,49***	20,0 ± 0,8
Тривалість захворювання 1–5 років, n = 44	8,7 ± 0,9**	20,40 ± 1,22
Тривалість захворювання 6–10 років, n = 21	8,70 ± 0,84**,\$	19,80 ± 1,66
Тривалість захворювання більше 10 років, n = 35	6,60 ± 0,64***	19,70 ± 1,42
Люпус-нефрит, n = 45	6,70 ± 0,42***,#	19,1 ± 0,9
У тому числі з НС, n = 8	6,40 ± 0,56***,#	21,70 ± 1,53
Без ураження нирок, n = 55	9,0 ± 0,8**	20,80 ± 1,25
Із синдромом Рейно, n = 31	5,8 ± 0,8***,##	16,80 ± 0,86***
Без синдрому Рейно, n = 69	9,60 ± 0,66*	22,50 ± 1,02##
I ст. активності, n = 79	7,9 ± 0,5***	19,00 ± 0,68
II ст. активності, n = 21	8,30 ± 1,47*	22,00 ± 1,75
СРБ = 12–768 мг/л, n = 70	7,50 ± 0,67***	20,00 ± 1,19
СРБ = 0–6 мг/л, n = 30	8,60 ± 0,73***	20,10 ± 1,03
АНФ позит., n = 86	7,90 ± 0,42***	19,90 ± 0,88
АНФ негат., n = 14	8,80 ± 2,05	20,70 ± 1,98
АТ-нДНК позит., n = 66	7,50 ± 0,43***	19,90 ± 0,81
АТ-нДНК негат., n = 34	9,80 ± 1,18	22,7 ± 5,3

Примітки: * — $p < 0,05$ — порівняно з контрольною групою, ** — $p < 0,01$ — порівняно з контрольною групою, *** — $p < 0,001$ — порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$ — порівняно з альтернативною групою, ## — $p < 0,001$ — порівняно з альтернативною групою, \$ — $p < 0,05$ — порівняно з тривалістю захворювання більше 10 років.

рок, у тому числі при СЧВ, є добре відомим фактором ризику розвитку ЕД й атеросклерозу і реалізує свою дію шляхом підвищення артеріального тиску, рівнів фібриногену, імунних комплексів, антифосфоліпідних антитіл, окислених форм ліпопротеїнів низької щільності [22, 23]. При цьому пошкодження ендотеліоцитів супроводжується зниженням секреції оксиду азоту та відносним або абсолютним збільшенням синтезу судинозвужуючих, агрегаційних та проліферативних факторів [23].

Найбільш виражені порушення вазорегулюючої функції ендотелію спостерігались у хворих із синдромом Рейно: середні величини ЕЗВД були знижені у 2,0 і 1,7 раза порівняно з контролем та альтернативною підгрупою відповідно ($p < 0,001$). На відміну від інших категорій хворих на СЧВ за наявності синдрому Рейно в пробі з нітроглицерином виявлено вірогідне зниження і ЕНВД (в 1,3 раза порівняно зі здоровими особами і в 1,4 раза порівняно з хворими без синдрому Рейно, $p < 0,001$).

Відомо, що підвищення рівня СРБ є важливим незалежним фактором розвитку ЕД й атеросклерозу. Деякі автори [24, 25] знаходили у хворих на СЧВ обернену залежність між рівнями СРБ та значеннями потікзалежної вазодилатації. Наші дані лише частково підтверджують цю закономірність: середні значення ЕЗВД у хворих із підвищеним рівнем СРБ були знижені на 35,1 % порівняно з контролем ($p < 0,001$), а у хворих із нормальним рівнем СРБ — на 25,9 % ($p < 0,001$; різниця між підгрупами невірогідна). Не виявлено також значущої кореляційної залежності між величинами СРБ і ЕЗВД ($r = 0,10$, $p > 0,05$). Можливо, поточні значення СРБ у хворих, які отримують лікування, недостатньо чітко відображають вплив хронічного запального процесу на формування ЕД або ж цей вплив маскується іншими факторами.

Згідно з отриманими нами даними наявність маркерів імунологічної активності СЧВ асоціюється з розвитком ЕД: у хворих, позитивних за АНФ і АТ-нДНК, значення ЕЗВД були відповідно на 32,0 і 35,2 % нижчими, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Водночас у негативних за АНФ і АТ-нДНК хворих різниця з контролем була невірогідною ($p > 0,05$). Разом із тим кореляційна залежність між титрами АНФ, АТ-нДНК і значеннями ЕЗВД була несуттєвою (відповідно $r = -0,02$ і $r = -0,10$, $p > 0,05$). Ці наші результати не збігаються з даними, що були отримані в невеликому (12 хворих на СЧВ) дослідженні А. Caraba et al., в якому автори виявили сильну обернену кореляцію між ЕЗВД та активністю СЧВ за SLEDAI та АТ-нДНК [18].

Наступний етап дослідження полягав у проведенні множинного лінійного регресійного аналізу з метою визначення чинників, які мають незалежний вплив на стан ЕЗВД. До аналізу ймовірних прогностичних факторів впливу на стан ЕЗВД у хворих на СЧВ були включені як демографічні, так і клініко-лабораторні характеристики обстежених пацієнтів. Згідно з результатами множинного лінійного регресійного аналізу незалежними детермінантами ЕЗВД були вік хворо-

го ($p < 0,001$), наявність нефриту (незалежно від його форми) ($p = 0,001$), поліартриту ($p = 0,019$) і синдрому Рейно ($p = 0,045$). Прогнозована величина ЕЗВД (%) розраховується за формулою:

$$\text{ЕЗВД} = 19,53 - 0,13 \times \text{вік} - 3,05 (\text{нефрит}) - 4,73 (\text{поліартрит}) - 1,89 (\text{синдром Рейно}).$$

Наші результати відрізняються від поодиноких даних літератури щодо можливих клініко-ятрогенних детермінант ЕД при СЧВ. Так, за даними М.К. Ріпер зв'язку ЕЗВД з ушкодженням будь-яких органів підтверджено не було [21]. D.S. Lima при обстеженні пременопаузальних жінок, хворих на СЧВ, також не виявив зв'язку ЕЗВД із тривалістю захворювання, кумулятивною дозою преднізолону, застосуванням антигипертензивних препаратів, наявністю артеріальної гіпертензії, синдрому Рейно, васкуліту й активністю СЧВ [20].

Висновки

Отже, для хворих на СЧВ характерним є порушення вазорегулюючої функції ендотелію, що проявляється зниженням ЕЗВД (у середньому на 32 % порівняно зі здоровими особами). Найвираженіші порушення ЕЗВД спостерігаються у хворих з ураженням нирок, особливо з НС, і синдромом Рейно. Порушення функції ендотелію поглиблюється зі збільшенням тривалості захворювання, а також у разі позитивності за АНФ та АТ-нДНК. ЕЗВД не корелює з рівнем СРБ у хворих на СЧВ.

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

Список літератури

1. Munteanu A., Caraba A., Romosan I. Endothelial dysfunction in lupus nephritis. *Annals of RSCB*. 2013. 18(2). P.86-90.
2. Cavazzana I., Piantoni S., Sciatti E., Fredi M., Taraborelli M., Bonadei I. et al. Relationship between endothelial dysfunction, videocapillaroscopy and circulating CD3+CD31+CXCR4+ lymphocytes in systemic lupus erythematosus without cardiovascular risk factors. *Lupus*. 2019. 28(2). P. 210-216. doi: 10.1177/0961203318821161.
3. Yao G., Qi J., Zhang Z., Huang S., Geng L., Li W. et al. Endothelial cell injury is involved in atherosclerosis and lupus symptoms in *gld.apoE^{-/-}* mice. *Int. J. Rheum. Dis*. 2018. 22(3). P. 488-496. doi:10.1111/1756-185x.13458.
4. Atehortúa L., Rojas M., Vásquez G.M., Castaño D. Endothelial Alterations in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Potential Effect of Monocyte Interaction. *Mediators of Inflamm*. 2017. 9680729. doi: 10.1155/2017/9680729.
5. Atehortúa L., Rojas M., Vásquez G.M., Muñoz-Vahos C.H., Vanegas-García A., Posada-Duque R.A. et al. Endothelial activation and injury by microparticles in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res & Ther*. 2019. 21(1). P. 34. doi: 10.1186/s13075-018-1796-4.
6. Mauro D., Nerviani A. Endothelial Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Assessment and Therapeutic Op-

portunities. *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2018. 13(3). P. 192-198. doi: 10.2174/1574887113666180314091831.

7. Taraborelli M., Sciatti E., Bonadei I., Terlizzi V., Fredi M., Zani R. et al. Endothelial Dysfunction in Early Systemic Lupus Erythematosus Patients and Controls Without Previous Cardiovascular Events. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018. 70(9). P. 1277-1283. doi: 10.1002/acr.23495.

8. Mak A., Kow N.Y., Schwarz H., Gong L., Tay S.H., Ling L.H. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus — a case-control study and an updated meta-analysis and meta-regression. *Sci. Rep.* 2017. 7(1). P. 7320. doi: 10.1038/s41598-017-07574-1.

9. Nawata A., Hisano S., Shimajiri S., Wang K.Y., Tanaka Y., Nakayama T. Podocyte and endothelial cell injury lead to nephrotic syndrome in proliferative lupus nephritis. *Histopathology*. 2018. 72(7). P. 1084-1092. doi: 10.1111/his.13454.

10. Yuan M., Tan Y., Wang Y., Wang S.X., Yu F., Zhao M.H. The associations of endothelial and podocyte injury in proliferative lupus nephritis: from observational analysis to in vitro study. *Lupus*. 2019. 28(3). P. 347-358. doi: 10.1177/0961203319828509.

11. Deng W., Xu M., Meng Q., Li Z., Qiu X., Yin S. et al. CD8+CD103+ iTregs inhibit the progression of lupus nephritis by attenuating glomerular endothelial cell injury. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. 58(11). P. 2039-2050. doi: 10.1093/rheumatology/kez112.

12. Dimou P., Wright R.D., Budge K.L., Midgley A., Satchell S.C., Peak M. et al. The human glomerular endothelial cells are potent pro-inflammatory contributors in an in vitro model of lupus nephritis. *Sci. Rep.* 2019. 9(1). P. 8348. doi: 10.1038/s41598-019-44868-y.

13. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997. 40(9). P. 1725. doi: 10.1002/1529-0131(199709)40:9<1725::aid-art29>3.0.co;2-y.

14. Kovalenko V.M., Shuba N.M., Gajko G.V. Nomenclature, classification, diagnostic criteria and treatment programs for rheumatic diseases. *Ukrainian Association of Rheumatologists, Ukrainian Association of Orthopaedists and Traumatologists*. Kyiv, 2004. P. 156. (In Ukrainian).

15. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C., Robinson J., Deanfield J.E. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1994. 24(6). P. 1468-1474. doi: 10.1016/0735-1097(94)90141-4.

16. Voronenko Ju.V., Moskalenko V.F. *Social medicine and health care organization*. Ternopil': Ukrmedknyga, 2000. P. 680. (In Ukrainian).

17. Bjujul' A., Čefel' P. *SPSS: the art of processing information*. Transl. from German. Moscow, 2005. P. 608. (In Russian).

18. Caraba A., Savoiu G., Crisan V. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Romanian J. Biophys.* 2008. 18(3). P. 237-244.

19. El Magadmi M., Bodill H., Ahmad Y., Durrington P.N., Mackness M., Walker M. et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*. 2004. 110(4). P. 399-404. doi: 10.1161/01.CIR.0000136807.78534.50.

20. Lima D.S., Lima V.C., Miranda F. Jr, Hatta F.H. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2002. 29(2). P. 292-297. PMID: 11842823.

21. Piper M.K., Raza K., Nuttal S.L., Stevens R., Toescu V., Heaton S. et al. Impaired endothelial function in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007. 16(2). P. 84-88. doi: 10.1177/0961203306074842.

22. Falaschi F., Revelli A., Martignoni A., Migliavacca D., Sartori M., Pistorio A. et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000. 43(6). P. 1405-1409.

23. Frostegard J., Svenungsson E., Wu R., Gunnarsson I., Lundberg I.E., Klareskoq L. et al. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis Rheum.* 2005. 52(1). P. 192-200. doi: 10.1002/art.20780.

24. Karadag O., Calguneri M., Atalar E., Yavuz B. Novel cardiovascular risk factors and cardiac event predictors in female inactive systemic lupus erythematosus patients. *Clin. Rheumatol.* 2007. 26. P. 695-699. doi: 10.1007/s10067-006-0376-1.

25. Wright S.A., O'Prey F.M., Rea D.J., Plumb R.D., Gamble A.G., Leahey W.J. et al. Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006. 26(10). P. 2281-2287. doi: 10.1161/01.ATV.0000238351.82900.7f.

Отримано/Received 04.01.2020

Рецензовано/Revised 27.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 29.01.2020 ■

Information about authors

I.G. Matiyashchuk, MD, PhD, Doctor of Rheumatology Department 1, Alexander's Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; e-mail: irina_doc@ukr.net; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1328-0569>

K.M. Amosova, MD, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kateryna.amosova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4570-9510>

O.B. Iarenenko, MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.b.iarenenko@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

V.I. Zacharova, MD, Cardiologist of Neurosurgeon department, Alexander's Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; e-mail: val0970660077@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3639-0333>

D.I. Koliadenko, PhD student, Assistant professor at the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: daria.koliadenko@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-9367>

Матіяшчук І.Г., Амосова Е.Н., Ярємєнко О.Б., Захарова В.І., Коляденко Д.І.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных системной красной волчанкой: ассоциация с поражением почек, маркерами воспаления и аутоантителами

Резюме. Актуальность. Ведущей причиной смертности у больных системной красной волчанкой (СКВ) являются сердечно-сосудистые заболевания вследствие раннего атеросклероза. Одним из маркеров субклинического атеросклероза

за считается нарушение функции эндотелия. **Цель работы:** оценить состояние вазорегулирующей функции эндотелия у больных СКВ и ее связь с клинико-лабораторными особенностями СКВ. **Материалы и методы.** Проведено определение

эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) плечевой артерии у 100 больных СКВ. **Результаты.** ЭЗВД у больных СКВ была снижена в среднем на 31,5 % по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Средние величины ЭНВД в группе больных СКВ ($20,03 \pm 0,80$ %) и в группе здоровых лиц ($21,4 \pm 0,7$ %) достоверно не отличались ($p > 0,05$). Наличие люпус-нефрита ассоциировалось со значительным ухудшением ЭЗВД (на 42,5 % по сравнению с контролем и на 25,8 % по сравнению с альтернативной группой, $p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Средние значения ЭЗВД у больных с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) были снижены на 35,1 % по сравнению с контролем ($p < 0,001$), а у больных с нормальным уровнем СРБ — на 25,9 % ($p < 0,001$; разница между подгруппами недостоверна). Значимой корреляционной зависимости между величинами СРБ и ЭЗВД обнаружено не было ($r = 0,10$, $p > 0,05$). У боль-

ных, позитивных по антителам к нативной ДНК (АТ-нДНК) и антинуклеарному фактору (АНФ), значения ЭЗВД были соответственно на 35,2 и 32,0 % ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). В то же время у больных, негативных по АТ-нДНК и АНФ, разница с контролем была недостоверной ($p > 0,05$). Согласно результатам множественного линейного регрессионного анализа независимыми детерминантами ЭЗВД были возраст больного ($p < 0,001$), наличие нефрита (независимо от его формы) ($p = 0,001$), полиартрита ($p = 0,019$) и синдрома Рейно ($p = 0,045$). **Выводы.** Для больных СКВ характерно нарушение вазорегулирующей функции эндотелия, особенно при наличии люпус-нефрита, повышенных титров АНФ и АТ-нДНК. ЭЗВД не коррелирует с уровнем СРБ у больных СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; эндотелий; эндотелийзависимая вазодилатация; нефрит; аутоантитела

*I.G. Matiyashchuk, K.M. Amosova, O.B. Iaremenko, V.I. Zakharova, D.I. Koliadenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Impaired endothelial vasoregulatory function in patients with systemic lupus erythematosus: association with renal involvement, inflammatory markers, and autoantibodies

Abstract. Background. The leading cause of death in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) is cardiovascular diseases due to early atherosclerosis. Endothelial dysfunction is considered one of the markers of subclinical atherosclerosis. The work aimed at assessing the endothelial vasoregulatory function in patients with SLE and its relationship with clinical and laboratory features of SLE. **Materials and methods.** We studied endothelium-dependent (EDVD) and endothelium-independent vasodilation (EIVD) of the brachial artery in 100 patients with SLE. **Results.** EDVD in patients with SLE was reduced by an average of 31.5 % compared with healthy individuals ($p < 0.001$). The average values of EIVD in the group of patients with SLE (20.03 ± 0.80 %) and in the group of healthy individuals (21.4 ± 0.7 %) did not significantly differ ($p > 0.05$). The presence of lupus nephritis was associated with a significant deterioration in EDVD (42.5 % compared with the control group and 25.8 % compared with the alternative group, $p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively). The average values of EDVD in patients with elevated levels of C-reactive protein (CRP) were reduced by 35.1 % compared with the control

group ($p < 0.001$), and in patients with normal levels of CRP — by 25.9 % ($p < 0.001$; the difference between the subgroups is unreliable). No significant correlation between the values of CRP and EDVD was found ($r = 0.10$, $p > 0.05$). In patients with positive antinuclear factor (ANF) and antibodies to native DNA (anti-nDNA), the values of EDVD were 32.0 and 35.2 % lower, respectively, than in the control group ($p < 0.001$). At the same time, in patients with negative ANF and anti-nDNA, the difference with the control group was unreliable ($p > 0.05$). According to the results of multiple linear regression analysis, the independent determinants of EDVD were the patient's age ($p < 0.001$), the presence of nephritis (regardless of its form) ($p = 0.001$), polyarthritis ($p = 0.019$), and Raynaud's syndrome ($p = 0.045$). **Conclusions.** SLE patients have impaired vasoregulatory function of the endothelium, especially in the presence of lupus nephritis, elevated titers of ANF and anti-nDNA. EDVD does not correlate with CRP level in patients with SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; endothelium; endothelium-dependent vasodilation; nephritis; autoantibodies

Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В.

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

Клінічна оцінка порушень мелатонінутворювальної функції епіфіза й анемії у хворих на хронічну хворобу нирок 5-ї стадії, які лікуються гемодіалізом

Резюме. Актуальність. Результати низки наукових досліджень довели наявність взаємозв'язку між функціональним станом епіфіза та функцією нирок. Проте порушення мелатонінутворювальної функції епіфіза (МФЕ) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), які перебувають на гемодіалізі (ГД), та його зв'язок із розвитком анемії в даній когорти пацієнтів є маловивченим питанням. **Мета:** провести клінічну оцінку анемії у хворих на ХХН 5-ї стадії, які лікуються ГД, залежно від клініко-демографічних показників та визначити її зв'язок із порушенням МФЕ. **Матеріали та методи.** Обстежені 130 пацієнтів (50 % чоловіків) із ХХН 5-ї стадії, які перебувають на лікуванні гемодіалізом. З урахуванням рівня мелатоніну (МТ) у слині хворих, які лікуються ГД, розподілили на дві групи: група I — 110 хворих із порушеною МФЕ, група II — 20 пацієнтів із нормальною МФЕ. Контрольну групу становили 20 здорових осіб, порівнянних за віком і статтю. Усім хворим проведені клініко-лабораторні дослідження: загальний і біохімічний аналізи крові з визначенням всіх показників обміну заліза крові, ліпідного профілю, вимірювання артеріального тиску, розрахунок індексу маси тіла, визначення концентрації МТ у слині в різні періоди доби та паратгормона. **Результати.** Виявлено значну поширеність порушення МФЕ у хворих на ХХН 5-ї стадії, які лікуються ГД, та його зв'язок із розвитком анемії. Аналіз циркадних рівнів МТ залежно від ступеня тяжкості анемії продемонстрував найглибші їх порушення в пацієнтів із середнім ступенем тяжкості анемії, при якому вірогідна різниця визначалася за рівнем МТ у нічний період ($p = 0,004$). Аналіз кореляційних зв'язків показав слабкий негативний кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну (Hb) і тривалістю лікування ГД ($r = -0,217$; $p < 0,05$), що може свідчити про прогресування анемії при збільшенні стажу нирково-замісної терапії (НЗТ). Установлені позитивні кореляції між Hb і рівнем денного МТ ($r = 0,193$; $p < 0,05$) та більш тісні — із рівнем нічного МТ ($r = 0,278$; $p < 0,05$), що відображає взаємозв'язок між порушенням МФЕ і синтезом Hb. Продемонстровано негативний кореляційний зв'язок феритину з Hb ($r = -0,31$; $p < 0,05$), із рівнем сироваткового заліза ($r = -0,202$; $p < 0,05$) та рівнем трансферину ($r = -0,234$; $p < 0,05$). Негативний кореляційний зв'язок визначається між рівнем феритину і денним рівнем МТ у слині ($r = -0,202$; $p < 0,05$), та зв'язок середньої сили — з нічним рівнем МТ ($r = -0,396$; $p < 0,05$) у слині. При аналізі рівня трансферину визначалися позитивні кореляційні зв'язки останнього з денним рівнем МТ ($r = -0,332$; $p < 0,05$) та середні кореляційні зв'язки — з нічним ($r = 0,447$; $p < 0,05$). Визначався обернений слабкий кореляційний зв'язок трансферину зі стажем ГД ($r = -0,191$; $p < 0,05$). **Висновки.** Продемонстрована висока частота порушення МФЕ (84,6 %), що асоціюється зі значною поширеністю анемії та дефіциту заліза у хворих на ХХН 5-ї стадії, які перебувають на лікуванні гемодіалізом. У хворих на НЗТ установлений взаємозв'язок між ступенем дисфункції епіфіза та тяжкістю анемії, при цьому він посилюється зі зростанням терміну лікування гемодіалізом, тривалості АГ. У хворих на гемодіалізі концентрація феритину відображає активність запалення, що зростає при порушенні МФЕ. Дисфункція епіфіза й анемія мають вікзалежний характер: найбільш виражені в похилому віці.

Ключові слова: мелатонін; гемодіаліз; мелатонінутворювальна функція епіфіза; хронічна хвороба нирок; залізодефіцитна анемія

Вступ

Анемія у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є частим ускладненням, що супроводжує дану патологію на ранніх стадіях хвороби та стає більш вираженою з прогресуванням захворювання, досягаючи свого максимуму в популяції хворих на діалізі. Проведені міжнародні дослідження на підставі даних DOPPS продемонстрували наявність анемії у 23–77 % хворих на ХХН 5-ї стадії, які лікуються гемодіалізом (ГД). За даними United States Renal Data System (USRDS), частота анемії серед пацієнтів, які отримують нирково-замісну терапію (НЗТ), у США становить 58 % [1, 2].

За даними Національного реєстру хворих на ХХН станом на 2017 рік, в Україні у пацієнтів на НЗТ рівень гемоглобіну (Hb), нижчий за цільове значення, зафіксований у 51,7 % хворих на ГД та в 40,5 % хворих, які отримували лікування методом гемодіалізації (ГДФ) [3]. Найпоширенішими причинами анемії у хворих на НЗТ є зменшений синтез ендogenous еритропоетину, абсолютний або функціональний дефіцит заліза, запалення та низька комплаєнтність пацієнта [4]. Слід зауважити, що причинами анемії у хворих на ГД є періодичні крововтрати, обумовлені втратою крові в діалізованому контурі, часті лабораторні дообстеження, а також неадекватний діаліз, гіперпаратиреоз, виснаження запасів заліза внаслідок застосування еритропоетинстимулюючих препаратів, порушення абсорбції гепсидину, дефіцит карнітину та вітамінів [5, 6].

Останнім часом все більшу увагу вчених привертає мелатонін (МТ) — гормон епіфіза, ритмам продукції якого підпорядковані всі ендogenous біоритми організму. МТ знижує утворення прозапальних цитокінів та запобігає процесам оксидативного стресу, котрий розвивається на тлі хронічної інтоксикації та запалення при ХХН [7, 8].

Проведені дослідження демонструють хронобіологічну дію МТ, що обумовлено нівелюванням порушень сну та покращенням метаболізму заліза в пацієнтів на ГД, що має важливе значення при лікуванні залізодефіцитної анемії [9]. Завдяки клінічним дослідженням останніх років доведено, що пацієнтам із ХХН при таманні запалення та високий рівень окислювального стресу, що призводить до деградації ниркової тканини та з часом до втрати функцій, а МТ, зі свого боку, має антиоксидантні, апоптозрегулюючі, протизапальні й імунотулюючі ефекти [10–12]. Karien van der Putten, Birgit Koch et al. висловили гіпотезу щодо взаємозв'язку між ритмами утворення МТ, зниженням швидкості клубочкової фільтрації та циркадними змінами рівня ендogenous еритропоетину. Проте дана гіпотеза не є до кінця підтвердженою та потребує подальших досліджень [13].

Порушення мелатонінутворювальної функції епіфіза (МФЕ) у хворих на ХХН є маловивченим питанням та потребує глибокого дослідження, скринінгу та впровадження в практику нефролога, адже МТ бере участь у регуляції багатьох процесів, тому патогенетично обґрунтованою є корекція його рівнів, що може значно покращувати якість життя хворого на ХХН.

Мета дослідження: провести клінічну оцінку анемії у хворих на ХХН 5-ї стадії, які лікуються ГД, залежно від клініко-демографічних показників та визначити її взаємозв'язок із порушенням МФЕ.

Матеріали та методи

Нами проведено проспективне обсерваційне дослідження із залученням 130 хворих (чоловіки — 65, жінки — 65) із ХХН 5-ї стадії, які перебували на лікуванні ГД в умовах комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр нефрології та діалізу». Середній вік обстежених хворих становив 58,5 (43; 66) року.

Критерії включення: вік старше 18 років, лікування ГД, тривалість НЗТ ≥ 3 місяців, тижневий діалітичний час не менше 12 годин, показник ефективності адекватності гемодіалізу за $eKt/v \geq 1,4$, потік крові на рівні 200–300 мл/хв, добровільна інформована письмова згода на участь у дослідженні, відсутність ендокринологічних, онкологічних, ревматологічних захворювань та гострих інфекційних процесів будь-якої етіології.

У дослідження також включені 20 здорових осіб (чоловіки — 10, жінки — 10), які розглядалися як група контролю.

Дослідження виконані згідно з міжнародними стандартами щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу. Протокол дослідження схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 112 від 31.05.2018 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Під час дослідження всім пацієнтам виконувалось стандартне обстеження, що включало загальноклінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження. Біохімічні дослідження проводились у лабораторії біохімії київської міської клінічної лікарні № 3 (сертифікат визнання вимірювальних можливостей № ПТ-284/18 від 17.08.2018 чинний до 16.08.2020 р.). Обмін заліза (загальне залізо, феритин, сатурація трансферину, трансферин) визначався на аналізаторі Vitalab Flexor Junior.

Концентрацію МТ визначали імунферментним методом із використанням набору Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA Kit, Elabscience. Забір матеріалу проводили в денний та нічний час, переважно у весняно-літній період, при мінімальному освітленні 30 lx. Використовували нестимульовану слину, що збирали в капсулу типу Eppendorf в об'ємі 1 мл, що заморожувалася та зберігалася при температурі -20 °С. Дослідження проводилося на базі Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Цільовим вважали гемоглобін (Hb) на рівні 110–120 г/л, анемію діагностували при рівні Hb < 110 г/л [14]. Оптимальним вважали значення феритину на рівні 200–500 мкг/л, насичення трансферину залізом

сироватки (%TSAT) — 30–40 %. Лікування анемії здійснювали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом вторинної та третинної медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією», затвердженим Наказом МОЗ України № 89 від 11.02.2016 року [15].

Демографічні дані та клінічна характеристика включених у дослідження хворих наведені в табл. 1.

За віковим розподілом серед пацієнтів із ХХН 5-ї стадії, які лікуються ГД, превалювали пацієнти середнього віку (44–60 років) — 39%, частка пацієнтів похилого віку (60–75 років) становила 32 %, найменше було пацієнтів молодого віку (25–44 роки) — 29 %.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми Microsoft Office Excel (2010) та IBM Statistics Spss 22. Неперервні дані представлені медіаною та міжквартильним розмахом (Ме (Q25–Q75)), категоріальні виражені у відсотках (%). Для порівняння нормально розподілених даних використовували критерій Стьюдента, за невідповідності закону нормального розподілу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна — Уїтні. Кореляційний зв'язок визначали за методами Пірсона (r) та Спірмена залежно від розподілу показників.

Результати та обговорення

При аналізі частоти порушення МФЕ у хворих на ХХН 5-ї стадії, які лікуються ГД, та практично здорових осіб звертають на себе увагу вірогідно нижчі показники МТ як у денний, так і у нічний час у хворих на НЗТ. У пацієнтів із ГД порівняно з групою контролю рівень МТ у денний період доби нижчий за 50,6 % ($p < 0,001$) та більш значно — у нічний пері-

од — на 84,2 % ($p < 0,001$) (рис. 1), що збігається з результатами інших досліджень, де продемонстровано взаємозв'язок порушення функції нирок із погіршенням МФЕ [7].

При аналізі анемії обстежуваних осіб виявлено відмінності між групою контролю та пацієнтами на НЗТ за рівнем Hb, загального сироваткового заліза, феритину та %TSAT. Пацієнти на ГД мають вірогідно нижчий рівень Hb на 36,6 % ($p < 0,001$), рівень загального заліза — на 53,2 % ($p < 0,001$), трансферину — на 23,5 % ($p < 0,001$) та нижчий рівень %TSAT і феритину — на 21,4 % ($p = 0,04$) (табл. 2).

Під час аналізу показників МТ порушення МФЕ виявлено в більшості хворих на ХХН 5-ї стадії на ГД, що дало змогу розподілити хворих на дві групи: Іа група

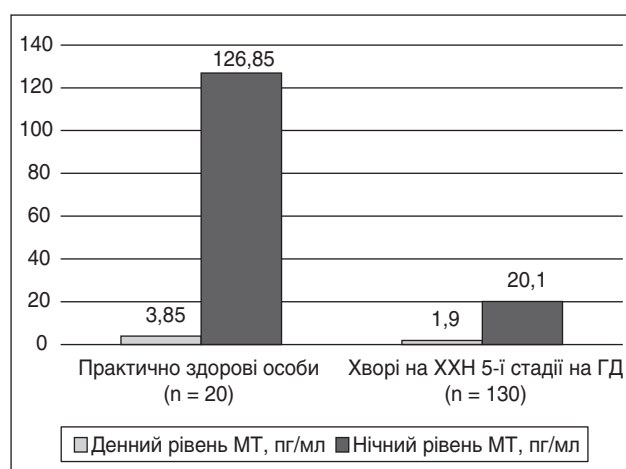


Рисунок 1. Циркадні ритми МТ хворих на ХХН 5-ї стадії на ГД та групи контролю ($p < 0,001$)

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика хворих на ГД (n = 130)

Показник	Значення
Вік, роки	58,5 (43; 66)
ІМТ, кг/м ²	21,3 (20,1; 22,3)
Окружність талії, см	88 (79; 92)
Офісний середній САТ, мм рт.ст.	150 (140; 160)
Офісний середній ДАТ, мм рт.ст.	90 (80; 92)
ЗХ, ммоль/л	4,31 (2,93; 5,62)
ТГ, ммоль/л	1,52 (1,24; 1,77)
СРБ, г/л	17 (8; 23)
Сечова кислота, ммоль/л	399 (372; 428)
Альбумін, г/л	35 (32; 37)
ІПТГ, пг/мл	530 (313; 614)
Р, ммоль/л	1,88 (1,55; 2,03)
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,12 (1,98; 2,25)

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ЗХ — загальний холестерин; СРБ — С-реактивний білок; Р — фосфор; Ca²⁺ — кальцій; іПТГ — інтактний паратгормон.

(основна) — хворі на ХХН 5-ї стадії на ГД з порушеною МФЕ (n = 110) та Іб група — хворі на ХХН 5-ї стадії на ГД з нормальною МФЕ (n = 20).

За добовим профілем МТ виявлено, що хворі основної групи порівняно з хворими групи порівняння мають вірогідно (обидва $p < 0,001$) нижчий рівень МТ у сні, що більш виражено в нічний період (на 82,4 %), ніж у денний (на 41,9 %) (рис. 2).

Хворі з порушеною МФЕ порівняно з хворими групи Іб вірогідно відрізнялися за тривалістю НЗТ: в Іа групі стаж ГД становив 11,5 (6; 14) року проти 7,5 (4,5; 11) року групи зі збереженою МФЕ ($p = 0,01$). Тривалість артеріальної гіпертензії у хворих із порушеною МФЕ становила 14,5 (8; 17) року проти 10 (6; 14) років ($p = 0,04$). Індекс маси тіла та окружність талії були більшими у хворих із порушеною МФЕ та становили 21,43 (20,3; 22,8) $\text{кг}/\text{м}^2$ та 89 (80; 93) см проти 20 (19,84; 21,21) $\text{кг}/\text{м}^2$ та 80 (77,5; 90) см відповідно (обидва $p < 0,05$). Значення офісного середнього систолічного та діастолічного тиску також вірогідно вищі в групі Іа та становили 158 (142; 162) мм рт.ст. і 90 (80; 96) мм рт.ст. проти 134 (130; 137) мм рт.ст. та 80 (70; 87) мм рт.ст. відповідно (обидва $p < 0,001$). Значення С-реактивного білка виявилися вищі в групі Іа та становили 18 (12; 24) г/л проти 5,5 (4,5; 8) г/л в групі Іб ($p < 0,001$). Рівень альбуміну хворих із порушеною МФЕ нижчий за показник групи Іб та становив 34 (32; 37) г/л проти 36 (35; 37) г/л ($p = 0,006$).

Аналіз на анемію у хворих на ХХН 5-ї стадії на ГД продемонстрував низькі показники Нб та обміну заліза, проте глибші ці зміни в пацієнтів із порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфіза з прогресуванням анемії у хворих на НЗТ, що подано в табл. 3. Вірогідна різниця між основною групою

та групою порівняння спостерігалась за значенням %TSAT.

Результат аналізу Нб та обміну заліза у хворих на ХХН 5-ї стадії на ГД за статевою ознакою продемонстрував вірогідну різницю лише за %TSAT. Так, у чоловіків його рівень становив 33,5 (26,42; 40,09) проти отриманого значення в жінок 29,3 (21,7; 34,65) ($p < 0,05$).

Наступним етапом роботи є аналіз порушення МФЕ у хворих основної групи залежно від віку, котрий виявив, що найбільш виражені порушення МФЕ притаманні хворим похилого віку. Результат показників рівня МТ хворих похилого віку порівняно з групою пацієнтів молодого віку нижчий як у нічний час (на 35 %), так і в денний (на 31,1 %). Рівень нічного МТ у пацієнтів похилого віку на 7 % нижчий за рівень МТ пацієнтів середнього віку, показник денного рівня МТ нижчий на 16,2 %. Аналіз рівня Нб та показників обміну за-

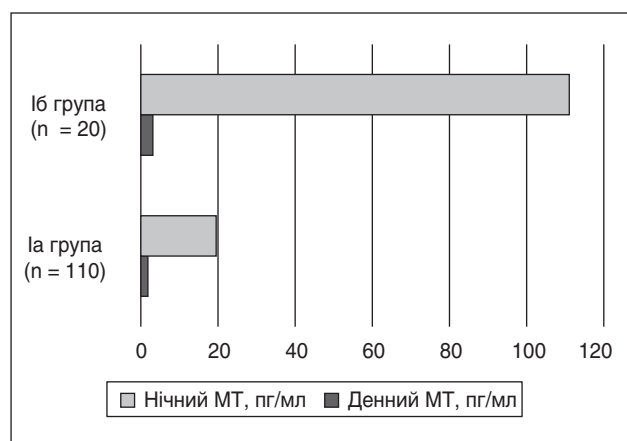


Рисунок 2. Добовий профіль МТ основної групи та групи порівняння

Таблиця 2. Рівень Нб і показники обміну заліза у хворих на ХХН 5-ї стадії на ГД та контрольної групи

Показник	Хворі на ХХН 5-ї стадії, які лікуються ГД, n = 130	Група контролю, n = 20	p
Нб, г/л	85 (77; 92)	134 (129; 136)	< 0,001
Загальне залізо, мкмоль/л	10,08 (7,8; 12,1)	21,55 (16,9; 22,4)	< 0,001
Трансферин, мкмоль/л	2,18 (1,68; 2,7)	2,85 (2,65; 3,13)	< 0,001
%TSAT	32 (22,8; 36,3)	38,9 (34,6; 44,1)	< 0,001
Феритин, мкг/л	311,4 (172,6; 505,4)	73,25 (62,85; 105,9)	< 0,001

Таблиця 3. Рівень Нб та показники обміну заліза у хворих основної групи та групи порівняння

Показник	Основна група, n = 110	Група порівняння, n = 20	p
Нб, г/л	85 (76; 92)	85,5 (80,5; 94)	0,3
Сироваткове залізо, мкмоль/л	10,03 (7,8; 11,9)	10,76 (8,35; 12,3)	0,8
Трансферин, мкмоль/л	2,06 (1,53; 2,34)	2,103 (1,4; 2,9)	0,5
%TSAT	31,96 (22,6; 36,32)	32,35 (27,94; 36,05)	< 0,001
Феритин, мкг/л	366,5 (167; 539,2)	287,55 (192; 342,5)	0,2

ліза різних вікових груп продемонстрував найнижчий їх рівень у хворих із найглибшим порушеннями МФЕ, тобто в пацієнтів похилого віку. Так, рівень Hb хворих похилого віку на 8 % нижчий за результат хворих молодого віку та на 5,3 % — за значення пацієнтів середнього віку (табл. 4). Рівень трансферину осіб похилого віку на 5,2 % нижчий за значення осіб середнього віку та 1,5 % — за отриманий результат осіб молодого віку. Показник %TSAT у пацієнтів похилого віку на 9,1 % нижчий за результат осіб середнього віку та 3,7 % — за дані хворих молодого віку. Цікавим є аналіз отриманих результатів феритину, значення котрого найвищими визначалися в осіб похилого віку — на 41,9 % перевищував значення хворих молодого віку та на 2,8 % осіб середнього віку. Як відомо, феритин використовують у клінічній практиці як інструмент скринінгу для виявлення дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії, проте, за результатами нещодавніх досліджень, наявність запалення в організмі різко збільшує синтез феритину і зменшує кількість доступного заліза [16]. Аналізуючи отримані результати, можна припустити, що в пацієнтів із дисфункцією епіфіза частіше діагностуються ознаки хронічного запалення, адже, як відомо, МТ має протизапальні властивості [17].

Для аналізу отриманих результатів залежно від стажу лікування гемодіалізом пацієнтів із ХХН 5-ї стадії

на ГД розподілено на 3 групи: I група (n = 24) — лікування ГД від 1 до 5 років, II група (n = 20) — лікування ГД від 5 до 10 років, III група (n = 66) — лікування ГД більше 10 років.

Варто зазначити, що в пацієнтів III групи рівень денного та нічного МТ у сліні вірогідно нижчий за отримані результати груп I та II (p < 0,05), що наведено на рис. 3.

Отримані результати свідчать про асоціацію тривалості лікування ГД та вираженості порушення МФЕ.

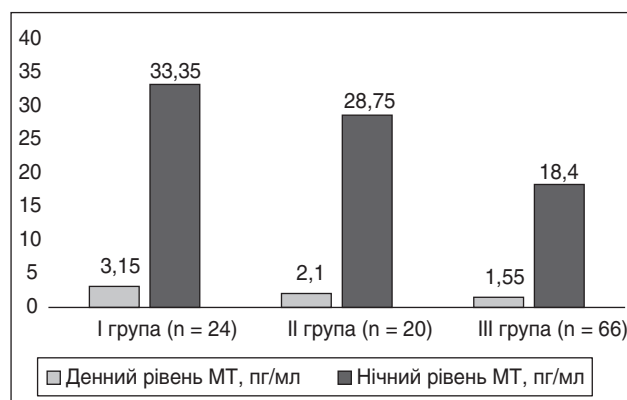


Рисунок 3. Характеристика циркадних ритмів МТ основної групи залежно від тривалості лікування сеансами ГД

Таблиця 4. Рівні Hb та показники обміну заліза основної групи залежно від віку

Показник	Молодий вік, n = 34	Середній вік, n = 36	Похилий вік, n = 40
Hb, г/л	87 (83; 92)	84,5 (76,5; 92,5)	80 (74,5; 90)*
Загальне залізо, мкмоль/л	9,79 (7,6; 11,9)	9,95 (7,8; 12,55)	10,41 (8,2; 11,9)
Трансферин, мкмоль/л	2,05 (1,82; 2,45)	2,13 (1,45; 2,36)	2,02 (1,52; 2,32)
%TSAT	31,35 (26,42; 36,32)	33,2 (22,2; 38,17)	30,18 (21,9; 35,68)
Феритин, мкг/л	281,3 (139,2; 435,2)	388 (141,6; 605,35)	399,1 (239,65; 529,55)

Примітка: * — p < 0,05 порівняно з хворими молодого віку.

Таблиця 5. Рівні Hb та показники обміну заліза основної групи залежно від тривалості НЗТ

Показник	I група (1–5 років), n = 24	II група (5–10 років), n = 20	III група (10–15 років), n = 66
Hb, г/л	89 (79,5; 92)	87 (77,5; 93,5)	82,5 (75; 89)*
Загальне залізо, мкмоль/л	9,87 (8,6; 12,65)	11,65 (9,63; 12,22)	9,81 (7,5; 11,9)#
Трансферин, мкмоль/л	2,18 (1,73; 2,46)	2,11 (1,74; 2,34)	2,02 (1,5; 2,37)
%TSAT	28,84 (23,3; 35,77)	33,2 (27,78; 37,2)	31,96 (36,23; 4,39)
Феритин, мкг/л	199,9 (87,9; 398,25)	338 (198,7; 466,5)	413,1 (189,3; 601,1)*

Примітки: * — p < 0,05 порівняно з хворими I групи; # — p < 0,05 порівняно з хворими II групи.

Таблиця 6. Циркадні ритми МТ залежно від ступеня тяжкості анемії

Рівень МТ, пг/мл	Ступінь анемії		p
	Легкий	Середній	
Денний	2,1 (1,5; 2,9)	1,8 (1,4; 2,3)	0,2
Нічний	20,6 (19,3; 33,8)	19,1 (17,3; 29,2)	0,004

Найнижчий рівень Нб, загального заліза, трансферину та найвищий рівень феритину спостерігалися в групі з найбільшим стажом лікування ГД, що наведено в табл. 5.

Отримані дані свідчать про взаємозв'язок порушення МФЕ з тривалістю лікування НЗТ та їх вплив на рівень Нб та показники обміну заліза у хворих на ХХН 5-ї стадії, які лікуються ГД.

Аналіз циркадних рівнів МТ залежно від ступеня тяжкості анемії продемонстрував найглибші їх порушення в пацієнтів із середнім ступенем тяжкості анемії, що наведено в табл. 6. Вірогідною різниця визначалася за нічним рівнем МТ, що в групі хворих із середнім ступенем тяжкості анемії нижчий за аналогічний показник у групі хворих з анемією легкого ступеня на 7,3 % ($p = 0,004$).

Аналіз порушення МФЕ хворих на НЗТ, дав змогу визначити мінімальні та максимальні значення денного та нічного рівня МТ у слині, завдяки чому хворих розподілили на групи.

За денним рівнем МТ хворих розподілили на 3 групи: I група ($n = 26$): рівень денного МТ становив 2,6–3,9 пг/мл, II група ($n = 68$): рівень денного МТ — 1,3–2,6 пг/мл, III група ($n = 16$): рівень денного МТ — $< 1,3$ пг/мл. Аналіз рівнів Нб та показників обміну заліза продемонстрував найнижчий рівень Нб та найвищий рівень феритину у хворих III групи, що наведено в табл. 7.

За рівнем нічного рівня МТ хворих також розподілили на 3 групи: I група ($n = 9$): рівень нічного МТ становив 39–49,1 пг/мл, II група ($n = 27$): рівень нічного МТ — 26–39 пг/мл, III група, ($n = 74$): рівень нічного

МТ 12,6–25 пг/мл. Аналіз даних рівня Нб продемонстрував найнижчі його значення у хворих із найглибшими порушеннями МФЕ. Так, рівень Нб III групи на 7,9 % нижчий за показник II групи та на 5,7 % — за результат I групи. Цікаві отримані результати з обміну заліза: найнижчий рівень %TSAT та найвище значення феритину визначалися у хворих III групи, що наведено в табл. 8.

Аналіз кореляційних зв'язків продемонстрував слабкий негативний кореляційний зв'язок рівня Нб із тривалістю лікування ГД ($r = -0,217$; $p < 0,05$), що може свідчити про прогресування анемії зі збільшенням стажу НЗТ.

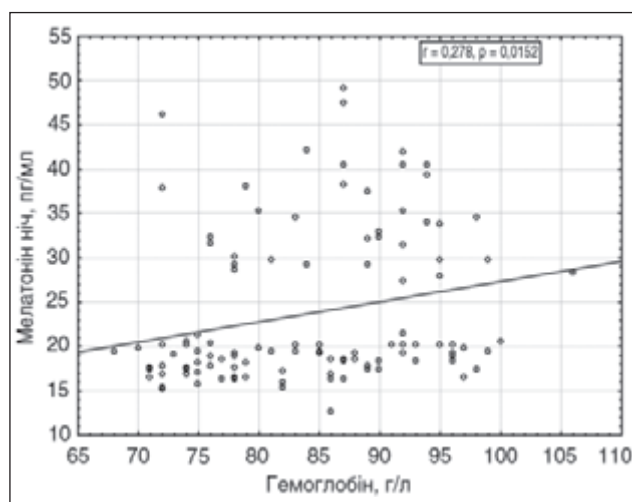


Рисунок 4. Кореляційний зв'язок між рівнем МТ у нічний період та Нб

Таблиця 7. Рівень Нб та показники обміну заліза основної групи залежно від денного рівня МТ у слині

Показник обміну заліза	I група (2,6–3,9 пг/мл), n = 26	II група (1,3–2,6 пг/мл), n = 68	III група (< 1,3, пг/мл), n = 16
Нб, г/л	88 (81; 92)	82,5 (75; 91)	82 (75; 90,5)
Загальне залізо, мкмоль/л	11,37 (9,2; 14,21)	9,95 (7,6; 11,85)*	10,22 (8,5; 12,2)
Трансферин, мкмоль/л	2,2 (1,89; 2,57)	1,96 (1,5; 2,32)	2,21 (1,86; 2,5)
%TSAT	31,88 (25,28; 37,8)	31,7 (21,9; 35,66)	32,52 (25,39; 36,27)
Феритин, мкг/л	207,5 (81,5; 372)	414,8 (170,3; 592,2)	344 (263,9; 492,1)*

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з хворими I групи.

Таблиця 8. Рівень Нб та показники обміну заліза основної групи залежно від нічного рівня МТ у слині

Показник	I група (39–49,1 пг/мл), n = 9	II група (26–38 пг/мл), n = 27	III група (12,6–25 пг/мл), n = 74
Нб, г/л	87 (87; 92)	89 (79; 94)	82 (75; 90)*
Загальне залізо, мкмоль/л	10,06 (9,65; 16)	11,3 (8; 12,6)	9,95 (7,6; 11,9)
Трансферин, мкмоль/л	2,12 (1,82; 2,22)	2,15 (1,56; 2,34)	2,04 (1,5; 2,37)
%TSAT	32,3 (29,3; 40,72)	31,45 (22,8; 37,03)	31,96 (21,7; 36,2)
Феритин, мкг/л	362 (198,8; 405)	201 (81,5; 400,3)	413,05 (202; 590,3)*

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з хворими II групи.

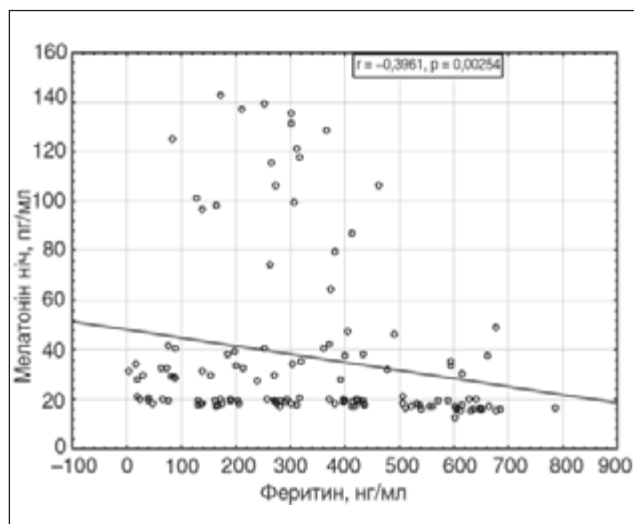


Рисунок 5. Кореляційний зв'язок між рівнем МТ у нічний період та феритином

Установлено позитивний кореляційний зв'язок Hb із рівнем денного МТ ($r = 0,193$; $p < 0,05$) та більш тісний — із рівнем нічного МТ ($r = 0,278$; $p < 0,05$), що свідчить про взаємозв'язок МФЕ з Hb, що подано на рис. 4.

Аналіз даних продемонстрував обернений кореляційний зв'язок між феритином і Hb ($r = -0,31$; $p < 0,05$), рівнем сироваткового заліза ($r = -0,202$; $p < 0,05$) та рівнем трансферину ($r = -0,234$; $p < 0,05$). Слабкий обернений кореляційний зв'язок визначається між рівнем феритину і денним рівнем МТ ($r = -0,202$; $p < 0,05$) та зв'язок середньої сили з нічним рівнем МТ ($r = -0,396$; $p < 0,05$) у сні, що подано на рис. 5. Це збігається з результатами інших досліджень, в яких продемонстровано, що наявність запалення різко збільшує синтез феритину та зменшує кількість доступного заліза. Механізмом дисоціації рівня феритину та запасів заліза в організмі є посилення синтезу гепсидину [18] за участю запальних та протизапальних цитокінів [19], а МТ, як відомо, має протизапальні, антиоксидантні, імуномодулюючі й антистресові властивості [20].

При аналізі рівня трансферину визначалися позитивні кореляційні зв'язки останнього з денним ($r = -0,332$; $p < 0,05$) та кореляційні зв'язки середньої сили — із нічним ($r = 0,447$; $p < 0,05$) рівнем МТ. Установлений від'ємний кореляційний зв'язок між рівнем трансферину та стажем ГД ($r = -0,191$; $p < 0,05$).

Висновки

Продемонстрована висока частота порушення МФЕ (84,6 %), що асоціюється зі значною поширеністю анемії та дефіциту заліза, у хворих на ХХН 5-ї стадії, які перебувають на лікуванні гемодіалізом. У хворих на НЗТ установлений взаємозв'язок між ступенем дисфункції епіфіза та тяжкістю анемії, при цьому він посилюється зі зростанням терміну лікування гемодіалізом, тривалості АГ. У хворих на гемодіалізі концентрація феритину відображає активність запалення, що

зростає при порушенні МФЕ. Дисфункція епіфіза та анемія мають вікзалежний характер: найбільш виражені в похилому віці.

Перспективи подальших досліджень. Можливість корекції функції епіфіза в пацієнтів з анемією та ХХН 5-ї стадії є патогенетично обґрунтованою та потребує подальшого вивчення, що буде представлено в наступних повідомленнях.

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

Участь авторів у підготовці статті: В.Є. Кондратюк — науковий керівник проекту, розробка наукової ідеї, дизайну дослідження, редагування статті; А.С. Петрова — основний виконавець, пошук літератури, збір матеріалу, відбір хворих, статистична обробка даних, написання статті; О.В. Карпенко — аналіз даних.

Список літератури

1. Pisoni R.L. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004. № 44. P. 94-111.
2. U.S. Renal Data System, *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and EndStage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013.
3. Колеснік М.О. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2017 рік. Уклад. Н.І. Козлюк, С.С. Ніколаєнко, О.О. Разважасєва; ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, 2018. 183 с.
4. Sica D.A., Mannino R. Antihypertensive Medications and Anemia. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2007. 9. P. 723-727.
5. Besarab A. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. № 11. P. 530-538.
6. Zaritsky J. et al. Hcpidin — a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. № 4. P. 1051-1056.
7. Labonia W., Rubio D., Arias C. Melatonin corrects reticuloendothelial blockage and iron status in haemodialysed patients. *Article in Nephrology.* 2005. 10(6).
8. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В. Характеристика мелатонінотворювальної функції епіфізу і пацієнтів з хронічною хворобою нирок у термінальній стадії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2019. 4(68). С. 94-102.
9. Hrenak J., Paulis L., Repova K. et al. Melatonin and Renal Protection: Novel Perspectives from Animal Experiments and Human Studies (review). *Curr. Pharm.* 2014. P. 936-949.
10. Russcher M., Koch B., Nagtegaal E. et al. The role of melatonin treatment in chronic kidney disease. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2012. № 17. P. 2644-2656.
11. Li D.Y., Smith D.G., Hardeland R., Yang M.Y., Xu H.L., Zhang L., Yin H.D., Zhu Q. Melatonin receptor genes in vertebrates. *Int. J. Mol. Sci.* 2013. 14(6). P. 11208-11223.
12. Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J., Adamah-Biassi E.B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M.L. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2016. 56. P. 361-383.

13. Van der Putten K., Koch B., van Someren E., Wielder J., Wee P.T., Nagtegaal E., Gaillard C. The role of renal function loss on circadian misalignment of cytokines EPO, IGF-1, IL-6 and TNF- α in chronic renal disease. *Neuroendocrinology Letters*. 2011. № 32(2). P. 148-153.

14. Icardi A., Paoletti E., De Nicola L., Mazzaferro S., Russo R., Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013. P. 1672-9.

15. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД стадії. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, та уніфіковані клінічні протоколи. Київ: Поліграф Плюс, 2016. 228 с.

16. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med*. 2005. №. 352. P. 1011-1023.

17. Nabavi S.M., Nabavi S.F., Sureda A., Xiao J. et al. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2019. 59(Suppl. 1). P. 4-16.

18. Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney International*. 2009. № 75. P. 976-981.

19. Wei Peng, Mengtong Lei, Jun Zhang, Yong Zhang. The protective effect of melatonin on the in vitro development of yak embryos against hydrogen peroxide-induced oxidative injury. *Cambridge University Press*, 2019. P. 118-125.

20. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Rosales-Corral S.A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum. Reprod. Update*. 2014. 20(2). P. 293-307.

Отримано/Received 30.01.2020

Рецензовано/Revised 06.02.2019

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2020 ■

Information about authors

V.E. Kondratiuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of propaedeutic of internal medicine 2, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kondratiuk_v@ukr.net
A.S. Petrova, postgraduate student, Department of propaedeutic of internal medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: anna2311doc@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1648-1481>.
O.V. Karpenko, PhD, Assistant at the Department of propaedeutic of internal medicine 2, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net

Кондратюк В.Е., Петрова А.С., Карпенко Е.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Клиническая оценка нарушений мелатонинообразующей функции эпифиза и анемии у больных с хронической болезнью почек 5-й стадии, которые лечатся гемодиализом

Резюме. Актуальность. Результаты ряда исследований доказали наличие взаимосвязи между функциональным состоянием эпифиза и функцией почек. Однако нарушение мелатонинообразующей функции эпифиза (МФЭ) у больных хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе (ГД), и его связь с развитием анемии у данной популяции пациентов являются малоизученным вопросом. **Цель:** провести клиническую оценку анемии у больных ХБП 5-й стадии, которые лечатся ГД, в зависимости от клинико-демографических показателей и определить ее связь с нарушением МФЭ. **Материалы и методы.** Обследованы 130 пациентов (50 % мужчин) с ХБП 5-й стадии, находящихся на лечении гемодиализом. С учетом уровня мелатонина (МТ) в слюне больных, которые лечатся ГД, разделили на две группы: группа I — 110 больных с нарушенной МФЭ, группа II — 20 пациентов с нормальной МФЭ. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Всем больным проведены клинико-лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови с определением всех показателей обмена железа крови, липидного профиля, измерение артериального давления, расчет индекса массы тела, определение концентрации мелатонина в слюне в разные периоды суток и паратгормона. **Результаты.** Обнаружена значительная распространенность нарушения МФЭ у больных ХБП 5-й стадии, которые лечатся ГД, и его связь с развитием анемии. Анализ циркадных уровней МТ в зависимости от степени тяжести анемии продемонстрировал глубокие их нарушения у пациентов со средней степенью тяжести анемии, при котором достоверная разница определялась по уровню МТ в ночное время ($p = 0,004$). Анализ корреляционных связей показал слабую отрицательную корреляционную связь между уровнем гемоглобина (Hb) и продолжительностью ле-

чения ГД ($r = -0,217$; $p < 0,05$), что может свидетельствовать о прогрессировании анемии при увеличении стажа почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Установлены положительные корреляции между Hb и уровнем дневного МТ ($r = 0,193$; $p < 0,05$) и более тесные — с уровнем ночного МТ ($r = 0,278$; $p < 0,05$), что отражает взаимосвязь между нарушением МФЭ и синтезом Hb. Продемонстрирована отрицательная корреляционная связь ферритина с Hb ($r = -0,31$; $p < 0,05$), с уровнем сывороточного железа ($r = -0,202$; $p < 0,05$) и уровнем трансферрина ($r = -0,234$ $p < 0,05$). Отрицательная корреляционная связь определяется между уровнем ферритина и дневным уровнем МТ в слюне ($r = -0,202$; $p < 0,05$), связь средней силы — с ночным уровнем МТ ($r = -0,396$; $p < 0,05$). При анализе уровня трансферрина определялись положительные корреляционные связи последнего с дневным уровнем МТ ($r = -0,332$; $p < 0,05$) и средние корреляционные связи — с ночным ($r = 0,447$; $p < 0,05$). Определена обратная слабая корреляционная связь трансферрина со стажем ГД ($r = -0,191$; $p < 0,05$). **Выводы.** Продемонстрирована высокая частота нарушения МФЭ (84,6 %), что ассоциируется со значительной распространенностью анемии и дефицита железа у больных ХБП 5-й стадии, находящихся на лечении ГД. У больных на ПЗТ установлена взаимосвязь между степенью дисфункции эпифиза и тяжестью анемии, при этом она усиливается с увеличением срока лечения ГД, продолжительности АГ. У больных на ГД концентрация ферритина отражает активность воспаления, возрастает при нарушении МФЭ. Дисфункция эпифиза и анемия имеют возрастзависимый характер: наиболее выражены в пожилом возрасте.

Ключевые слова: мелатонин; гемодиализ; мелатонинообразующая функция эпифиза; хроническая болезнь почек; железодефицитная анемия

V.E. Kondratiuk, A.S. Petrova, O.V. Karpenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Clinical assessment of disorders of the melatonin-forming function of the pineal gland and anemia in patients with chronic kidney disease stage 5 undergoing hemodialysis

Abstract. Background. The results of a number of studies have proved the relationship between the functional state of the pineal gland and renal function. However, violations of the melatonin-forming function (MFF) of the pineal gland in patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis and its relationship with the development of anemia in this population is a poorly understood issue. The purpose: to conduct a clinical assessment of anemia in patients with stage 5 CKD who are treated with hemodialysis depending on clinical and demographic parameters, and to determine its correlation with the violation of MFF. **Materials and methods.** We examined 130 people (50 % of men) with stage 5 CKD undergoing hemodialysis treatment. Based on the level of melatonin in saliva, patients treated with hemodialysis were divided into two groups: group I — 110 individuals with impaired MFF, group II — 20 people with normal MFF. The control group included 20 healthy individuals matched for age and gender. All patients underwent clinical and laboratory studies: general and biochemical blood tests with determination of all indicators of blood iron metabolism, lipid profile, blood pressure measurement, body mass index calculation, evaluation of the salivary melatonin concentration at different periods of the day, as well as parathyroid hormone. **Results.** A significant prevalence of MFF disturbance was found in patients with stage 5 CKD, which are treated with hemodialysis, and its relationship with the development of anemia. Analysis of circadian melatonin levels depending on the severity of anemia demonstrated their profound impairment in patients with moderate severity of anemia, in which a significant difference was determined by the level of melatonin at night ($p = 0.004$). Correlation analysis showed a weak negative correlation between the level of hemoglobin and the duration of hemodialysis ($r = -0.217$; $p < 0.05$) that may indicate the progression of anemia with an in-

crease in the duration of renal replacement treatment. Positive correlations were established between hemoglobin concentration and the level of daytime melatonin ($r = 0.193$; $p < 0.05$), and closer relationship — with the level of nighttime melatonin ($r = 0.278$; $p < 0.05$), which reflects the correlation between the violation of MFF and hemoglobin synthesis. A negative correlation was demonstrated between ferritin and hemoglobin level ($r = -0.31$; $p < 0.05$), as well as with serum iron concentration ($r = -0.202$; $p < 0.05$) and the level of transferrin ($r = -0.234$; $p < 0.05$). A negative correlation is determined between the level of ferritin and the daytime salivary melatonin ($r = -0.202$; $p < 0.05$), and the relationship of average strength — with salivary melatonin at night ($r = -0.396$; $p < 0.05$). When analyzing the level of transferrin, we determined the positive correlation of the latter with the daytime melatonin ($r = -0.332$; $p < 0.05$), and average correlation — with melatonin level at night ($r = 0.447$; $p < 0.05$). The inverse weak correlation was found between transferrin concentration and hemodialysis duration ($r = -0.191$; $p < 0.05$). **Conclusions.** A high frequency of MFF disturbance was demonstrated (84.6 %), which is associated with a significant prevalence of anemia and iron deficiency in patients with stage 5 CKD undergoing hemodialysis treatment. In people receiving renal replacement treatment, a relationship was established between the degree of pineal gland dysfunction and the severity of anemia; at that, it increases with an increase in the duration of hemodialysis treatment and the duration of hypertension. In hemodialysis patients, the concentration of ferritin reflects the activity of inflammation that increases with a violation of MFF. Pineal gland dysfunction and anemia have age-dependent nature: they are most severe in old age.

Keywords: melatonin; hemodialysis; melatonin-forming function of the pineal gland; chronic kidney disease; iron deficiency anemia

Буднік Т.В.

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

Прогностичне значення статі та віку дитини в реалізації інфекції сечової системи та формуванні характеру її перебігу

Резюме. Актуальність. Вивчення нових та менеджмент доведених факторів ризику інфекції сечової системи (ІСС) у дітей набувають особливої актуальності в сучасних умовах глобалізації суспільства. **Мета дослідження** — вивчення особливостей поширеності ІСС у дітей залежно від статі та віку пацієнта й оцінка прогностичної значимості цих факторів у реалізації ІСС, впливи на характер її перебігу. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 2658 дітей із ІСС віком від 1 місяця до 18 років. Обстеження пацієнтів й оцінка отриманих даних проводились за інформованою згодою дітей, їх батьків й відповідно до Гельсінської декларації прав людини. Згідно з дизайном дослідження передбачався розподіл пацієнтів за статтю та віком. Групи за віком були визначені як: < 1 року, 1–3 роки, 4–6 років, 7–12 років та 13–18 років. Статистичний аналіз залежності події ІСС від віку та статі дитини здійснювався шляхом дослідження показників за методом відношення шансів (OR, RR). **Результати.** Визначено, що відносний ризик (RR) ІСС у хлопців < 1 року у 2,3 раза був більшим, ніж у дівчат ($2,318 \pm 0,261$ (1,395; 3,852) vs $0,433 \pm 0,260$ (0,260; 0,717), $p < 0,05$). У підлітковому віці RR ІСС у дівчат та хлопців майже зрівнювався ($1,108 \pm 0,290$ (0,623; 1,970) vs $0,903 \pm 0,290$ (0,508; 1,605), $p > 0,05$). Відносний ризик хронічного пієлонефриту в хлопців був вірогідно вищим у 2,4 раза ($2,426 \pm 0,230$ (1,551; 3,795) vs $0,412 \pm 0,230$ (0,264; 0,645), $p < 0,05$). У дівчат у 2,2 раза був вищим RR хронічного циститу ($2,19 \pm 0,43$ (0,951; 5,044) vs $0,457 \pm 0,430$ (0,198; 1,051), $p > 0,05$) та в 1,7 раза — гострого пієлонефриту ($1,744 \pm 0,210$ (1,163; 2,615) vs $0,573 \pm 0,210$ (0,382; 0,860), $p < 0,05$). Загалом дівчата мали в сотні разів вищий RR ІСС ($682,382 \pm 0,146$ (513,003; 907,690) vs $0,001 \pm 0,146$ (0,001; 0,002), $p < 0,05$), однак хлопці мали в 1,5 раза вищий RR рекурентного перебігу ІСС ($1,526 \pm 0,210$ (1,018; 2,286) vs $0,655 \pm 0,206$ (0,437; 0,982), $p < 0,05$). **Висновки.** Стать та вік дитини як фактори впливу мали прогностичне значення щодо ймовірності та відносного ризику ІСС, так само як і щодо формування характеру перебігу захворювання.

Ключові слова: інфекція сечової системи; діти; вік; стать

Вступ

Визначено, що первинна педіатрична інфекція сечової системи (ІСС) в Америці становить понад 1,5 мільйона відвідувань лікаря на рік та коштує системі охорони здоров'я до 180 мільйонів доларів [1]. За статистичними звітами Міністерства охорони здоров'я, поширеність мікробно-запальних захворювань органів сечової системи в дітей в Україні наближається до 8,0 %, причому серед звернень дітей за невідкладною допомогою випадки з приводу ІСС становлять до 14 % [2, 3].

Така поширеність ІСС актуалізує питання точної та своєчасної її діагностики в дітей для відповідного лікування, запобігання повторним епізодам, запобігання довготривалим ускладненням та формуванню хронічної ниркової недостатності [4, 5]. Обізнаність лікарями щодо особливостей поширення захворювання серед дітей різних вікових категорій з урахуванням гендерної приналежності має певний діагностичний сенс у плані стратифікації пацієнта групи ризику щодо її реалізації та рецидивного перебігу на-

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» (Роскі), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Буднік Тетяна Василівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри нефрології та нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: budniktania8@gmail.com

For correspondence: T.V. Budnik, MD, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: budniktania8@gmail.com

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

лаштовує пильність фахівця на предмет ранньої діагностики [6].

На сьогодні принаймні 2 % хлопчиків та 7 % дівчаток у перші 6 років життя хворіють на ІСС. До досягнення 2-річного віку — 2,2 % хлопців та 2,1 % дівчаток переносять ІСС. Причому близько в половини хлопчиків ІСС діагностують протягом перших 12 місяців життя, тоді як у 80 % дівчат — у більш пізньому віці [5, 7].

Ми розуміємо, що концепція щодо ІСС, її епідеміології не можуть бути сталим процесом. Ці питання потребують динамічного вивчення, а інколи і перегляду. Аналіз сприятливих чинників для ІСС у сучасних умовах життя дитини є актуальним як для нових можливих факторів ризику, так і для тих, що вже набули доказовості [8]. Отже, щоб адекватно розуміти реальну ситуацію розвитку ІСС у дитини, умови її прогресування, треба проводити моніторинг факторів ризику, у тому числі таких, як вік та стать пацієнта [6, 9].

Метою нашого дослідження стало вивчення сучасних особливостей поширеності ІСС, її нозологічного розподілу в дітей різних вікових категорій та статі і визначенням прогностичного ризику цих факторів.

Матеріали та методи

До дослідження увійшли 2658 дітей віком від 1 місяця до 18 років із ІСС, які були обстежені та проліковані на базі дитячого нефрологічного відділення ДМКЛ № 1 м. Києва за період 2009–2019 рр. Обстеження пацієнтів й оцінка отриманих даних проводились за інформованою згодою дітей, їх батьків й відповідно до Гельсінської декларації прав людини. За характером дослідження було клінічним, рандомізованим, частково ретроспективним. Верифікація діагнозів та застосована терапія проводилися в рамках уніфікованого клінічного протоколу Міністерства охорони здоров'я України № 627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Були застосовані стандартні методи діагностики (загальний аналіз крові та сечі, печінкові та ниркові проби з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації, протеїнограма, визначення С-реактивного білка, аналіз сечі за Нечипоренком та Зимницьким, бактеріальний посів сечі для визначення збудника та його чутливості диско-дисперсійним методом, ультразвукове дослідження нирок та сечового міхура, мікційна цистограма, екскреторна урографія).

За дизайном дослідження контингент пацієнтів був розподілений за статтю та віком на 10 груп. Розподіл за віком мав такі градації: < 1 року, 1–3 роки, 4–6 років, 7–12 років та 13–18 років.

Оцінка розподілу показників у групах, що мав характеристики нормального, проводилася за критерієм χ^2 Пірсона. Для кількісної оцінки тісноти зв'язку між ІСС та такими факторами, як стать пацієнта, його вік, здійснювалися математичні розрахунки показника відношення шансів (OR) із визначенням стандартної похибки (S). При $OR > 1$ шанс виявити фактор ризи-

ку вважався більшим у групі з наявністю події. Тобто між фактором та ймовірністю події підтверджувався прямий зв'язок. При $OR < 1$ шанс виявити фактор ризику був більшим у групі порівняння. Тобто фактор мав обернений зв'язок з ймовірністю події. При $OR = 1$ шанси виявити фактор ризику в групах порівняння були однаковими. Тобто фактор не впливав на ймовірність події [10].

Для оцінки статистичної значимості (p) показника OR розраховувались границі 95% довірчого інтервалу (ДІ). Чим менше було значення 95% ДІ, тим більш істотною була виявлена залежність. Нами також був розрахований та статистично оцінений відносний ризик події (RR) — відношення ризику події в пацієнтів, які підпали під дію фактора, до контрольної групи. При $RR = 1$ залежність події від фактора відхилялась. Пороговим значенням для оцінки рівня статистичної значущості досліджуваних параметрів було прийнято $p \leq 0,05$.

Під час аналітико-математичної обробки даних було використано програмне забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода EULAIID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU) та STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., серійний номер ZZS9990000099100363DEMO-L).

Результати та обговорення

Із загальної кількості пацієнтів, хворих на ІСС, дівчатка становили переважну більшість — 96,3 % (2560/2658), хлопчики — лише 3,7 % (98/2658). Розподіл дітей за статтю за різними віковими категоріями наведений у табл. 1.

Як видно з табл. 1, захворюваність на ІСС серед дівчаток порівняно з хлопцями переважала в абсолютній більшості в усіх вікових категоріях, причому максимальний розрив у співвідношенні хлопчиків до дівчаток спостерігався у віковому інтервалі 1–3 роки і становив 1 : 31,2 ($p < 0,001$). У відносній більшості захворюваність на ІСС серед хлопчиків переважала таку серед дівчаток лише у віковій категорії < 1 року — 18,5 % (20/98) проти 10 % (256/2560) відповідно ($p < 0,001$). Якщо розглядати показник захворюваності на ІСС окремо в кожній гендерній групі, то серед хлопчиків максимально часто ІСС реєструвалася у віці 1–3 роки — 25,9 % (25/98), мінімально — у віці 13–18 років — 14,8 % (14/98). У групі дівчаток від ІСС частіше страждали пацієнтки також віком 1–3 роки — 30,4 % (780/2560) та рідше — віком < 1 року — 10 % (256/2560).

Оцінку ризику ІСС залежно від віку пацієнта (OR) у гендерних групах та відносного ризику події залежно від віку та статі (RR) наведено в табл. 2.

За аналізом даних табл. 2 видно, що серед хлопчиків найбільший шанс події ІСС припадає на вік < 1 року ($OR = 0,095 \pm 0,230$ (0,061; 0,149), $p < 0,05$) та найменший шанс спостерігався у віці 13–18 років ($OR = 0,071 \pm 0,270$ (0,041; 0,120), $p < 0,05$). У дівчаток найбільший шанс реалізувати ІСС припадав на вік 1–3 роки ($OR = 1,901 \pm 0,050$ (1,718; 2,103), $p < 0,05$) із

майже однаковими можливостями в інші вікові періоди життя.

Результати аналізу показників відносного ризику ICC показали, що хлопці віком < 1 року мали ризик ICC у 2,3 раза більший від дівчаток ($RR = 2,318 \pm 0,261$ (1,395; 3,852) vs $0,433 \pm 0,260$ (0,260; 0,717), $p < 0,05$). Дівчатка мали переваги у відносному ризику ICC, починаючи з 2-го року життя, та в підлітковому віці відносний ризик ICC у дівчаток та хлопчиків був близько 1,0, тобто майже однаковим.

Слід також зазначити, що числові значення показників відношення шансу (OR) у дівчат в усі вікові періоди були вищі від таких у хлопців, тоді як значення відносного ризику (RR) були вищими у дівчаток із 2-го року життя.

Розподіл частоти ICC за нозологічним визначенням у гендерних групах та статистична оцінка зв'язку між ними приведені в табл. 3.

Як видно з табл. 3, у групі хлопців частіше реєструвались гострий та хронічний пієлонефрит (46 %

Таблиця 1. Розподіл хворих із ICC за віком та статтю

Вік, роки	Стать		Співвідношення хлопчиків до дівчаток, абс.	Загалом, абс. (%)	p
	Хлопчики, абс. (%)	Дівчатка, абс. (%)			
До 1	20/98 (18,5)	256/2560 (10)	1 : 12,8	276/2658 (10,4)	0,0009
1–3	25/98 (25,9)	780/2560 (30,4)	1 : 31,2	805/2658 (30,3)	0,00003
4–6	19/98 (19,8)	542/2560 (21,2)	1 : 28,5	561/2658 (21,1)	0,00017
7–12	20/98 (20,9)	583/2560 (22,8)	1 : 29	603/2658 (22,7)	0,00015
13–18	14/98 (14,8)	399/2560 (15,6)	1 : 28,5	413/2658 (15,5)	0,00071

Примітка: p — розбіжність між показниками в групах порівняння за критерієм χ^2 із поправкою Сйтса.

Таблиця 2. Імовірність (OR) та відносний ризик (RR) ICC залежно від віку та статі пацієнта

Показники OR, RR	До 1 року	1–3 роки	4–6 років	7–12 років	13–18 років
$OR_1 \pm S$ (95% ДІ)	$0,095 \pm 0,230$ (0,061; 0,149)*	$0,083 \pm 0,200$ (0,056; 0,124)*	$0,081 \pm 0,230$ (0,051; 0,128)*	$0,085 \pm 0,230$ (0,054; 0,133)*	$0,071 \pm 0,270$ (0,041; 0,120)*
$OR_2 \pm S$ (95% ДІ)	$1,70 \pm 0,08$ (1,451; 1,982)*	$1,901 \pm 0,050$ (1,718; 2,103)*	$1,793 \pm 0,060$ (1,593; 2,012)*	$1,808 \pm 0,060$ (1,617; 2,022)*	$1,738 \pm 0,070$ (1,526; 1,980)*
$RR_1 \pm S$ (95% ДІ)	$2,318 \pm 0,260$ (1,395; 3,852)*	$0,782 \pm 0,240$ (0,492; 1,240)#	$0,895 \pm 0,260$ (0,538; 1,491)#	$0,87 \pm 0,26$ (0,527; 1,433)#	$0,903 \pm 0,290$ (0,508; 1,605)#
$RR_2 \pm S$ (95% ДІ)	$0,433 \pm 0,260$ (0,260; 0,717)*	$1,28 \pm 0,24$ (0,806; 2,031)#	$1,179 \pm 0,270$ (0,700; 1,984)#	$1,15 \pm 0,23$ (0,698; 1,846)#	$1,108 \pm 0,290$ (0,623; 1,970)#

Примітки: OR_1 — імовірність події для хлопців та OR_2 — для дівчаток, RR_1 — відносний ризик події для хлопців та RR_2 — для дівчаток; * — $p < 0,05$; # — $p > 0,05$.

Таблиця 3. Частота та ймовірність нозологічної одиниці ICC залежно від статі пацієнта

Нозологія, абс. (%)	Стать		$OR_1 \pm S$ (95% ДІ)	$OR_2 \pm S$ (95% ДІ)	$RR_1 \pm S$ (95% ДІ)	$RR_2 \pm S$ (95% ДІ)
	Хлопці, абс. (%)	Дівчата, абс. (%)				
ICC	18/98 (18,4)	334/2560 (13,0)	$0,225 \pm 0,290$ (0,120; 0,403)*	$0,15 \pm 0,07$ (0,132; 0,170)*	$1,50 \pm 0,27$ (0,888; 2,533)#	$0,667 \pm 0,270$ (0,395; 1,126)#
ХЦ	6/98 (6,1)	320/2560 (12,5)	$0,065 \pm 0,45$ (0,027; 0,156)*	$0,143 \pm 0,070$ (0,126; 0,163)*	$0,457 \pm 0,430$ (0,198; 1,051)#	$2,190 \pm 0,430$ (0,951; 5,044)#
ГПН	45/98 (46)	1528/2560 (59,7)	$1,047 \pm 0,260$ (0,633; 1,731)#	$1,481 \pm 0,050$ (1,345; 1,630)*	$0,573 \pm 0,210$ (0,382; 0,860)*	$1,744 \pm 0,210$ (1,163; 2,615)*
ХПН	29/98 (29,5)	378/2560 (14,8)	$0,42 \pm 0,26$ (0,251; 0,704)*	$0,173 \pm 0,060$ (0,153; 0,196)#	$2,426 \pm 0,230$ (1,551; 3,795)*	$0,412 \pm 0,230$ (0,264; 0,645)*

Примітки: ICC — інфекція сечової системи без визначення локалізації; ХЦ — хронічний цистит; ГПН — гострий пієлонефрит; ХПН — хронічний пієлонефрит; OR_1 — імовірність події для хлопців та OR_2 — для дівчат; RR_1 — відносний ризик події для хлопців та RR_2 — для дівчат; * — $p < 0,05$; # — $p > 0,05$.

(45/98) та 29,5 % (29/98) відповідно). Причому ймовірність події (OR, $p > 0,05$) та відносний ризик (RR, $p < 0,05$) гострого пієлонефриту були меншими за відповідні в дівчаток. Тоді як відносний ризик хронічного пієлонефриту в хлопчиків був вірогідно вищим у 2,4 рази (OR $0,42 \pm 0,26$ (0,251; 0,704) vs $0,173 \pm 0,060$ (0,153; 0,196) та RR $2,426 \pm 0,230$ (1,551; 3,795) vs $0,412 \pm 0,230$ (0,264; 0,645)). У хлопчиків також вірогідно частіше виникали питання з діагностики топіки ураження сечового тракту порівняно з дівчатками (OR $0,225 \pm 0,290$ (0,120; 0,403) vs $0,150 \pm 0,070$ (0,132; 0,170) та RR $1,50 \pm 0,27$ (0,888; 2,533) vs $0,667 \pm 0,270$ (0,395; 1,126)).

У дівчаток у 2,2 рази був вищим відносний ризик хронічного циститу (OR $0,143 \pm 0,070$ (0,126; 0,163) vs $0,065 \pm 0,450$ (0,027; 0,156), $p < 0,05$; RR $2,190 \pm 0,430$ (0,951; 5,044) vs $0,457 \pm 0,43$ (0,198; 1,051), $p > 0,05$) та в 1,7 рази — гострого пієлонефриту (OR $1,481 \pm 0,050$ (1,345; 1,630), $p < 0,05$ vs $1,047 \pm 0,260$ (0,633; 1,731) та RR $1,744 \pm 0,210$ (1,163; 2,615) vs $0,573 \pm 0,210$ (0,382; 0,860), $p < 0,05$).

У нашому дослідженні 48 % (47/98) хлопців мали рекурентний перебіг ICC, дівчатка — у 37,7 % (964/2560) випадків. Результати аналізу ймовірності та відносного ризику ICC, її рекурентного перебігу залежно від статі пацієнта подано в табл. 4.

Як бачимо, дівчатка мали дуже високу ймовірність ICC порівняно з хлопцями (OR $18,151 \pm 0,105$ (14,764; 22,315) vs $0,055 \pm 0,105$ (0,045; 0,068), $p < 0,05$), так само як і відносний ризик (RR $682,382 \pm 0,146$ (513,003; 907,69) vs $0,001 \pm 0,146$ (0,001; 0,002), $p < 0,05$). Хлопчики же мали невірогідно вищу ймовірність реінфекції (OR $0,922 \pm 0,248$ (0,567; 1,497) vs $0,371 \pm 0,047$ (0,339; 0,407), $p > 0,05$) та вірогідно вищий (у 1,5 рази) відносний ризик повторної ICC (RR $1,526 \pm 0,210$ (1,018; 2,286) vs $0,655 \pm 0,206$ (0,437; 0,982), $p < 0,05$).

Отримані нами дані не суперечать існуючим літературним, наприклад, щодо того, що дівчатка більш схильні до ICC та ранній вік для хлопчика є фактором ризику [3, 5]. Але ми звернули увагу на те, що в нашому дослідженні дівчатка з ICC мали абсолютну більшість в усі вікові періоди, а в хлопчиків у підлітковому віці відносний ризик ICC зростав й майже дорівнював такому

у дівчаток. Крім того, нами було показано, що хлопці мали більшу схильність до рекурентного й ускладненого перебігу ICC, частіше стикалися з діагностичними труднощами в плані рівня локалізації запального процесу.

Дівчатка ж, маючи більші шанси на ICC, відносно рідше мали реінфекцію та ускладнений перебіг ICC, як, наприклад, частіше формували хронічний цистит, ніж хронічний пієлонефрит. Вік 1–3 роки виявився однаково значущим як для дівчат, так і для хлопців у плані найвищої абсолютної захворюваності на ICC порівняно з іншими віковими періодами.

Отже, стать та вік дитини вірогідно впливали на ймовірність та відносний ризик ICC. Крім того, ми вважаємо перспективним подальше вивчення прогностичного значення цих факторів та можливих інших в їх сукупній дії в ініціації ICC у дітей, впливі на характер перебігу. Чітко означений перелік та градація факторів ризику ICC дозволять лікарю-педіатру, лікарю-нефрологу підвищити терапевтичну та профілактичну ефективність моніторингу захворювання.

Висновки

1. Стать та вік дитини мали прогностичне значення щодо ймовірності та відносного ризику ICC та характеру її перебігу.

2. Відносний ризик ICC у хлопчиків віком < 1 року у 2,3 рази був більшим від такого в дівчаток (RR $2,318 \pm 0,261$ (1,395; 3,852) vs $0,433 \pm 0,260$ (0,260; 0,717), $p < 0,05$).

3. У підлітковому віці відносний ризик ICC у дівчат та хлопців був майже однаковим (RR $1,108 \pm 0,290$ (0,623; 1,970) vs $0,903 \pm 0,290$ (0,508; 1,605), $p > 0,05$).

4. Відносний ризик хронічного пієлонефриту в хлопців був вірогідно вищим — у 2,4 рази (RR $2,426 \pm 0,230$ (1,551; 3,795) vs $0,412 \pm 0,230$ (0,264; 0,645), $p < 0,05$).

5. У дівчаток у 2,2 рази був вищим відносний ризик хронічного циститу (RR $2,190 \pm 0,430$ (0,951; 5,044) vs $0,457 \pm 0,430$ (0,198; 1,051), $p > 0,05$) та в 1,70 рази — гострого пієлонефриту (RR $1,744 \pm 0,210$ (1,163; 2,615) vs $0,573 \pm 0,210$ (0,382; 0,860), $p < 0,05$).

Таблиця 4. Ймовірність ICC та її реінфекції залежно від статі пацієнта

OR та RR	ICC	Реінфекція
OR ₁ ± S, 95% ДІ	0,055 ± 0,105 (0,045; 0,068)*	0,922 ± 0,248 (0,567; 1,497)#
OR ₂ ± S, 95% ДІ	18,151 ± 0,105 (14,764; 22,315)*	0,371 ± 0,047 (0,339; 0,407)*
RR ₁ ± S, 95% ДІ	0,001 ± 0,146 (0,001; 0,002)*	1,526 ± 0,21 (1,018; 2,286)*
RR ₂ ± S, 95% ДІ	682,382 ± 0,146 (513,003; 907,69)*	0,655 ± 0,206 (0,437; 0,982)*

Примітки: OR₁ — ймовірність події для хлопців та OR₂ — для дівчат; RR₁ — відносний ризик події для хлопців та RR₂ — для дівчат; * — $p < 0,05$; # — $p > 0,05$.

6. Дівчата мали в сотні разів вищий відносний ризик ICC ($RR\ 682,382 \pm 0,146\ (513,003; 907,690)$ vs $0,001 \pm 0,146\ (0,001; 0,002)$, $p < 0,05$).

7. Хлопці мали в 1,5 раза вищий відносний ризик рекуррентної ICC ($RR\ 1,526 \pm 0,210\ (1,018; 2,286)$ vs $0,655 \pm 0,206\ (0,437; 0,982)$, $p < 0,05$).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Фінансування. Робота виконана у рамках НДР кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок», 0114U002216, термін виконання — 2013–2018 рр. та «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії», термін виконання — 2019–2023 рр.

Подяки. Автор висловлює подяку завідуючій дитячим нефрологічним відділенням ДМКЛ № 1 м. Києва Мордовець Єлизаветі Михайлівні та лікарям відділення: Тихоненко Наталії Олександрівні, Гороховській Тетяні Олександрівні, Виноградовій Тетяні Миколаївні та Маркотенко Ользі Олегівні за допомогу в обстеженні та curaції пацієнтів.

Список літератури

1. Jackson E.C. *Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future. Pediatrics in Review. 2015. Vol. 36. doi: 10.1542/pir.36-4-153.*

2. Іванов Д.Д. Імунопрофілактика рецидивуючих інфекцій сечових шляхів. *Нирки. 2019. Т. 8. № 1. С. 40–42. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku_2019_8_1_9.*

3. Фоміна С.П. Інфекція сечової системи у дітей: проект клінічного протоколу. *Український журнал нефрології та діалізу. 2017. № 4(56). С. 48–67.*

4. *Clinical guideline for the management and investigation of urinary tract infection in children. NHS Trust: Royal Cornwall Hospital; 2017. 19 p. Режим доступу: www.rcth.nhs.uk.*

5. Copp H.L., Schmidt B. *Work up of pediatric urinary tract infection. Urol. Clin. North Am. 2015. Vol. 42. P. 519–526. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.011. Epub 2015 Aug 4.*

6. Desai D.J., Gilbert B., McBride C.A. *Paediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. The Royal Australian College of General Practitioners; 2016. Vol. 45. P. 558–564. PMID: 27610444.*

7. Morello W., La Scola C., Alberici I., Montini G. *Acute pyelonephritis in children. Pediatr. Nephrol. 2016. Vol. 31. P. 1253–1265. doi: 10.1007/s00467-015-3168-5. Epub 2015, Aug 4.*

8. Hewitt I.K., Pennesi M., Morello W. et al. *Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection—related renal scarring: a systematic review. Pediatrics. 2017. Vol. 139. doi: 10.1542/peds.20163145.*

9. Shaikh N., Mattoo T.K., Keren R. et al. *Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. JAMA Pediatr. 2016. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.1181.*

10. Bland M. *An introduction to medical statistics. Oxford University Press, 2015. 4th ed. 464 p. ISBN 978-0-19-958992-0.*

Отримано/Received 31.01.2020

Рецензовано/Revised 05.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2020 ■

Information about author

T.V. Budnik, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>.

Будник Т.В.

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

Прогностическое значение пола и возраста ребенка в реализации инфекции мочевой системы и формировании характера ее течения

Резюме. Актуальность. Изучение новых и менеджмент доказанных факторов риска инфекции мочевой системы (ИМС) у детей приобретает особую актуальность в современных условиях глобализации общества. **Цель исследования** — изучение особенностей распространенности ИМС у детей в зависимости от пола и возраста пациента и оценка прогностической значимости этих факторов в реализации ИМС, влиянии на характер ее течения. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 2658 детей с ИМС в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Обследование пациентов и оценка полученных данных проводились с информированным согласием детей, их родителей и в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека. Согласно дизайну исследования предполагалось распределение пациентов по полу и возрасту. Группы по возрасту определены как: < 1 года, 1–3 года, 4–6 лет, 7–12 лет и 13–18 лет. Статистический анализ зависимости события ИМС от возраста и пола ребенка осуществлялся путем исследования показателей по методу отношения шансов (OR, RR). **Результаты.** Определено, что относительный риск (RR) ИМС у мальчиков < 1 года в 2,3 раза был больше, чем у девочек ($2,318 \pm 0,261$

($1,395; 3,852$) vs $0,433 \pm 0,26\ (0,260; 0,717)$, $p < 0,05$). В подростковом возрасте RR ИМС у девушек и парней почти уравнивался ($1,108 \pm 0,290\ (0,623; 1,970)$ vs $0,903 \pm 0,290\ (0,508; 1,605)$, $p > 0,05$). Относительный риск хронического пиелонефрита у мальчиков был достоверно выше в 2,4 раза ($2,426 \pm 0,230\ (1,551; 3,795)$ vs $0,412 \pm 0,230\ (0,264; 0,645)$, $p < 0,05$). У девочек в 2,2 раза был выше RR хронического цистита ($2,19 \pm 0,43\ (0,951; 5,044)$ vs $0,457 \pm 0,430\ (0,198; 1,051)$, $p > 0,05$) и в 1,7 раза — острого пиелонефрита ($1,744 \pm 0,210\ (1,163; 2,615)$ vs $0,573 \pm 0,210\ (0,382; 0,860)$, $p < 0,05$). В целом девочки имели в сотни раз выше RR ИМС ($682,382 \pm 0,146\ (513,003; 907,690)$ vs $0,001 \pm 0,146\ (0,001; 0,002)$, $p < 0,05$), однако мальчики имели в 1,5 раза выше RR рекуррентного течения ИМС ($1,526 \pm 0,210\ (1,018; 2,286)$ vs $0,655 \pm 0,206\ (0,437; 0,982)$, $p < 0,05$). **Выводы.** Пол и возраст ребенка как факторы влияния имели прогностическое значение для определения вероятности и относительного риска ИМС, а также влияли на формирование характера течения заболевания.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы; дети; возраст; пол

T.V. Budnik

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The prognostic significance of sex and age of the child in the urinary tract infection and the formation of the nature of its course

Abstract. Background. The study of new and management of proven risk factors for urinary tract infection (UTI) in children is of particular relevance in the current conditions of globalization of society. The purpose: to study the features of the prevalence of UTI in children, depending on the gender and age of the patient, and to assess the prognostic significance of these factors in UTI, influence on the nature of its course. **Materials and methods.** Two thousand six hundred and fifty-eight children with UTI aged 1 month to 18 years participated in the study. Patients' screening and evaluation of the data were conducted with the informed consent of children, their parents, and by following the Declaration of Human Rights of Helsinki. The study design suggested the distribution of patients by gender and age. The age groups were defined as: < 1 year, 1–3, 4–6, 7–12, and 13–18 years. Statistical analysis of the dependence of the UTI on the age and gender was performed by evaluating indicators using the relative risk (RR). **Results.** It was found that RR of UTI in boys under 1 year of age was 2.3 times higher

than in girls (2.318 ± 0.261 (1.395; 3.852) vs 0.433 ± 0.260 (0.260; 0.717), $p < 0.05$). In adolescence, RR of UTI in girls and boys was almost equal (1.108 ± 0.290 (0.623; 1.970) vs 0.903 ± 0.290 (0.508; 1.605), $p > 0.05$). The RR of chronic pyelonephritis in boys was significantly higher — by 2.4 times (2.426 ± 0.230 (1.551; 3.795) vs 0.412 ± 0.230 (0.264; 0.645), $p < 0.05$). Girls had 2.2 times higher RR of chronic cystitis (2.19 ± 0.43 (0.951; 5.044) vs 0.457 ± 0.430 (0.198; 1.051), $p > 0.05$) and 1.7 times higher — of acute pyelonephritis (1.744 ± 0.210 (1.163; 2.615) vs 0.573 ± 0.210 (0.382; 0.860), $p < 0.05$). In general, girls had a hundred-fold higher RR of UTI (682.382 ± 0.146 (513.003; 907.69) vs 0.001 ± 0.146 (0.001; 0.002), $p < 0.05$), but boys had a 1.5 times higher RR of recurrent UTI (1.526 ± 0.210 (1.018; 2.286) vs 0.655 ± 0.206 (0.437; 0.982), $p < 0.05$). **Conclusions.** Gender and age of the child as factors of influence had prognostic significance for the likelihood and relative risk of UTI, as well as for the formation of the nature of the disease.

Keywords: urinary tract infection; children; age; gender

НОКАМЕН®

НЕФРОПРОТЕКТОР З ШИРОКИМИ МОЖЛИВОСТЯМИ

- ▶ **Проявляє уроантисептичні властивості^{1,2}**
- ▶ **Запобігає рецидивам хронічного циститу²**
- ▶ **Виводить дрібні сечові конкременти і пісок³**



УДК 616.633.979.733

Величко В.І., Синенко В.І., Лагода Д.О.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Раціональність застосування Нокамену в практиці сімейного лікаря

Резюме. Лікарі загальної практики та сімейної медицини найчастіше стикаються з проблемою коморбідності пацієнтів. Поліпрагмазія, як наслідок поліморбідності, призводить до збільшення вірогідності розвитку системних і небажаних ефектів застосування препаратів, що, у свою чергу, зменшує комплаєнс між лікарем і пацієнтом. Одним із поширених коморбідних захворювань є патологія нирок. Сечокам'яна хвороба посідає друге місце за поширеністю, третє — як причина смерті й четверте — за інвалідністю серед урологічних захворювань. Сучасна медицина повинна вирішувати питання лікування пацієнта препаратами, що містять багато компонентів, з метою одночасного впливу на різні ланки патогенезу захворювання. Так, одним із таких засобів на українському ринку є рослинно-мінеральний комплекс Нокамен. До складу Нокамену входять вісім рослинних компонентів і два мінерали, що в комплексі дають нефропротективний ефект.

Ключові слова: сімейний лікар; нирки; сечокам'яна хвороба; нефропротекція; профілактика

Сучасна українська медицина переживає раціоналізаторські зміни, і на сьогодні найбільше це торкнулося саме лікарів первинної ланки — лікарів загальної практики та сімейної медицини (ЗПСМ). Лікарі ЗПСМ найчастіше стикаються з проблемою коморбідності пацієнтів. Проведено низку досліджень, у яких показано, що пацієнти з хронічними й коморбідними захворюваннями найбільше звертаються саме до лікарів первинної ланки, а витрати на їх лікування становлять значну суму як із бюджету країни, у якій мешкають пацієнти, так і з власних коштів пацієнта [1–3].

Встановлено, що в США понад 80 % коштів страхової медицини витрачається на надання медичної допомоги пацієнтам, які мають понад 4 захворювання з хронічним перебігом [4]. У дослідженні Н.С. Кім та співавт. показано, що в пацієнтів, у яких було діагностовано цукровий діабет, спостерігався кореляційний зв'язок між відвідуванням лікаря й призначенням лікування і наявністю й кількістю супутніх захворювань. Тобто чим більше коморбідних захворювань, тим більше відвідувань лікаря й призначених препаратів [5].

Ще однією проблемою, з якою стикаються лікарі й пацієнти, є поліпрагмазія. Поліпрагмазія, як наслідок поліморбідності, призводить до збільшення вірогідності розвитку системних і небажаних ефектів застосування препаратів, що, у свою чергу, зменшує комплаєнс між лікарем і пацієнтом [6, 7].

Серед коморбідних захворювань найчастіше зустрічаються такі, як ішемічна хвороба серця, дисциркуляторна енцефалопатія, артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, неопластичні процеси, хронічний гастрит із секреторною недостатністю, хронічний пієлонефрит, аденома передміхурової залози, цукровий діабет, остеохондроз хребта, артроз.

Більшість перелічених захворювань є системними, вони впливають на органи-мішені, одним з яких є нирки. Лікування захворювань нирок є тривалим процесом, а ліки чинять побічний вплив на інші органи, тому є доцільним використання рослинних препаратів для лікування поліморбідних пацієнтів у практиці лікаря ЗПСМ.

За даними Національного реєстру Нідерландів, у пацієнтів з таким загрозливим захворюванням, як

цукровий діабет, у 44 % випадків є коморбідне захворювання [8]. Загальновідомо, що, крім коморбідних захворювань, пацієнти з цукровим діабетом мають проблеми з органами-мішенями. У нашій статті ми зробимо акцент на нирках.

Ще до появи клінічних проявів наявність протеїнурії та інші зміни в аналізі сечі свідчать про те, що ниркова функція порушена, саме на цьому етапі необхідна терапія для профілактики захворювань нирок, а за їх наявності слід запобігти більш тяжкому перебігу захворювання. У дослідженні R.G. Singh проводили порівняльний аналіз ефективності застосування препарату пунарнава (Punarnava), що має у своєму складі *корінь берхавії строкатої*, та інгібітору АПФ (раміприлу) у пацієнтів із діабетичною нефропатією [9].

Препарат пунарнава є трав'яним аюрведичним препаратом, він чинить антипротеїнуричну дію і має низку інших додаткових ефектів, а саме запобігає розвитку інфекції, має антилітичні, сечогінні й ренопротективні властивості. Усі ці ефекти досягаються за допомогою основного компонента препарату, а саме *берхавії строкатої*. Цей природний компонент містить велику кількість біологічно активних речовин (флавоноїди, алкалоїди, стероїдні сполуки, тритерпени, ліпіди, білки тощо), що проявляють антибактеріальну й гіпоглікемічну дію, мають протизапальну, імуномодулюючу й спазмолітичну активність, запобігають кристалізації оксалатів кальцію в сечі. За рахунок зниження рівня білка в сечі він чинить нефропротекторну дію при розладах вуглеводного обміну.

За дизайном у дослідженні R.G. Singh увійшли пацієнти з діабетичною нефропатією IV стадії. Дослідження тривало шість місяців. Пацієнти були розподілені на дві групи, основна отримувала пунарнаву й інгібітор АПФ, група порівняння — тільки інгібітори АПФ.

Найбільш поширеним симптомом у хворих було суб'єктивне відчуття слабкості — 60–90 % пацієнтів обох груп. Іншими поширеними симптомами були анорексія, набряки й блювання. Основний позитивний вплив препарату з вмістом *берхавії строкатої* полягав у зменшенні набряків, що відзначалось у 28,57 % пацієнтів основної групи, тоді як у групі раміприлу зменшення набряків відбулося в 14,28 % пацієнтів ($p \leq 0,05$). Тож можна зробити висновок, що препарат із вмістом *берхавії строкатої* має сечогінні властивості в даній групі пацієнтів. На підтвердження цього фармакопея Індії віднесла препарат пунарнава до категорії діуретиків і рекомендувала призначати його пацієнтам, які мають проблеми з нирковою функцією, у вигляді монотерапії або в комплексному лікуванні [10].

Ще одне поширене захворювання, з яким стикаються сімейні лікарі, — це сечокам'яна хвороба (СКХ). Сечокам'яна хвороба посідає друге місце за поширеністю, третє — як причина смертності й четверте — за інвалідністю серед урологічних захворювань. Варто зазначити, що СКХ найчастіше виникає в молодих людей і має гострий перебіг, що чинить значний вплив на якість і спосіб життя пацієнта. Загальновідомо, що

загрозливим наслідком СКХ можна й необхідно запобігати. Робити це можна за допомогою препаратів, що містять рослинні інгредієнти.

Відомі властивості *доліхосу двоквіткового* як літолітичного засобу. Так, встановлено, що він сприяє розчиненню сечових каменів, утворених оксалатами кальцію. *Доліхос двоквітковий* — це однорічна рослина з дрібним листям, що при дозріванні утворює стручки, які всередині мають насіння. При аналізі насіння *доліхосу двоквіткового* було виявлено низку речовин, серед них каротин, що є міжнародною одиницею виміру вітаміну А, і такий важливий фермент, як уреаза. Разом із цим у насінні *доліхосу двоквіткового* є стрептогенін, бета-ситостерол, фітогемаглютинін, бета-N-ацетилглюкозамінідаза, α - і β -галактозидази, α -манозиди і β -глюкозида.

Дослідження вказують на те, що пацієнти із СКХ найчастіше мають оксалатні камені. Так, у Сполучених Штатах Америки, за статистичними даними, 75 % пацієнтів мають оксалатні камені. У країнах Азії спостерігається схожа тенденція. Так, в Індії більшість пацієнтів також мають оксалатні камені [11]. Такий високий рівень захворюваності саме на оксалатні камені пов'язаний з особливостями харчування пацієнтів. Великий рівень споживання таких злаків, як просо, і дефіцит тваринних білків є одним із предикторів розвитку СКХ з оксалатними каменями.

Також необхідно відмітити, що цей вид СКХ часто має рецидивуючий перебіг: у 30 % пацієнтів може виникнути новий епізод СКХ у наступні 10 років.

У своєму дослідженні R.G. Singh виявив більш значні літолітичні властивості препарату з вмістом *доліхосу двоквіткового* порівняно з цитратом калію. Дослідження тривало упродовж 6 місяців, пацієнти були розподілені на дві групи. Перша група отримувала рослинний препарат *доліхосу двоквіткового*, друга група — цитрат калію.

Наприкінці дослідження в групі *доліхосу двоквіткового* було виявлено значний літолітичний ефект. Так, було відзначено зменшення розмірів каменів за 3 місяці спостереження з $5,42 \pm 1,55$ мм до $4,26 \pm 1,20$ мм ($p \leq 0,05$). Також у першій групі було встановлено зменшення кількості рецидивів СКХ ($p \leq 0,05$). Цікаво, що, незважаючи на зменшення рецидивів, рівень сироваткового кальцію, фосфору, сечової кислоти й виведення цих речовин сечею не відрізнялись в обох групах. Тож препарат із вмістом *доліхосу двоквіткового* можна використовувати як профілактичний засіб для запобігання рецидивам у пацієнтів із СКХ, які звертаються до сімейного лікаря.

Сучасні модні тенденції в харчуванні молодих людей часто передбачають вживання великої кількості протеїнових добавок, що чинить негативний вплив на організм у цілому й нирки зокрема. Відомі терапевтичні ефекти спиртового екстракту *кори стебел Crataeva nurvula*. Так, у дозах 200, 400 і 600 мг він корисний як проносний засіб і застосовується в лікуванні захворювань сечовивідних шляхів. Водночас екстракт *кори кратеви* дуже корисний як протизапальний препарат при

артриті, а також впливає на репродуктивну функцію жінок як контрацептив.

У Charak College of Pharmacy and Research було проведено дослідження, що виявляло вплив *кори кратаєви* на функцію нирок у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, яких лікували цисплатином. Цисплатин є потужним протипухлинним засобом, але його клінічне застосування обмежене токсичною дією на нирки. Нефротоксична дія протипухлинного препарату цисплатину включає посилення ниркової генерації реактивних метаболітів кисню й перекисного окислення ліпідів, викликане зниженням рівня антиоксидантів і антиоксидантних ферментів. Під час дослідження було підтверджено, що стебла *кори Crataeva nurvula* мають нефропротективну дію, зокрема покращують функцію нефронів, зменшуючи негативний вплив протипухлинного препарату [12].

Ще одна рослина, що впливає на функцію нирок, — це *бутея одноквіткова*. Так, у своєму дослідженні Amit Gupta встановив, що водний екстракт листя *бутеї* має протизапальні й антимікробні властивості. А сама рослина має антиоксидантні й нефропротекторні властивості [13].

У нашій статті ми вже згадували про сучасну проблему поліморбідності й поліпрагмазії. Сучасна медицина повинна вирішувати питання лікування пацієнта препаратами, що включають багато компонентів з різними лікувальними властивостями, за рахунок чого можна досягти комплексної дії на різні патогенетичні ланки захворювання. Одним з таких препаратів на українському ринку є Нокамен. Разом із переліченими вище рослинами до складу Нокамену входять десять природних компонентів, що дають нефропротективний ефект.

Вітчизняні дослідження вказують на ефективність застосування Нокамену в пацієнтів із нирковою патологією. Так, у своїй публікації Є.А. Литвинець проводить порівняльне дослідження ефективності Нокамену й фітозбору «Нирковий» у жінок, які мають загострення хронічного рецидивного циститу. За результатами дослідження було встановлено, що застосування Нокамену протягом 3 місяців після лікування останнього епізоду загострення хронічного циститу суттєво знижує частоту рецидивів порівняно з фітозбором. Так, в основній групі пацієнтів, які приймали Нокамен, загострення хронічного циститу протягом наступних 6 місяців було зареєстровано в 10,0 % пацієнтів, тоді як у групі порівняння, що приймала фітозбір, — у 60,0 % пацієнтів. Тож Нокамен можна рекомендувати для широкого застосування з метою профілактики рецидивів хронічних циститів у практиці лікарів ЗПСМ [14].

Дослідження впливу Нокамену на пацієнтів із СКХ із розміром каменів до 55 мм провели В.П. Стусь зі співавт., вони виявили низку позитивних ефектів. Так, було встановлено, що Нокамен має літокінетичний вплив, що виявлялося в самостійному відходженні конкрементів у 12 % пацієнтів. Більше того, у декількох пацієнтів камені відійшли непомітно. Разом з тим Нокамен має бактерицидні властивості, так, у пацієн-

тів було відмічено зниження бактеріурії з 22 до 12,5 % ($p \leq 0,05$). Окрім цього, було підтверджено, що рослинні компоненти, які входять до складу Нокамену, впливають на вміст кальцію, сечової кислоти в крові та сечі, що вказує на те, що Нокамен може застосовуватися як засіб для профілактики каменеутворення [15].

Тож, спираючись на вітчизняний і міжнародний досвід, можна рекомендувати лікарям первинної ланки застосовувати Нокамен як джерело біологічно активних речовин природного походження, що чинить позитивний вплив на функціонування нирок при станах, які супроводжуються утворенням каменів і запальними процесами в нирках і сечовивідних шляхах.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Starfield B., Lemke K.W., Herbert R., Pavlovich W.D., Anderson G. Comorbidity and the Use of Primary Care and Specialist Care in the Elderly. *Annals of Family Medicine*. 2005. 3(3). 215-222. doi: 10.1370/afm.307.
2. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of internal medicine*. 2002. 162(20). 2269-2276.
3. Starfield B., Forrest C.B., Nutting P.A., von Schrader S. Variability in physician referral decisions. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2002. 15(6). 473-480.
4. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B., Salisbury C., Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Annals of family medicine*. 2009. 7(4). 357-363.
5. Kim H.S., Shin A.M., Kim M.K., Kim Y.N. Comorbidity study on type 2 diabetes mellitus using data mining. *The Korean journal of internal medicine*. 2012. 27(2). 197-202.
6. van Weel C., Schellevis F.G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*. 2006. 367(9510). 550-551.
7. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B., Salisbury C., Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Annals of family medicine*. 2009. 7(4). 357-363.
8. Struijs J.N., Baan C.A., Schellevis F.G., Westert G.P., van den Bos G.A. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization. *BMC health services research*. 2006. 6. 84.
9. Singh R.G., Govind Kumar, Singh S.K., Tripathi Y.B., Singh R.H. Evaluation of antiproteinuric and renoprotective effect of punarnava (*boerhavia diffusa* linn.) in diabetic nephropathy. *Journal of Research and Education in Indian Medicine*. 2010. 16(1-2). 45-48.
10. Singh R.H., Udupa K.N. Studies in Indian indigenous drug, Punarnava (*Boerhaavia diffusa*, Linn.). Part I. Identification and pharmacognostical studies. *The Journal of research in Indian medicine*. 1972. 7(3). 1-12.
11. Ansari M.S., Gupta N.P., Hemal A.K., Dogra P.N., Seth A., Aron M., Singh T.P. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. *International journal of urology*. 2005. 12(1). 12-16.
12. Shelkea T.T., Bhaskarb V.H., Adkara P.P., Jhaa U., Oswala R.J. Nephroprotective activity of ethanolic extract of stem barks of *crataeva nurvula buch hum*. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2011. 2(10). 2712-2717.

13. Gupta A., Chaphalkar S.R. Anti-inflammatory and anti-microbial activities of aqueous leaves extract of *Butea frondosa*. *Journal of HerbMed Pharmacology*. 2016. 5(2). 85-88.

14. Литвинець Є.А., Литвинець В.Є. Порівняльне дослідження ефективності Нокамену в запобіганні загострень хронічного рецидивного циститу у жінок. *Здоров'я чоловіки*. 2018. 3(66). 1-3.

15. Стусь В.П., Моисеєнко Н.Н., Шевченко Ю.Л., Лисицкая Л.А., Гузман С.Т., Панченко А.С. Применение фитотерапии в лечении камней почек небольших размеров. *Урологія*. 2018. 22(3). 58-64.

Отримано/Received 29.01.2020

Рецензовано/Revised 03.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 07.02.2020 ■

Величко В.И., Синенко В.И., Лагода Д.А.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Рациональность применения Нокамена в практике семейного врача

Резюме. Врачи общей практики и семейной медицины чаще всего сталкиваются с проблемой коморбидности пациентов. Полипрагмазия, как следствие полиморбидности, приводит к увеличению вероятности развития системных и нежелательных эффектов применения препаратов, что, в свою очередь, уменьшает комплаенс между врачом и пациентом. Одним из распространенных коморбидных заболеваний является патология почек. Мочекаменная болезнь занимает второе место по распространенности, третье — как причина смерти и четвертое — по инвалидности среди урологических заболеваний.

Современная медицина должна решать вопросы лечения пациента препаратами, содержащими много компонентов, с целью одновременного влияния на разные патогенетические звенья развития заболевания. Так, одним из таких средств на украинском рынке является растительно-минеральный комплекс Нокамен. В состав Нокамена входят восемь растительных компонентов и два минерала, которые в комплексе дают нефропротективный эффект.

Ключевые слова: семейный врач; почки; мочекаменная болезнь; нефропротекция; профилактика

V.I. Velychko, V.I. Synenko, D.O. Lahoda

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The rationality of using Nokamen in the practice of a family doctor

Abstract. General practitioners most often face the problem of patients' comorbidity. Polypharmacy as a result of polymorbidity increases the risk of systemic effects and adverse reactions due to the use of drugs, which, in turn, reduces physician-patient compliance. One of the common comorbid diseases is kidney disease. Urolithiasis ranks second in terms of prevalence, third in terms of mortality and fourth — disability among urological diseases. Modern medicine needs to address the issue of treating a patient

with drugs that include many components, with the aim of simultaneously influencing the various links in the pathogenesis of the disease. Thus, one of such drugs on the Ukrainian market is plant-derived mineral complex Nokamen. Nokamen contains eight plant components and two minerals that have a nephroprotective effect.

Keywords: family doctor; kidneys; urolithiasis; nephroprotection; prevention

УДК 615.254.1(075.8)

DOI: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196915

Іванов Д.Д.

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

Високі дози торасеміду в практиці лікаря: очевидні переваги

Резюме. Торасемід є на сьогодні найбільш призначуваним петльовим діуретиком у клінічній практиці. Його високі дози використовуються переважно в двох клінічних ситуаціях, що супроводжуються гіпергідратацією: при хронічній серцевій недостатності (ХСН) і хронічній хворобі нирок (ХХН). Останні світові настанови із ХСН 2019 року визначили чіткий алгоритм застосування великих доз торасеміду з огляду на те, що саме великі дози дають стійкий тривалий діуретичний ефект. Добова доза знаходиться у проміжку 50–300 мг торасеміду, призначається безперервно і тривало. Із клінічної практики відомо, що високий рівень натрійуретичного пептиду В, як правило, супроводжується вираженим діурезом. При ХХН великі дози торасеміду знаходяться у діапазоні 40–100 мг (200 мг) на добу. Враховуючи обмеження водовидільної функції нирок, яка пропорційно зменшується з ростом ступеня ХХН, режим і ефективність призначення торасеміду відрізняються від таких при ХСН. При ХХН торасемід призначається в дозах до 100 мг 6 днів на тиждень, сьомий — перерва. При застосуванні доз 100–200 мг торасеміду призначають в такому режимі: два дні прийом — два дні перерва. Великі дози торасеміду демонструють високу ефективність у зменшенні/ліквідації гіпергідратації при ХСН і ХХН. Їх тривале призначення знижує показники загальної та серцево-судинної смертності. Посилення ефекту торасеміду можливе за рахунок одночасного призначення ксипаміду. Комбінація торасеміду й фуросеміду вважається недоцільною.

Ключові слова: торасемід; високі дози торасеміду; хронічна серцева недостатність; хронічна хвороба нирок

Терапія петльовими діуретиками є важливою складовою в лікуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) та супутньої їй хронічної серцевої недостатності (ХСН). Суттєвою ланкою патогенезу при цих захворюваннях є затримка рідини (гіпергідратація), що несе в собі значні кардіоваскулярні ризики у вигляді підвищення артеріального тиску та збільшення смертності від серцево-судинних подій [1].

Множинні настанови Міжнародної спільноти нефрологів та Європейської асоціації кардіологів наполегливо рекомендують використання петльових діуретиків як препаратів вибору для полегшення негативного впливу перевантаження рідиною [2–5]. Досягнення та ефективне утримання еуволемії є необхідною умовою лікування пацієнтів із ХХН та ХСН, де вирішальна роль належить вибору оптимальної дози та відповіді пацієнта на препарат.

Клінічна ефективність діуретиків може бути обмежена тривалістю дії та вираженістю ефекту. Петльові діуретики здатні викликати додатковий натрійурез при мінімальному дозуванні, але згодом вимагають лінійного збільшення дози для досягнення піку натрійуретичної реакції з можливою потребою у багаторазовому введенні препарату. Хронічне використання петльових діуретиків може також викликати компенсаторну реабсорбцію натрію в дистальних каналцях і, як результат, зниження натрійурезу, тому важливо дотримуватись оптимального дозування та термінів введення препарату задля зменшення ризику формування резистентності [6].

У пацієнтів із ХХН первинними завданнями терапії є зниження рівня загальної гіперволемії з підтримкою діурезу, контроль артеріальної гіпертензії, запобігання розвитку ХСН та підтримка електролітного балансу. Основними вимогами до діуретика є дія протягом усієї доби

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» (Роскі), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

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

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

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

за виключенням сну, стійка сечовидільна функція та відсутність формування резистентності. Важливо зауважити, що одним із можливих небажаних ефектів петльових діуретиків є блокування поглинання хлоридів, що призводить до стимуляції ренін-ангіотензинової системи та, як наслідок, підвищення рівня реніну. З метою оптимізації контролю артеріального тиску в пацієнтів із ХХН петльові діуретики необхідно комбінувати з інгібіторами АПФ та/або антагоністами альдостерону, звертаючи особливу увагу запобіганню судинної гіповолемії.

Стандартною практикою для пацієнтів із ХХН та гіпергідратацією є постійний прийом м'якого антагоніста альдостерону в комбінації з торасемідом в монорежимі (5–10 мг) або в комбінації з ксипамідом у середніх терапевтичних дозах із «вихідними днями» для забезпечення відновлення чутливості рецепторів до петльового діуретика [6].

Терапія діуретиком дозволяє знизити кардіоваскулярні ризики, але, на жаль, не має ефекту ренопротекції. Антагоністи альдостерону посилюють дію блокаторів ренінової системи, але їх постійний прийом нерідко супроводжується розвитком гіперкаліємії. Задля профілактики гіперкаліємії призначають антагоністи альдостерону в мінімальній дозі (25 мг) або комбінацію антагоністів альдостерону з калієвими біндерами.

Інноваційним став підхід до поєднання діуретичного ефекту та ренопротекції, що було встановлено у групі інгібіторів натрій-глюкозних котранспортерів (Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors) і стало підґрунтям для включення їх у рекомендації другої лінії після метформіну для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та з ХХН або ХСН [6].

Пацієнт із ХХН незалежно від наявності артеріальної гіпертензії отримує блокатор ренін-ангіотензинової системи з метою ренопротекції. При нормотензії це мінімальна доза на ніч, за наявності гіпертензії лікування доповнюється антагоністом альдостерону та торасемідом у дозі 5 г для забезпечення більш повного контролю. Якщо пацієнт страждає від цукрового діабету 2-го типу, приймається рішення про використання інгібітора SGLT2 задля досягнення комбінованого ефекту ренопротекції. За наявності задокументованої гіперволемії пропонується використання петльових діуретиків, серед яких провідне місце займає торасемід. Для досягнення діуретичного ефекту торасемід призначається в початковій дозі 20–40 мг на день 6 днів на тиждень із перервою в один день. За наявності резистентних набряків, при потребі у вираженому діуретичному ефекті торасемід призначається в дозі 100–200 мг на день протягом двох днів із перервою у два дні [7].

Торасемід належить до групи петльових діуретиків, він посилює виділення сечі дозозалежним чином, досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові за 1–2 години з високою біодоступністю, що становить 80–90 %. Важливою перевагою торасеміду є те, що на відміну від фуросеміду він блокує ефекти альдостерону та запобігає посиленню екскреції калію, знижуючи ризик розвитку гіпокаліємії, яка є одним з основних небажаних ефектів петльових діуретиків [8].

Множинні дослідження вказують на переваги торасеміду над іншими препаратами групи.

У пацієнтів із ХСН торасемід продемонстрував низку позитивних ефектів порівняно з фуросемідом: зниження загальної смертності (2,2 % проти 4,5 %; $p < 0,05$), зниження серцево-судинної смертності (1,4 % проти 3,5 %; $p < 0,05$), зниження раптової смертності (0,5 % проти 1,5 %; $p < 0,05$), зниження частоти госпіталізації (23 у групі торасеміду проти 61 пацієнта у групі фуросеміду; $p < 0,01$) [9].

При дослідженнях легеневої гіпертензії ефект торасеміду полягав у зниженні центрального венозного тиску та тиску в капілярах легеневої артерії за відсутності такого ефекту у фуросеміді. У пацієнтів із цирозом печінки було встановлено перевагу торасеміду над фуросемідом у підвищенні натрійурезу та загального об'єму діурезу [9].

Торасемід демонструє значні переваги й у дослідженнях пацієнтів із ХХН, що проявляється в більш вираженій діуретичній дії, калійзберігаючій властивості, покращанні натрійурезу та вираженому діуретичному ефекті навіть при термінальній ХХН за умови високого дозування (100–200 мг) [2, 9].

Торасемід ТМ Sandoz випускається у широкому спектрі дозувань (10, 20, 50, 100, 200 мг), що дозволяє виробити індивідуальний підхід до кожного пацієнта з урахуванням бажаного ефекту та його тривалості, пропонуючи комфортний одноразовий режим прийому для забезпечення добової потреби та мінімізації небажаних ефектів.

У той час як при гіперволемії, спричиненій ХСН, пацієнт зазвичай отримує торасемід у невеликих дозах (10–20 мг), ХХН із набряками нефротичного рівня потребує високих доз.

На даний момент, згідно з настановами Міжнародної спільноти нефрологів та Європейської асоціації кардіологів, існують такі схеми призначення торасеміду:

- 5–10 мг щодня при низькій гіперволемії та ХСН;
- 20 мг тричі на тиждень при ХХН;
- 50–100 мг 6 діб із перервою на один день при діабетичній хворобі нирок;
- 100–200 мг (до 300 мг) упродовж двох днів із перервою два дні.

Призначення торасеміду важливо почати якнайшвидше з метою швидкого досягнення еуволемії, нормалізації об'ємного навантаження та зниження ризику госпіталізації.

Особливу увагу варто приділити пацієнтам з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв. Клінічні переваги торасеміду поступаються фуросеміді при падінні рШКФ до цього рівня. Із причини неефективності при низькій рШКФ також припиняється призначення інгібіторів РААС.

Необхідність перерви у прийомі препарату диктується рівнем натрійуретичного пептиду типу В у пацієнтів із ХСН та при ХХН. Натрійуретичний пептид типу В відіграє ключову роль у нормальній фізіології серця та діє як контррегулятор у пацієнтів із ХСН. Лабораторне вимірювання цього показника стало цінним

клінічним інструментом для діагностики та стратифікації пацієнтів із ХСН з урахуванням ступеня гіпертрофії лівого шлуночка та зниження фракції викиду. Маркер набув широкого застосування й у діагностиці та стратифікації ризиків ХХН, оскільки цей стан зазвичай супроводжується множинними кардіоваскулярними порушеннями [11]. Високий рівень натрійуретичного пептиду обумовлює відсутність формування резистентності до петльових діуретиків із можливістю зниження рівня гіперкаліємії за умови тривалого прийому. Покращання загального функціонального статусу та зниження рівня госпіталізації при прийомі торасеміду порівняно з іншими петльовими діуретиками, ймовірно, продиктовані його кращою біодоступністю та довшим часом напіввиведення, що призводить до більш стабільного натрійуретичного ефекту. Деякі дослідження також встановили прямий вазодилатативний ефект торасеміду за рахунок підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату та циклічного гуанозинмонофосфату, що сприяє покращанню секреції простагліну з інгібуванням ангіотензину II, що, у свою чергу, дозволяє знизити функціональне навантаження гіперволемією і, як результат, рівень госпіталізації [12].

При призначенні петльового діуретика важливо пам'ятати про необхідність початку терапії незалежно від фракції викиду й можливість підвищення дози за наявності попередніх епізодів серцевої недостатності в анамнезі. Дозу важливо коригувати відповідно до індивідуальних потреб. Якщо пацієнт попередньо приймав фуросемід, варто розглянути можливість заміни його на торасемід. До найважливіших переваг торасеміду належать: висока біодоступність, тривала дія та зручний режим для пацієнта, зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, блокування ефекту альдостерону та виражена натрійуретична й мінімальна калійуретична дія [7–12]. Проте слід пам'ятати, що більш високі дози петльових діуретиків обмежують підвищення рівня інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента в пацієнтів із серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду [13].

Таким чином, при ХСН торасемід призначається у безперервному режимі, тривало, у дозах 10–20 мг/добу (високий рівень натрійуретичного пептиду типу В дає підстави для очікуваного високого ефекту торасеміду); при ХХН слід робити перерву на один день на тиждень при застосуванні 10–50 мг/добу або призначати торасемід через день-два при дозах 100–200 мг/добу, що обумовлене формуванням резистентності до діуретика.

Визначення адекватної амбулаторної дози діуретика може бути складним завданням і вимагає ретельного подальшого моніторингу пацієнта, особливо після епізоду госпіталізації. При цьому необхідно уникати хронічного застосування петльових діуретиків в амбулаторному режимі з метою уникнення тяжких електролітних порушень, тому пацієнт може отримати перевагу від застосування високих доз одноразово з перервами.

Типовий клінічний випадок може виглядати наступним чином.

Чоловік, 53 роки, ХХН IIIA, ХСН ІІА. АГ, 2-га стадія, 2-й ступінь, ускладнена. Скарги на виражені набряки нижніх кінцівок та обличчя.

За даними УЗД серця — гіпертрофія лівого шлуночка, фракція викиду 42 %; за даними ЕКГ — елевація зубця Т. Артеріальний тиск 155–160/98–105 мм рт.ст. РШКФ 55 мл/хв/м². Мікроальбумінурія 380 мг/л. Співвідношення альбуміну/креатиніну сечі (САК) — 38. За даними імпеданс-денситометрії, 12 % маси у вигляді надмірної рідини.

Діагноз: ХХН IIIA, ХСН ІІА, артеріальна гіпертензія II, ускладнена, ризик 4.

Рациональна лікувальна тактика буде направлена на нормалізацію артеріального тиску, показників сечі, збереження функції нирок та ліквідацію набряків.

Пацієнту було призначено торасемід у дозі 100 мг у режимі 2 дні — 1 день перерва; ксипамід 20 мг щодня в режимі 9 днів — 1 день перерва; леркандипін 10 мг двічі на день + олмесартан 20 мг двічі на день (прийом антигіпертензивних препаратів рекомендується рівномірно розподілити впродовж доби, кожні 4 години).

За два тижні контроль лікування вказав на позитивну динаміку в пацієнта: артеріальний тиск 140–145/86–92 мм рт.ст., мікроальбумінурія 278 мг/л, дані імпеданс-денситометрії виявили 4 % надмірної рідини.

За умови високого натрійуретичного пептиду (> 300) цей пацієнт може приймати 100–200 мг торасеміду постійно, без перерви, оскільки високий натрійуретичний пептид обумовлює відсутність формування резистентності до петльових діуретиків.

Подальше ведення пацієнта включає контроль артеріального тиску, креатиніну, сечовини крові, натрію, калію та контроль маси тіла (бажано з імпедансом).

Аналіз даних світової літератури, що вказують на загальне зниження смертності та зниження смертності від серцево-судинних подій, а також зниження рівня госпіталізації, наочно демонструє переваги фармакокінетичного профілю торасеміду порівняно з іншими класами петльових діуретиків. Підтверджена ефективність для лікування гіперволемічних станів при ХСН та ХХН робить його препаратом вибору при лікуванні даних захворювань, що за наявності високих дозувань (10, 20, 50, 100, 200 мг) з інтервальною схемою прийому робить торасемід комфортною та надійною опцією.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Конфлікт інтересів. За підтримки ТОВ «Сандоз Україна».

Список літератури

1. Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Savitskay L.N. Renoprotection and its association with eGFR and renal functional reserve. *KIDNEYS*. 2018. 7, 4. 238–244.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int. Suppl.* 2012. 2. 337–414.
3. Mullens W., Damman K., Harjola V.P., Mebazaa A., Brunner-La Rocca H.P. et al. *The use of diuretics in heart failure with*

congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2019. doi: 10.1002/ehjhf.1369.

4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013. 31. 1281-357.

5. Bakris G., Sorrentino M. Redefining hypertension — assessing the new blood-pressure guidelines. *N. Engl. J. Med.* 2018. 378. 497-499. Режим доступу: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29341841?dopt=AbstractPlus

6. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. Consensus report by the ADA and EASD. *Diabetes Care*. 2018 Sep. doi: 10.2337/dci.18-0033.

7. Иванов Д.Д., Rostaing Lionel. Диуретики и новые возможности в нефропротекции // Почка. 2019. 1. Режим доступу: cyberleninka.ru/article/n/diuretiki-i-novye-vozmozhnosti-v-nefroproteksii (дата звернення: 03.02.2020).

8. The TORAFIC Investigators Group. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized,

Blinded-End Point, Active-Controlled Study. *Clinical Therapeutics*. 2011. 33, 9. 1204-1213.

9. Wargo K.A., Banta W.M. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann. Pharmacother.* 2009. 43 (11). 1836-47. doi: 10.1345/aph.1M177.

10. Salim S. et al. Sodium and Fluid Excretion With Torsemide in Healthy Subjects is Limited by the Short Duration of Diuretic Action. *J. Am. Heart Assoc.* 2017. 6. e006135. doi: 10.1161/JAHA.117.006135.

11. Maisel A. et al. Natriuretic Peptides in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018. 14, 1. 13-25.

12. Bishoy A. et al. Meta-Analysis Comparing Torsemide Versus Furosemide in Patients With Heart Failure. *Am. J. Cardiology*. 2020. 125, 1. 92-99.

13. Maaten J.M., Martens P., Damman K. et al. Higher doses of loop diuretics limit up-titration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin. Res. Cardiol.* 2020. doi: 10.1007/s00392-020-01598-w.

Отримано/Received 04.02.2020

Рецензовано/Revised 10.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.02.2020

3-34-TOP-PEL-0220 ■

Information about author

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

Иванов Д.Д.

Национальный медицинский университет последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Высокие дозы торасемида в практике врача: очевидные преимущества

Резюме. Торасемид является на сегодня наиболее назначаемым петлевым диуретиком в клинической практике. Его высокие дозы используются преимущественно в двух клинических ситуациях, сопровождающихся гипергидратацией: при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП). Последние международные рекомендации по ХСН, 2019 г., определили четкий алгоритм применения больших доз торасемида с учетом того, что именно высокие дозы дают стойкий длительный диуретический эффект. Суточная доза находится в промежутке 50–300 мг торасемида, назначается непрерывно и длительно. Из клинической практики известно, что высокий уровень натрийуретического пептида В, как правило, сопровождается выраженным диурезом. При ХБП большие дозы торасемида находятся в диапазоне 40–100 мг (200 мг) в сутки. Учитывая ограничения водовыделительной функции почек, которая

пропорционально снижается при увеличении степени ХБП, режим и эффективность назначения торасемида отличаются от таковых при ХСН. При ХБП торасемид назначается в дозе до 100 мг 6 дней в неделю, седьмой — перерыв. При применении доз 100–200 мг торасемид назначают в следующем режиме: два дня приема — два дня перерыва. Большие дозы торасемида демонстрируют высокую эффективность в уменьшении/ликвидации гипергидратации при ХСН и ХБП. Их длительное назначение снижает показатели общей и сердечно-сосудистой смертности. Усиление эффекта торасемида возможно за счет одновременного назначения ксипамида. Комбинация торасемида и фуросемида считается нецелесообразной.

Ключевые слова: торасемид; высокие дозы торасемида; хроническая сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

High doses of torasemide in the doctor's practice: obvious benefits

Abstract. Today, torasemide is the most prescribed loop diuretic in clinical practice. Its high doses are used mainly in two clinical situations accompanied by hyperhydration: chronic heart failure (CHD) and chronic kidney disease (CKD). The latest guidelines on CHD management, 2019, have defined a clear algorithm for the use of large doses of torasemide, given that the large doses have a lasting diuretic effect. The daily dose is in the range of 50–300 mg of torasemide per day, prescribed continuously and for a long time. The clinical practice evidence demonstrates a high level of natriuretic peptide B to be usually accompanied by a large diuresis. With CKD, large doses of torasemide are in the range of 40–100 mg (200 mg) per day. Given the limitations of the renal water function, which in-

creases proportionally with the degree of CKD, the mode and efficacy of torasemide is different from CHD. With CKD, torasemide is prescribed in doses up to 100 mg 6 days a week, the seventh is a break. When using doses of 100–200 mg, torasemide is prescribed for two days of intake — two days of break. Large doses of torasemide demonstrate high efficacy in reducing/eliminating hyperhydration in CHD and CKD. Their long-term administration reduces overall and cardiovascular mortality rates. The effect of torasemide is enhanced by the simultaneous administration of xipamide. The combination of torasemide and furosemide was determined to be impractical.

Keywords: torasemide; high doses of torasemide; chronic heart disease; chronic kidney disease

ТОРАСЕМІД САНДОЗ® (Torasemide)

Лікування АГ та набряків, спричинених СН¹



- ✓ ЗНИЖУЄ АКТИВНІСТЬ РААС²
- ✓ СИСТЕМНА БІОДОСТУПНІСТЬ 80–90 %¹
- ✓ МІНІМАЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА ДІЯ²
- ✓ ПІДСИЛЮЄ ДІЮ ІНШИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ¹
- ✓ ТРИВАЛА ДІЯ, 1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ¹

1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®.

2. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92. Мається на увазі: мінімальна калійуретична дія торасеміду в порівнянні з фуросемідом. 3. Переваги петльового діуретика торасеміду в лікуванні артеріальної гіпертензії / О.М. Барна, Я.В. Корост. Ліки України №1(207) / 2017, стр. 11-15.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®

Діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ С03С А04. **Показання.** Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг, або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю. Таблетки по 50 мг, або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі. Торасемід Сандоз®, РП UA/9619/01/03, UA/9619/01/04, UA/9619/01/05, UA/9619/01/06, UA/9619/01/07.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-06-TOP-PEЦ-0219

СЕВЕЛАМЕРУ ГІДРОХЛОРИД

**Ефективний та безпечний
некальційвмісний
фосфатзв'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, діючої речовини, без діючих речовин. Лікарська форма. Порошок орального, фармацевтичного типу. Лікарські засоби для лікування гіперкальціємії та гіперфосфатемії. Код АТС V03A 102. Показання. Лікування гіперфосфатемії у дорослих пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі (для зниження вмісту фосфатів в сироватці крові). Протипоказання. Підвищена чутливість до севеламеру або до будь-якого з компонентів препарату; гіпофосфатемія; кишкова непрохідність (обструкція). Спосіб застосування та доза. Севеламеру гідрохлорид 800 мг слід застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами, зокрема препаратами кальцію і 1,25-дигідроксистероїдом D3 або одним з його аналогів для запобігання розвитку нервової остеодистрофії. Спосіб застосування. Для перорального застосування. Пацієнтам слід приймати препарат разом з їм (якщо дозволяється призначеної дієти). Порошок можна розводити водою або соком в їжу. Початкова доза. Рекомендована початкова доза Севеламеру гідрохлорид 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 звичайної їжі. Для пацієнтів, які раніше приймали фосфатзв'язуючі препарати, препарат слід застосовувати за схемою «грам на грам» (у рівній пропорції) з моніторингом рівня фосфору в сироватці крові, щоб гарантувати застосування оптимальної щоденної дози. Титування дози та підтримуюча доза. Рівень фосфату в сироватці крові необхідно ретельно контролювати і коригувати дозу препарату з метою зникнення 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. Дозу можна змінювати в діапазоні від 1 до 5 пакетів Севеламеру гідрохлорид 800 мг на один прийом їжі. Під час клінічних досліджень, що тривали 1 рік, у хронічній фазі, середня добова доза севеламеру становила 7 г. Наявна недостатність. Безпека та ефективність даного препарату у переддіалізних 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 та тривалистю лікування 12 тижнів, найчастіше зустрічалися (з 5% пацієнтів) небажані ефекти, які, можливо або вірогідно, були пов'язані із застосуванням Севеламеру гідрохлорид (всі вони були класифіковані як розлади з боку травної системи). Передозування. Інформації щодо кожного випадку передозування не надано. При прийомі Севеламеру гідрохлорид 800 мг щодня двома порціями у дозу до 14 г (еквівалент 17 пакетам порошку по 800 мг) на добу протягом 8 днів небажані ефекти не спостерігалися. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Безпека застосування Севеламеру гідрохлорид 800 мг у вагітних жінках не досліджувалась. У дослідженнях на тваринах не було показано ембріотоксичних або фетотоксичних ефектів севеламеру гідрохлорид; Севеламеру гідрохлорид 800 мг може бути призначено вагітним жінкам виключно за явної необхідності і після ретельної оцінки співвідношення користі для матері і ризику для плода.

Період годування груддю. Безпека застосування Севеламеру гідрохлорид 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 «Фармакокінетичні властивості»).

Діти, безпека і ефективність даного препарату у пацієнтів віком до 18 років не вивчалися, тому Севеламеру гідрохлорид 800 мг не рекомендується застосовувати цій категорії пацієнтів. Особливості застосування.

Особливі попередження та особливі застереження. Ефективність та безпечність препарату не були досліджені у пацієнтів із порушеннями колагену, виступаєми запальними захворюваннями кишечника, розладом моторики шлунково-кишкового тракту, виключаючи несповняний 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 деяких подвійних сліпучих рандомізованих дослідженнях Севеламеру гідрохлорид 800 мг спостерігалися кишкова непрохідність (обструкція) і непрохідність/часткова непрохідність кишечника. Проявом цього симптомів може бути запор. Пацієнти із запорами мають перебувати під ретельним спостереженням, якщо потребують лікування Севеламеру гідрохлорид 800 мг. Необхідність терапії препаратом у пацієнтів з низькими запасами або симптоматичним тяжким шлунково-кишковим розладом повинна бути перетворена. Основні фізико-хімічні властивості. Порошок білого або біло-жовтуватого кольору. Термін придатності, 6 місяців. Уникати зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Препарат Севеламеру гідрохлорид є стерильним виробом і придатним для рецепції. Товарна назва. Упаковка. 90 пакетів з порошком у картонній паці, 45 пакетів з порошком у картонній паці. Категорія відпуску. За рецептом.

1. Palumbo 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 / Фосфатні біндери для профілактики та лікування матеріально-мінеральних порушень при хронічній захворюваності нирок (CKD-MBD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.: CD0066023. DOI: 10.1002/14651858.CD0066023.pub3.

2. Додаток Вдаль 2019.

Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для застосування лікарського засобу Севеламеру гідрохлорид. Обов'язково прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Інформація викладена для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 25.02.2020

Кушніренко С.В.

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

Гіперфосфатемія: ускладнення зниження функції нирок і ліміт для ренопротекції

Резюме. Гіперфосфатемія у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) є важливим ускладненням зниження функції нирок і пов'язана з негативними клінічними наслідками, такими як серцево-судинна кальцифікація, захворювання кісток і вторинний гіперпаратиреоз, що призводить до збільшення серцево-судинних захворювань і смертності. Мета даного огляду полягала в обговоренні питань менеджменту гіперфосфатемії при ХХН. Розглянуті такі теми: гомеостаз фосфату, діагностика гіперфосфатемії, ефективність сучасного дієтичного і фармакологічного лікування із застосуванням фосфатних біндерів.

Ключові слова: гіперфосфатемія; хронічна хвороба нирок; фосфатні біндери; севеламеру гідрохлорид

Гіперфосфатемія у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) є важливим ускладненням зниження функції нирок і пов'язана з негативними клінічними наслідками, такими як серцево-судинна кальцифікація, захворювання кісток і вторинний гіперпаратиреоз, що призводить до збільшення серцево-судинних захворювань і смертності [1]. Дієтичні фосфатні обмеження, адекватний діаліз і фосфатні біндери поєднуються для лікування гіперфосфатемії [2]. Проте досягнення цілей контролю фосфату є складним, і контроль може бути недосяжним у багатьох пацієнтів. Для ефективного менеджменту гіперфосфатемії у пацієнтів із ХХН важливо розуміння основних рекомендацій Керівництва KDIGO з клінічної практики з діагностики, визначення, запобігання та лікування ХХН із мінеральними та кістковими розладами (МКР) з метою грамотного і коректного ведення пацієнтів з гіперфосфатемією, а також запобігання розвитку кардіоваскулярних ускладнень і створення плацдарму для ефективної ренопротекції і нирково-замісної терапії (НЗТ) у пацієнтів з ХХН.

Фосфор — другий за поширеністю елемент в організмі людини після кальцію [3]. Більша частина (85 %) фосфору міститься в кістках і зубах у вигляді гідроксіапатиту, 14 % знаходяться внутрішньоклітинно у вигляді органічних фосфатних сполук, 1 % від загальної кількості фосфатів в організмі — поза клітиною, в основному у вигляді неорганічного фосфату [3, 4].

Неорганічний фосфат є компонентом багатьох органічних сполук і клітинних структур, таких як мембрани фосфоліпідних клітин, нуклеїнові кислоти і фосфопротеїни. Він відіграє важливу роль у багатьох біологічних процесах, таких як передача сигналів клітинами, синтез нуклеїнової кислоти, енергетичний обмін, мембранні функції, мінералізація кісток і вуглеводний обмін [5]. Крім того, це важливо для нормальної генерації еритроцитів, лейкоцитів і функції тромбоцитів. Фосфат надходить для синтезу аденозинтрифосфату — джерела енергії для фізіологічних процесів, таких як скоротливість м'язів, нервова активність, транспорт електролітів та інші біологічні реакції [6]. Враховуючи важливість фосфатів для різноманітних біологічних процесів, не дивно, що гомеостаз фосфатів є складним процесом, що суворо регулюється.

Середній вміст фосфату в раціоні становить приблизно 20 мг/кг/добу і знаходиться в молочних продуктах, м'ясі, яйцях, злаках, як харчові домішки, які містять фосфати [3]. Біодоступність фосфатів вегетаріанської дієти відносно низька порівняно з м'ясним дієтичним білком. Фосфор рослинних джерел в основному знаходиться в формі фітату, який не гідролізується людьми через нестачу фітазного ферменту і, як наслідок, не засвоюється [7].

Нирки відіграють головну роль в гомеостазі фосфатів, виділяючи загальну кількість фосфату з розрахунку

13 мг/кг/добу [8]. При нормальному фізіологічному стані у здорових людей фосфат вільно фільтрується через клубочки. Більша частина (85–90 %) профільтрованого фосфату реабсорбується переважно в проксимальних каналцях.

Життєво важливу роль в регуляції гомеостазу фосфору і кальцію відіграє паратгормон (ПТГ). Якщо вміст іонізованого кальцію зменшується при збільшенні концентрації фосфору в сироватці, то вивільнюється ПТГ і здійснює свою фосфатуриїну дію безпосередньо на нирки. Крім того, ПТГ стимулює активність остеобластів у кістках для вивільнення кальцію і фосфату у позаклітинний пул, а також стимулює активацію вітаміну D через фермент 1α -гідроксилазу. ПТГ також зменшує кількість котранспортерів NaPi в проксимальних каналцях, що призводить до зниження реабсорбції фосфату і, як наслідок, більшому виділенню фосфату нирками [9]. В результаті знижується рівень сироваткового фосфату, знижується виведення кальцію і збільшується концентрація кальцію в сироватці крові.

Активованій вітамін D ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) збільшує кількість котранспортерів NaPi і, як наслідок, збільшує поглинання як фосфату, так і кальцію в кишечнику. На відміну від ПТГ, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ збільшує поглинання кальцію і фосфату кістками за рахунок стимуляції остеобластів та інгібіції активності остеокластів. Крім того, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ напряду пригнічує дію ПТГ і стимулює котранспортери ниркових NaPi для інгібіції екскреції фосфатів. При підвищенні концентрації кальцію і фосфору в сироватці крові активність α -гідроксилази в ниркових каналцях знижується і, відповідно, зменшується активація вітаміну D [1].

При ХХН зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) компенсується раннім підвищенням концентрації фактора росту фібробластів FGF-23 для зниження повторної абсорбції фосфату в проксимальних каналцях і спроби підтримки нормальних концентрацій фосфату. FGF-23 також знижує концентрацію $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, знижуючи ефекти котранспортерів NaPi в кишечнику і поглинання фосфатів [10].

Таким чином, FGF-23 відіграє центральну адаптивну роль в гомеостазі фосфату і $1,25$ -дигідроксिवітаміну D. У пацієнтів із ХХН циркулюючі концентрації FGF-23 поступово збільшуються зі зменшенням ниркової здатності до екскреції фосфатів. Результати досліджень на тваринах і генетичних досліджень демонструють, що підвищений рівень FGF-23 може відображати патогенетичні зміни в стані кісток і/або нирок. Інші дослідження продемонстрували незалежний зв'язок FGF-23 з деякими патогенетичними механізмами, такими як збільшення маси лівого шлуночка, підкреслюючи несприятливі наслідки адаптивних механізмів, які включають FGF-23, що запускаються у відповідь на переваантаження фосфатом [11].

Нормальний діапазон еталонної концентрації фосфору становить від 2,5 до 4,5 мг/дл за даними Національного ниркового фонду США (National Kidney Foundation — NKF), що в європейських одиницях виміру відповідає значенням 0,80–1,45 ммоль/л [12].

Резюме рекомендацій KDIGO 2017 з ХХН-МКР в частині 3.1 рекомендує контролювати рівень кальцію, фосфатів, ПТГ та активності лужної фосфатази в сироватці крові починаючи з 3а стадії ХХН (1С). У дітей пропонується такий моніторинг починати з 2-ї стадії ХХН (2D). У пацієнтів із ХХН 3а–5Д пропонується, щоб індивідуальні значення кальцію та фосфору сироватки крові оцінювалися разом з метою визначення клінічного підходу, а не як математична конструкція множення фосфату й кальцію ($\text{Ca} \times \text{P}$) (2D) [13]. Дані наведені в табл. 1.

Корекція гіперфосфатемії

Резюме рекомендацій KDIGO 2017 з ХХН-МКР в частині 4.1, розділі 4.1.1-4.1.2. пропонує: у пацієнтів з ХХН 3а–5Д стадій лікування ХХН-МКР повинно базуватися на серійному оцінюванні рівня фосфору, кальцію і ПТГ, ці результати аналізуються разом. У пацієнтів із ХХН 3а–5Д стадій пропонується зниження підвищеного рівня фосфору до нормального діапазону значень (2С) [13]. Коментар до Керівництва KDIGO 2018 з ХХН — мінеральної хвороби кісток (МХК) в аналогічному розділі підкреслює, що у Великій Британії для пацієнтів із ХХН 3а–5Д є доцільним прагматичний та індивідуалізований підхід щодо зниження фосфатів до нормального діапазону [14].

Резюме рекомендацій KDIGO 2017 з ХХН-МКР в частині 4.1, розділі 4.1.8 у пацієнтів із ХХН 3а–5Д стадій пропонує обмежити прийом фосфату в харчуванні при лікуванні гіперфосфатемії як самостійного заходу або в поєднанні з іншим лікуванням (2D). Доцільно визначити джерела фосфату (наприклад, тваринні, рослинні, добавки) при прийнятті дієтичних рекомендацій (табл. 1) [13].

Аналогічний розділ рекомендацій KDIGO 2018 з ХХН-МХК містить таку інформацію: обмеження споживання фосфатів пацієнтами з ХХН 3а–5Д залишається невід'ємною частиною управління гіперфосфатемією. З огляду на більш докладну інформацію про вміст фосфатів у їжі та їх біодоступність поради мають бути доказовими, індивідуалізованими і в ідеалі створеними спеціалістами з ниркової дієтології [14].

Міністерство охорони здоров'я і соціальних служб США і Національний нирковий фонд загальної популяції рекомендують дієти на рослинній основі, такі як дієтичні підходи до припинення гіпертензії (Dietary Approaches to Stop Hypertension — DASH) з високим вмістом клітковини, з низьким вмістом насичених жирів і переробленого м'яса, які містять джерела калію, фосфору, магнію, кальцію і мають низький рівень натрію. Користь від таких дієт включає попередження серцево-судинних захворювань і гіпертензії, а також затримку прогресування захворювань нирок [15]. Середземноморська дієта схожа на DASH, пов'язана з більш низьким ризиком смертності від серцево-судинних захворювань [12, 16].

На відміну від раціонів на основі м'яса, молочних продуктів, які містять багато сірковмісних амінокислот і фосфатів, раціони на рослинній основі містять менше

Таблиця 1. Резюме рекомендацій KDIGO

Резюме рекомендацій KDIGO 2017 з ХХН-МКР		Резюме рекомендацій KDIGO 2018 з ХХН-МХК
1	2	3
Частина 3.1	Діагностика ХХН-МКР: біохімічні відхилення	
3.1.1	Рекомендуємо контролювати рівень кальцію, фосфатів, ПТГ та активності лужної фосфатази в сироватці крові починаючи з 3а стадії ХХН (1С). У дітей пропонуємо такий моніторинг починати з 2-ї стадії ХХН (2D)	
3.1.5	У пацієнтів із ХХН 3а–5Д пропонуємо, щоб індивідуальні значення кальцію та фосфору сироватки крові оцінювалися разом з метою визначення клінічного підходу, а не як математична конструкція множення фосфату й кальцію (Ca × P) (2D)	
Частина 4.1	Лікування ХХН-МКР, спрямоване на зниження високого рівня фосфатемії й підтримання кальціємії	
4.1.1	У пацієнтів з ХХН 3а–5Д стадій лікування ХХН-МКР повинно базуватися на серійному оцінюванні рівня фосфору, кальцію і ПТГ, ці результати аналізуються разом (не оцінено)	Ми пропонуємо, щоб лікування ХХН-МХК на всіх стадіях ХХН базувалося на послідовному вимірюванні фосфату, кальцію й ПТГ і було індивідуалізованим для пацієнта. У Великій Британії для пацієнтів із ХХН 3а–5Д є доцільним прагматичний та індивідуалізований підхід щодо зниження фосфатів до нормального діапазону
4.1.2	У пацієнтів із ХХН 3а–5Д стадій пропонуємо зниження підвищеного рівня фосфору до нормального рівня діапазону значень (2С)	
4.1.5	У пацієнтів із ХХН 3а–5Д стадій рішення про лікування з метою зниження рівня фосфатів повинні базуватися на характері фосфатемії, вона може бути прогресуюче зростаючою або постійно підвищеною (не класифікується)	Ми пропонуємо, щоб фосфатні біндери не використовувались заздалегідь у пацієнтів із ХХН 3а–5Д, проте були зарезервовані для тих, у кого прогресивно зростає (або залишається постійно високим) рівень фосфатемії. Зниження рівня фосфатів вимагає мультипрофесійного підходу до терапії
4.1.6	У дорослих пацієнтів із ХХН 3а–5Д стадій, які отримують фосфатознижуючі препарати, пропонуємо обмежити дозу кальціймісних фосфатних біндерів (2В). У дітей із ХХН 3а–5Д стадій доцільно обґрунтувати вибір лікування, що знижує фосфатемію на рівні сироваткового кальцію (не класифікується)	У пацієнтів із ХХН 3а–5Д ми пропонуємо обмежити застосування фосфатних біндерів на основі кальцію. На той час як фосфатні біндери на основі кальцію все ще відіграють певну роль в управлінні гіперфосфатемією у дорослих із ХХН, їх місце серед препаратів першої лінії більше не може бути рекомендоване, особливо за умови, що дешевші безкальцієві біндери-генерики стають все доступнішими
4.1.7	У пацієнтів із ХХН 3а–5Д стадій рекомендуємо уникати довготривалого застосування алюмініймісних фосфатних біндерів, а в пацієнтів із ХХН 5Д уникати контамінації алюмінію в діалізаті з метою запобігання алюмінієвій інтоксикації (1С)	
4.1.8	У пацієнтів із ХХН 3а–5Д стадій пропонуємо обмежити прийом фосфату в харчуванні при лікуванні гіперфосфатемії як самостійний захід або в поєднанні з іншим лікуванням (2D). Доцільно визначати джерела фосфату (наприклад, тваринні, рослинні, добавки) при прийнятті дієтичних рекомендацій (не класифікується)	Ми вважаємо, що обмеження споживання фосфатів пацієнтами з ХХН 3а–5Д залишається невід'ємною частиною управління гіперфосфатемією. З огляду на більш докладну інформацію про вміст фосфатів у їжі та їх біодоступність поради мають бути доказовими, індивідуалізованими і в ідеалі — створеними спеціалістами з ниркової дієтології
Частина 5	Оцінка та лікування хвороби кісток при трансплантації нирки	
5.1	У пацієнтів, які знаходяться безпосередньо у посттрансплантаційному періоді, рекомендуємо вимірювати рівень кальцію та фосфатів у сироватці крові щонайменше щотижня до їх стабілізації (1В)	

1	2	3
		<p>Окремі рекомендації для дітей Ми рекомендуємо застосовувати фосфатний біндер на основі кальцію як першу лінію гіпофосфатної терапії в дітей і/або комбінацію з севеламером або перехід на нього, якщо в серії вимірів кальцію в сироватці крові спостерігається тенденція до перевищення норми відповідного віку</p>

цих амінокислот і біодоступного фосфору і пов’язані зі скороченням випадків серцево-судинних захворювань і ХХН [17].

Ретроспективні дані National Health and Nutrition Examination Survey продемонстрували, що в осіб зі ШКФ ≥ 15 мл/хв і < 60 мл/хв, які отримували м’ясні дієти з підвищеними кислотними навантаженнями, відзначався більш високий ризик прогресування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності, ніж серед учасників з більш низьким розрахунковим дієтичним кислотним навантаженням.

Навпаки, у наступному дослідженні у пацієнтів, які отримували гемодіаліз (ГД) ($n = 1751$), обмеження вживання фосфору в раціоні було пов’язано з гіршимнутриційним статусом і більш високою смертністю, припускаючи, що обмеження вживання фосфору призводило до ненавмисного зниження корисних макро-нутриєнтів. Фактично автори виявили, що виживаність була вищою на 27 % у тих, хто отримував > 1000 мг/добу фосфору, порівняно з пацієнтами, які обмежували щоденне вживання фосфору ≤ 870 мг/добу [18].

Останніми роками освітні програми поповнилися новими даними щодо відмінності в біодоступності органічних і неорганічних сполук фосфору, що дозволяють краще орієнтуватися у питанні, в яких продуктах міститься більше всього фосфатів [19].

На сайті NKF розміщена інформація щодо продуктів з високим вмістом фосфору й альтернативні варіанти для обмеження або уникнення розвитку гіперфосфатемії у пацієнтів з ХХН [12]. Дані наведені в табл. 2.

Також С. D’Alessandro зі співавт. запропонували «фосфорну піраміду», в якій продукти розподіляються за 6 рівнями залежно від вмісту фосфору, співвідношення фосфору і білка та біодоступності фосфору (рис. 1) [20]. Кожен рівень відповідає частоті споживання, яка є найвищою в основі піраміди (необмежене споживання) і найнижчою — у верхній частині (унікайте, наскільки це можливо).

Корекція гіперфосфатемії, безумовно, потребує комплексного підходу, який включає дієтичні обмеження вживання фосфатів, їх видалення за допомогою інтенсивних режимів діалізу і фармакологічної корекції за допомогою фосфатних біндерів.

У коментарі до Керівництва KDIGO 2018 з діагностики, оцінки, профілактики та лікування ХХН-МХК в розділі 4.1.5 пропонується, щоб фосфатні біндери не використовувались заздалегідь у пацієнтів із ХХН 3а–5Д, проте були зарезервовані для тих, у кого прогресивно зростає (або залишається постійно високим) рівень фосфатемії. Зниження рівня фосфатів вимагає мультипрофесійного підходу до терапії [14].

Фосфатні біндери — це група лікарських засобів з різною хімічною структурою, які застосовуються для лікування гіперфосфатемії у пацієнтів з ХХН за рахунок зменшення всмоктування фосфатів їжі у шлунково-кишковому тракті [19]. Фосфатні біндери та їх основні переваги і недоліки наведені в табл. 3 [21].

У Керівництві KDIGO 2018 в розділі 4.1.6 у пацієнтів з ХХН 3а–5Д пропонується обмежити застосування фосфатних біндерів на основі кальцію. На той час як

Таблиця 2. Високий вміст фосфору в харчуванні для обмеження або уникнення розвитку гіперфосфатемії у пацієнтів із ХХН (National Kidney Foundation, www.kidney.org.)

Продукти	Високий вміст фосфору	Альтернативи з низьким вмістом фосфору
Напої	Пиво ель, шоколадні напої, какао, темні коли, напої з молока, консервовані чай з льодом, бутельовані напої з фосфатними добавками, Dr Pepper (газований безалкогольний прохолодний напій, торгової марки Dr Pepper Snapple Group)	Вода, кава, чай, рисове молоко (незбагачене), яблучний сік, сік журавлини, виноградний сік, лимонад, імбирний ель, лимонно-лаймова сода, апельсинова сода, кореневе пиво
Молочні продукти	Твердий сир, заварний крем, морозиво, молоко, пудінг, крем-супи	Рисове молоко, мигдальне молоко, сир, веганський сир, шербет, фруктове морозиво, йогурт (грецький тип є прийнятним)
Білок	Устриці, сардини, яловича печінка, куряча печінка, ікра, субпродукти	Курка, індичка, риба, яловичина, телятина, яйця, баранина, свинина
Інші продукти	Шоколадні цукерки, карамелі, булочка з вівсяними висівками. Більшість оброблених/готових страв/м’ясних делікатесів/хот-доги/бекон/ковбаса, піца, пивні дріжджі, шоколад, карамельні цукерки	Яблука, ягоди, виноград, морквяні палички, огірки, рисові тістечка, кренделі без солі, попкорн без солі, несолоні крекери, фунтовий кекс, цукрове печиво

фосфатні біндери на основі кальцію все ще відіграють певну роль у управлінні гіперфосфатемією у дорослих з ХХН, їх місце серед препаратів першої лінії більше не може бути рекомендоване, особливо за умови, що дешевші безкальцієві біндери-генерики стають все доступнішими [14]. Також рекомендується уникати довготривалого застосування алюмінійвмісних фосфатних біндерів, а в пацієнтів із ХХН 5Д — уникати контамінації алюмінію в діалізаті з метою запобігання алюмінієвій інтоксикації (1С) [13].

В окремих рекомендаціях для дітей пропонується застосовувати фосфатний біндер на основі кальцію як першу лінію гіпофосфатної терапії в дітей і/або комбінацію з севеламером або перехід на нього, якщо в серії вимірів кальцію в сироватці крові спостерігається тенденція до перевищення норми відповідного віку [14].

Майже після 20-річного періоду існування фосфатних біндерів на основі алюмінію та кальцію в 1998 році Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів Міністерства охорони здоров'я і соціальних служб США (Food and Drug Administration — FDA) затвердило перший фосфатний біндер на основі аніонообмінного полімеру, який не всмоктується і не містить метали, — севеламеру гідрохлорид, а в 2007 році — севеламеру карбонат.

У 2004 році FDA затвердило ще один фосфатний біндер, який не містить алюмінію або кальцію, — лантану карбонат. Лантан є природним «рідкоземельним» елементом, який має здатність зв'язувати фосфати. Він погано всмоктується в кишечнику людини і має абсо-

лютну біодоступність при пероральному прийомі всього 0,00089 % [22].

У червні 2012 року в Японії запустили випуск ще одного фосфатного біндера — біксаломеру — неабсорбованого полімеру з аміногрупою, механізм дії якого схожий з севеламером [21].

У 2013 і 2014 році FDA затвердило два залізомістких фосфатних біндери: полінуклеарний комплекс заліза оксигідроксиду, сахарози і крохмалю та цитрат заліза [21].

В Україні корпорація «Артеріум» представила новий лікарський засіб із діючою речовиною севеламеру гідрохлорид.

Препарат севеламеру гідрохлорид містить севеламер, фосфатозв'язуючий полімер, що не абсорбується, який не містить металів і кальцію. Він містить поліаміни, відокремлені молекулами вуглецю від основного ланцюга полімеру. Ці аміни частково протонуються у кишечнику і вступають у взаємодію з молекулами фосфатів за допомогою іонних та водневих зв'язків. Завдяки зв'язуванню фосфату в шлунково-кишковому тракті севеламер знижує концентрацію фосфату в сироватці крові.

У клінічних дослідженнях була показана ефективність севеламеру у зниженні рівня фосфору в сироватці крові у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі.

Показаннями до застосування є: лікування гіперфосфатемії у дорослих пацієнтів, які перебувають на ГД або перитонеальному діалізі (ПД), для зменшення вмісту фосфатів в сироватці крові. Але, враховуючи резюме рекомендацій KDIGO 2017 з ХХН-МКР і

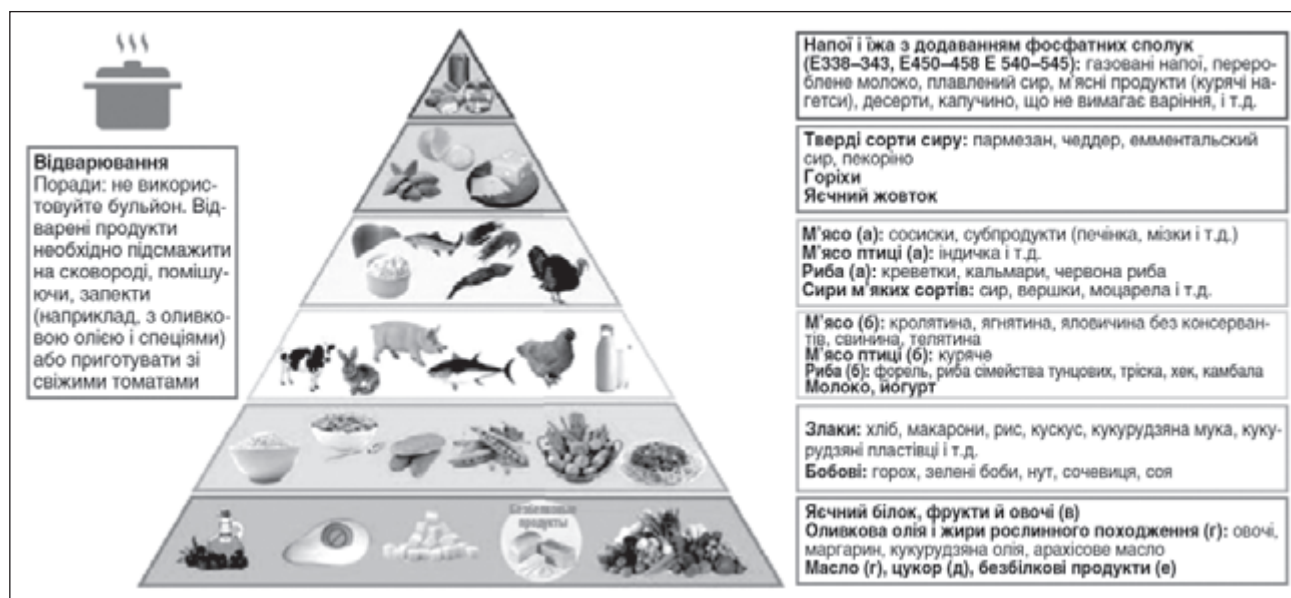


Рисунок 1. «Фосфорна піраміда» [20]

Примітки: а — продукти з несприятливим співвідношенням фосфору і білка (> 12 мг/г); б — продукти зі сприятливим співвідношенням фосфору і білка (< 12 мг/г); в — фрукти й овочі слід з обережністю споживати хворим на діалізі, щоб уникнути навантаження калієм; г — споживання жирів має бути обмеженим в осіб із надлишковою масою тіла або ожирінням, щоб уникнути надмірного надходження в організм калорій; д — пацієнтам з цукровим діабетом або з ожирінням слід уникати споживання цукру; е — споживання безбілкових продуктів рекомендується для осіб, які не отримують діалізу та вимагають обмеженого надходження білка в організм при збереженні високої калорійності.

KDIGO 2018 з ХХН-МХК, можливим є застосування препарату за наявності гіперфосфатемії у пацієнтів з ХХН 3а–5Д. Не слід забувати, що протипоказаннями до застосування севеламеру гідрохлориду є: підвищена чутливість до севеламеру або до будь-якого з компонентів препарату; гіпофосфатемія; кишкова непрохідність (обструкція).

Спосіб застосування: перорально. Пацієнтам слід приймати препарат разом із їжею і дотримуватися призначеної дієти. Порошок можливо розводити водою або додавати в їжу. Рекомендована початкова доза севеламеру гідрохлориду становить 2,4 г або 4,8 г на день залежно від клінічних потреб та вмісту фосфору в сироватці крові (табл. 4). Севеламеру гідрохлорид необхідно приймати 3 рази на день під час вживання їжі.

Севеламер ізолює фосфат в шлунково-кишковому тракті, запобігає його всмоктуванню і підсилює екскрецію з фекаліями. Крім того, лікування севеламером супроводжується зниженням частоти гіперкальціємії, виникненням низьких рівнів ПТГ, зниженням ліпопротеїнів низької щільності, як у пацієнтів на діалізі, так і до проведення НЗТ, зниженням рівня С-реактивного білка, гіперурикемії, рівня фетуїну А, уремічних токсинів, що свідчить про загальний протизапальний ефект препарату [23].

Деякі дослідження продемонстрували, що відмінності в смертності можуть бути пов'язані з застосуванням фосфатних біндерів на основі кальцію і севеламеру. У дослідженні Renagel in New Dialysis первинною кінцевою точкою була оцінка прогресування показників коронарної та аортальної кальцифікації (КАК) шляхом порівняння лікування із застосуванням севеламеру і фосфатних біндерів на основі кальцію. Автори продемонстрували значне зниження прогресування кальцифікації судин серед пацієнтів, які отримували севеламер, порівняно з пацієнтами, які отримували фосфатні біндери на основі кальцію; показали, що лікування севеламером пов'язано зі значною перевагою виживаності. Більш того, у пацієнтів, які вперше розпочали лікування ГД, початковий бал КАК був значним предиктором смертності від усіх причин. Фактично був проведений вторинний аналіз даних про смертність: смертність від усіх причин через 4 роки була вищою у пацієнтів, які отримували кальцій, ніж у пацієнтів, які отримували севеламер (10,6 на 100 пацієнтів-років проти 5,3 на 100 пацієнтів-років відповідно; $p = 0,05$). Покращення виживаності для групи севеламеру було підтверджено багатомірним аналізом після поправки на змішані фактори [24, 25].

Таблиця 3. Основні переваги і недоліки фосфатних біндерів, що використовуються

Лікарський засіб	Звичайна доза	Переваги	Недоліки
Кальцію карбонат	500–1250 мг (3–6 табл.)	Низьке навантаження таблетками	Перевантаження кальцієм
Кальцію ацетат	667 мг (6–12 капсул)	Настільки ж ефективний, як і кальцію карбонат	Перевантаження кальцієм, високе навантаження таблетками
Магнію карбонат	63 мг (2–6 капсул)	Добра ГІ толерантність, низьке навантаження таблетками	Гіпермагніємія
Севеламеру гідрохлорид	800 мг (6–12 капсул)	↓ рівня ЛПНЩ, краща виживаність на ГД	Високе навантаження таблетками, ГІ побічні дії, метаболічний ацидоз
Севеламеру карбонат	800 мг (6–12 капсул)	↓ рівня ЛПНЩ, краща виживаність на ГД	Високе навантаження таблетками, ГІ побічні дії
Біксаломер	250 мг (6–14 капсул)	Добра ГІ толерантність	Високе навантаження таблетками
Лантану карбонат	250–1000 мг (3–6 жувальних табл.)	Низьке навантаження таблетками, добра ГІ толерантність	Низька розчинність, накопичення в тканинах, наприклад в кістках
Цитрат заліза	210 мг (4–5 табл.)	Низьке навантаження таблетками, ↓ добавок заліза, ↓ дози ЕСА	ГІ побічні дії (м'які)
Полінуклеарний комплекс заліза оксигідроксиду, сахарози і крохмалю	500 мг (2–6 жувальних табл.)	Низьке навантаження таблетками	ГІ побічні дії (м'які)

Примітки: ГІ — гастроінтестинальна(-ні); ГД — гемодіаліз; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; ЕСА — еритропоетинстимулюючі агенти.

Таблиця 4

Рівень фосфату в сироватці крові у пацієнтів, які не приймають фосфатозв'язуючих препаратів	Початкова доза севеламеру гідрохлориду
1,76–2,42 ммоль/л (5,5–7,5 мг/дл)	800 мг 3 рази на день
> 2,42 ммоль/л (> 7,5 мг/дл)	1600 мг 3 рази на день

The Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) — велике проспективне рандомізоване дослідження виживаності — оцінило, чи було застосування севеламеру корисним для виживання у пацієнтів, які отримують ГД [26]. 2103 пацієнта були рандомізовані для лікування севеламером гідрохлоридом або кальцієвим фосфатним біндером на термін до 45 місяців. У цих двох групах не було відмінностей в показниках смертності від усіх причин і від конкретних причин. Проте попередній аналіз продемонстрував більш низький рівень смертності у пацієнтів старше 65 років, які отримували севеламер. Крім того, вторинний аналіз дослідження DCOR показав, що севеламер порівняно з фосфатними біндерами на основі кальцію зменшував кількість госпіталізацій за всіма причинами [27].

Що стосується ПД, то доступні дані багатоцентрового відкритого дослідження, в якому рандомізовано 143 дорослих пацієнти на ПД з фосфором в сироватці > 5,5 мг/дл до 12 тижнів лікування севеламером гідрохлоридом або ацетатом кальцію. У кінці дослідження рівні фосфору і ПТГ в сироватці крові були однаково і значно знижені як для севеламеру гідрохлориду, так і для ацетату кальцію. Навпаки, сироваткові рівні кальцію збільшились у пацієнтів, які отримували ацетат кальцію, порівняно з пацієнтами, які отримували севеламер (18 % проти 2 % відповідно, $p = 0,001$) [28].

У деяких дослідженнях задокументовані відповідні плейотропні ефекти севеламеру, що підкреслюють роль фосфатного біндера у профілактиці ризику серцево-судинних захворювань. Нові кінцеві точки спрямовані не тільки на лікування гіперфосфатемії, але і на більш широкий контроль порушень обміну речовин, в тому числі дисліпідемію, гіперурикемію, запалення та інші фактори, що беруть участь в кальцифікації судин. Згідно з останніми даними, севеламер задовольняє цим новим стандартам ефективності [29].

Впровадження некальційвмісних фосфатних біндерів знайшло широке застосування у пацієнтів із ХХН на НЗТ, але лише деякі дослідження продемонстрували їх потенціальні клінічні переваги на ранніх стадіях ХХН. Нещодавні роботи демонструють, що FGF-23, який продукується остеоцитами, може бути залученим у ранню ХХН-МХК. У відповідь на переважанню фосфатом FGF-23 впливає на нирку, знижуючи продукцію 1,25-дигідроксिवітаміну D, шляхом пригнічення 1-гідроксилази, що обмежує можливості адекватної корекції фосфорно-кальцієвого обміну і зменшує ренопротекторний потенціал активованої форми 1,25-дигідроксिवітаміну D. Усунення підвищення рівня FGF-23 в сироватці у пацієнтів з ХХН може запобігти передчасному зниженню рівня 1,25-дигідроксिवітаміну D в сироватці і наступному збільшенню рівня ПТГ в сироватці. Потенціальні позитивні ефекти зниження рівнів FGF-23 припускають кореляцію між FGF-23, кальцифікацією судин, прогресуванням ХХН і смертністю [29, 30].

Потужна доказова база ставить питання менеджменту гіперфосфатемії в центр лікування пацієнтів із ХХН. Проведення своєчасних відповідних діагностичних процедур і грамотного та коректного лікуван-

ня пацієнтів із гіперфосфатемією на тлі ХХН повинно базуватися на основних рекомендаціях Керівництва KDIGO 2017 з клінічної практики з діагностики, визначення, запобігання та лікування ХХН-МКР. Корекція гіперфосфатемії у світі сучасних рекомендацій потребує комплексного підходу, який включає дієтичні обмеження вживання фосфатів, їх видалення за допомогою інтенсивних режимів діалізу і фармакологічної корекції за допомогою фосфатних біндерів з метою попередження розвитку захворювань кісток, кардіоваскулярних ускладнень і проведення ефективної ренопротекції у пацієнтів з ХХН.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

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. Shaman A.M., Kowalski S.R. *Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease. Saudi Pharm. J.* 2016. Vol. 24(4). P. 494-505.
2. Vervolvet M.G., van Ballegooijen A.J. *Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. Kidney International.* 2018. Vol. 93(5). P. 1060-1072.
3. Bellasi A., Kooienga L., Block G.A. *Phosphate binders: new products and challenges. Hemodial. Int.* 2006. Vol. 10. P. 225-234.
4. Uribarri J. *Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. J. Semin. Dial.* 2007. Vol. 20. P. 295-301.
5. Berndt T., Thomas L.F., Craig T.A. et al. *Evidence for a signaling axis by which intestinal phosphate rapidly modulates renal phosphate reabsorption. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 11085-11090.
6. Nishi Y., Fujimoto S., Sasaki M. et al. *Role of mitochondrial phosphate carrier in metabolism-secretion coupling in rat insulinoma cell line INS-1. Biochem. J.* 2011. Vol. 435. P. 421-430.
7. Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A. et al. *Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. P. 257-264.
8. Berndt T., Schiavi S., Kumar R. *“Phosphatonins” and the regulation of phosphorus homeostasis. Am. J. Physiol.* 2005. Vol. 289. P. 1170-1182.
9. O'Donovan R.M., Widnell C.C., Chen T.C., Puschett J.B. *Parathyroid hormone transport effects and hormonal processing in primary cultured rat proximal tubular cells. Biochem. J.* 1993. Vol. 293(2). P. 377-380.
10. Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y. et al. *FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19. P. 429-435.
11. Ketteler M., Wuthrich R.P., Floege J. *Management of hyperphosphataemia in chronic kidney disease – challenges and solutions. Clinical Kidney Journal.* 2013. Vol. 6(2). P. 128-136.
12. *Phosphorus and Your CKD Diet. NKF.* 2019. www.kidney.org.
13. *KDIGO 2017. Доповнення Керівництва з клінічної практики з діагностики, визначення, запобігання та лікування хро-*

нічної хвороби нирок з мінеральними та кістковими розладами (ХХН-МКР) / Пер. М.Д. Іванова, Д.Д. Іванова, Л.А. Пурога. *Почки. Нирки. Kidneys*. 2017. № 3. С. 26-31.

14. Коментар до Керівництва KDIGO з діагностики, оцінки, профілактики та лікування ХХН-МКР (хронічної хвороби нирок — мінеральної хвороби кісток), 2018 / Пер. М.Д. Іванова, Л.А. Пурога. *Почки. Нирки. Kidneys*. 2018. № 3. С. 88-90.

15. Clegg D.J., Hill Gallant K.M. Plant-based diets in CKD. *CJASN*. 2019. Vol. 14(1). P. 141-143.

16. Banerjee T., Liu Y., Crews D.C. Dietary patterns and CKD progression. *Blood Purif*. 2016. Vol. 41. P. 117-122.

17. Moorthi R.N., Armstrong C.L., Janda K. et al. The effect of a diet containing 70% protein from plants on mineral metabolism and musculoskeletal health in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol*. 2014. Vol. 40. P. 582-591.

18. Lynch K.E., Lynch R., Curhan G.C. et al. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2011. Vol. 6. P. 620-629.

19. Горелова Е.А., Чернышева Н.Н., Котенко О.Н., Шуртов Е.В. Современные возможности применения фосфат-связывающих препаратов у больных, находящихся на диализе. *Клиническая нефрология*. 2017. № 1. С. 71-80.

20. D'Alessandro C., Piccoli G.B., Cupisti A. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrology*. 2015. Vol. 16. P. 9.

21. Barreto F.C., Barreto D.V., Massy Z.A., Druke T.B. Strategies for phosphate control in patients with CKD. *Kidney Int. Rep*. 2019. Vol. 4(8). P. 1043-1056.

22. Zhang C., Ji Wen, Zi Li, Fan J. Efficacy and safety of lanthanum carbonate on chronic kidney disease — mineral and bone disorder in dialysis patients: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2013. Vol. 14. P. 226.

23. Spaia S. Phosphate binders: Sevelamer in the prevention and treatment of hyperphosphataemia in chronic renal failure. *Hippokratia*. 2011. Vol. 15(Suppl. 1). P. 22-26.

24. Komaba H., Wang M., Taniguchi M., Yamamoto S. Initiation of sevelamer and mortality among hemodialysis patients treated with calcium-based phosphate binders. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2017. Vol. 12. P. 1489-1497.

25. Block G.A., Raggi P., Bellasi A. et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007. Vol. 71. P. 438-441.

26. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L. et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007. Vol. 72. P. 1130-1137.

27. St Peter W.L., Liu J., Weinhandl E., Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: A secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am. J. Kidney Dis*. 2008. Vol. 51. P. 445-454.

28. Evenepoel P., Selgas R., Caputo F. et al. Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009. Vol. 24. P. 278-285.

29. Cozzolino M., Rizo M.A., Stucchi A. et al. Sevelamer for hyperphosphataemia in kidney failure controversy and perspective. *Ther. Adv. Chronic Dis*. 2012. Vol. 3(2). P. 59-68.

30. Oliveira R.B., Cancela A.L.E., Gracioli F.G. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010. Vol. 5. P. 286-291.

Отримано/Received 08.01.2019

Рецензовано/Revised 20.01.2019

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2019 ■

Information about author

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.

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

Гиперфосфатемия: осложнение снижения функции почек и лимит для ренопротекции

Резюме. Гиперфосфатемия у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) является важным осложнением снижения функции почек и связана с негативными клиническими последствиями, такими как сердечно-сосудистая кальцификация, заболевания костей и вторичный гиперпаратиреоз, что приводит к увеличению сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Цель данного обзора состояла в обсуж-

дении вопросов менеджмента гиперфосфатемии при ХБП. Рассмотрены следующие темы: гомеостаз фосфора, диагностика гиперфосфатемии, эффективность современного диетического и фармакологического лечения с использованием фосфатных биндеров.

Ключевые слова: гиперфосфатемия; хроническая болезнь почек; фосфатные биндеры; севеламера гидрохлорид

S.V. Kushnirenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Hyperphosphatemia is a complication of reduced kidney functions and limit for renoprotection

Abstract. Hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease (CKD) is an important complication of impaired renal function and is associated with negative clinical consequences such as cardiovascular calcification, bone disease and secondary hyperparathyroidism, which leads to a worsening of cardiovascular disease and mortality. The purpose of this review was to discuss the

management of hyperphosphatemia in CKD. The following topics are considered: phosphorus homeostasis, diagnosis of hyperphosphatemia, the effectiveness of modern dietary and pharmacological treatment using phosphate binders.

Keywords: hyperphosphatemia; chronic kidney disease; phosphate binders; sevelamer hydrochloride

Головач И.Ю.¹, Егудина Е.Д.²¹Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина²Клиника современной ревматологии, г. Киев, Украина

Менеджмент рефрактерного волчаночного нефрита: СЛОЖНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ

Резюме. Развитие рефрактерного волчаночного нефрита (ВН) указывает на неадекватный ответ на терапию, подразумевая сохранение или ухудшение активности заболевания, несмотря на проводимое лечение. Однако дефиниция ВН неоднозначна, учитывая отсутствие четких параметров ответа: исследования протеинурии и функции почек не дают четкого различия между активностью и необратимым повреждением. Понимание причин рефрактерного заболевания и разработка стратегий лечения очень важны, так как у таких пациентов прогнозы крайне неблагоприятны, в виде развития терминальной стадии почечной недостаточности. В этом обзоре рассмотрена современная концепция рефрактерного ВН и обобщены подходы к лечению, которые использовались в обсервационных когортных исследованиях и серии случаев. Мы подчеркиваем важность оптимизации приверженности пациентов к лечению и соблюдению ими иммуносупрессивных и дополнительных терапевтических доз глюкокортикоидов, переключение между циклофосфамидом и мофетилом микофенолатом или добавление ритуксимаба, который потенциально может сочетаться с белимумабом. Меньше доказательств подтверждает эффективность экстракорпоральных методов лечения (плазмаферез или иммуноадсорбция), ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А или такролимус), внутривенного иммуноглобулина и трансплантации стволовых клеток в лечении ВН. Улучшения в понимании того, что такое рефрактерный ВН, могут быть интегрированы в пути лечения и улучшить исходы ВН.

Ключевые слова: волчаночный нефрит; рефрактерность; ритуксимаб; иммуноадсорбция; трансплантация стволовых клеток; лечение

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — это хроническое воспалительное заболевание, возникающее в результате аутоиммунной дисфункции и сопровождающееся иммунокомплексным поражением кровеносных сосудов в различных органах [1]. В патологический процесс при СКВ может быть вовлечена любая система органов. Однако поражение почек остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных висцеритов при СКВ. Именно вовлечение почек в патологический процесс предопределяет в дальнейшем прогноз этих больных в отношении заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, являются

основной причиной летальности. Для волчаночного нефрита (ВН) наиболее характерным является наличие протеинурии $> 0,5$ г в сутки, повышение альбумин-креатининового соотношения (АКС) $> 0,5$ мг/мг или белка мочи $> 3+$, определенного с помощью тест-полоски [2]. Классификационные критерии Американского колледжа ревматологов (ACR) также предусматривают наличие активного осадка мочи > 5 эритроцитов в поле зрения. Тем не менее бессимптомный ВН может возникать в отсутствие любого из этих признаков, и в таком случае необходима нефробиопсия для верификации/подтверждения поражения почек [3, 4]. Присутствие бессимптомного ВН может быть обусловлено рено-

протективным действием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые могут предотвращать усугубление течения ВН [5]. При отсутствии адекватного лечения ВН остается основной причиной развития терминальной почечной недостаточности и ассоциирован с повышенной смертностью и заболеваемостью пациентов с СКВ.

Основой терапии ВН является иммуносупрессия, позволяющая сохранить функцию почек и повысить выживаемость у большинства пациентов с СКВ. Однако часть пациентов с ВН остаются невосприимчивыми (резистентными) к терапии и имеют высокие риски неблагоприятного исхода. К сожалению, на сегодняшний день не существует консенсусного мнения по поводу определения рефрактерного ВН. Термин подразумевает неадекватную реакцию или отсутствие реакции на лечение ВН препаратами индукции ремиссии. Поскольку ремиссия определяется снижением протеинурии и улучшением функции почек, может быть сложно отличить рефрактерность к лечению от уже существующего необратимого повреждения почек. Таким образом, пациенты с поздними или тяжелыми проявлениями ВН могут не иметь ренального потенциала для ремиссии согласно вышеперечисленным критериям и ошибочно считаются невосприимчивыми и/или рефрактерными. В этой ситуации для осуществления дифференциальной диагностики необходимо проводить повторную нефробиопсию с целью определения активности процесса.

Географические, генетические и другие эпидемиологические факторы влияют на полноту почечного ответа и почечные исходы, а также определяют различия в выборе начальных методов лечения. Очевидно, что выбор конкретного терапевтического агента менее важен, чем понимание наличия ответа на лечение, безопасности терапии и необходимости выявления неудачи лечения и перехода на альтернативные препараты.

Целью данного обзора является анализ доступных на сегодняшний день определений рефрактерного ВН и обобщение современных знаний, полученных в observational исследованиях, по использованию биологических препаратов и альтернативных методов лечения в контексте рефрактерного ВН.

Определения, используемые при диагностике рефрактерного волчаночного нефрита

На сегодня нет четкого определения рефрактерного ВН. Было предпринято много попыток определить рефрактерную болезнь почек.

Определения рефрактерного волчаночного нефрита

— Неудача при лечении по крайней мере одним иммунодепрессантом [6].

— Неудача при лечении по крайней мере двумя иммунодепрессантами [7].

— Недостаточная реакция хотя бы на один иммунодепрессант [8].

— Отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию, включая циклофосфамид (ЦФ) [9].

— Неспособность ответить на комбинацию любого иммунодепрессанта и глюкокортикоидов (ГК) в течение не менее 6 месяцев терапии [10].

— Отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию, включая циклофосфамид и/или мофетила микофенолат (ММФ) [9].

— Резистентность к общепринятой терапии, включая высокие дозы глюкокортикоидов и иммунодепрессантов [11].

— Отсутствие улучшения функции почек в течение 3–4 месяцев, отсутствие достижения частичного ответа через 6–12 месяцев или полного ответа после 2 лет терапии [4].

Для оптимизации менеджмента ВН, целью которого является долгосрочное сохранение функции почек и профилактика обострений, были опубликованы рекомендации или руководящие принципы объединенной целевой группы Европейской антиревматической лиги (EULAR), Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) [4], а также Американской коллегии ревматологов (ACR) [2] и Международной руководящей организации по болезням почек (KDIGO) [12].

Определения полного ответа, частичного ответа и устойчивого ответа на терапию также являются частью руководящих принципов, обсуждаемых Европейской экспертной консенсусной группой, как часть менеджмента ВН [4]. Полный ответ, для достижения которого может потребоваться до 3 лет, характеризуется отсутствием активного осадка мочи, снижением протеинурии до $< 0,5$ г/сут и нормальной или стабильной функцией почек (в пределах 10 % от нормальной скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) [4]. Для пациентов, достигших полного ответа, рекомендации ACR предлагают продолжение выбранной схемы терапии в течение еще 6 месяцев до рассмотрения изменений в лечении [2].

Частичный ответ — это уровень улучшения, обычно достигаемый через 6–12 месяцев, который характеризуется наличием неактивного осадка, снижением протеинурии > 50 %, нормальной (в пределах 10 % от нормальной СКФ) почечной функции и снижением до ненефротического уровня протеинурии (< 3 – $3,5$ г/сут), если таковая была у пациентов до начала иммуносупрессивной терапии [4]. Следует отметить, что определение ответа при протеинурии или повторной биопсии почки может привести к расхождению, так как значительная доля не отвечающих пациентов по клиническим признакам имеет неактивную гистологию при последующей биопсии [13].

Терапевтический подход к пациентам, которые не достигают ремиссии в связи с активностью заболевания, состоит в переключении индукционного лечения через 6 месяцев с циклофосфамида на мофетила микофенолат или наоборот — с мофетила микофенолата на циклофосфан [4].

Совсем недавно В-клеточная таргетная терапия ритуксимабом продемонстрировала высокую частоту ремиссии у пациентов с рефрактерным ВН; одновре-

менно появляются дополнительные терапевтические возможности: другие биологические препараты, плазмаферез, иммуноадсорбция (ИАС), ингибиторы кальциневрина или трансплантация стволовых клеток, потенциальные шансы которых обсуждаются далее.

Факторы, которые необходимо учитывать при рефрактерном ВН

Несколько факторов могут способствовать развитию рефрактерного заболевания. К ним относятся отсутствие приверженности к медикаментозному лечению, плохая переносимость терапии и развитие побочных эффектов, позднее обращение за медицинской помощью, когда заболевание уже носит необратимый характер, и реальное отсутствие эффекта от терапии на этапе индукции ремиссии.

В нескольких исследованиях изучалось несоблюдение режима приема лекарственных препаратов у пациентов с СКВ. М.М. Ward et al. (2003) [14] проанализировали вовлеченность пациентов в лечение СКВ и обнаружили меньшее повреждение органов-мишеней в долгосрочной перспективе в результате лучшего комплайенса между врачом и пациентом.

Для оценки приверженности пациентов к лечению можно контролировать уровни активного лекарственного средства или его метаболитов в крови. Французская исследовательская группа [15] определила целевой уровень гидроксихлорохина в крови ниже 1000 нг/мл в качестве прогностического фактора плохой приверженности к лечению. Изучение причин несоблюдения протокола лечения может привести к улучшению контроля или принятию решения о смене терапии. Серьезные нежелательные явления при ВН встречаются достаточно часто и могут быть связаны как с лечением, так и с основным заболеванием. Но независимо от причины они могут привести к прерыванию эффективной терапии и потере контроля над заболеванием.

Как обсуждалось выше, текущую активность заболевания почек трудно отличить от необратимого повреждения, и без биопсии почки можно предположить, что активное заболевание устойчиво к терапии. Кроме того, ранняя диагностика поражения почек при СКВ приводит к лучшему ответу на лечение из-за менее выраженной активности и обратимого повреждения. Соответственно, отсроченная диагностика с большей вероятностью приводит к рефрактерному ВН. Наличие таких факторов риска развития почечной недостаточности, как протеинурия, эритроцитурия и гипертензия, следует учитывать на ранней стадии заболевания для предотвращения прогрессирования воспалительных повреждений до склеротических. Определение класса ВН путем проведения биопсии почки поможет определиться с терапией и улучшить долгосрочный прогноз.

Как лечить рефрактерный люпус-нефрит?

Рекомендации EULAR/ERA-EDTA предлагают смену циклофосфида на мопетила микофенолат или наоборот при рефрактерном течении ВН. Кроме

того, может быть проведена оптимизация дозирования иммуносупрессивного лечения при плохом терапевтическом ответе, к примеру, увеличение дозы ММФ до 3 г/сут или переход на микофеноловую кислоту с энтеросолюбильным покрытием было более успешным, особенно у пациентов со сниженной функцией почек [16]. Существует ограниченный опыт применения низких доз циклофосфида по схеме EUROLUPUS [17] и вероятность того, что более высокие дозы ЦФ будут иметь более высокие показатели ответа в определенных подгруппах пациентов. Схемы с более высокими дозами пероральных ГК или повторных доз внутривенных пульсов метилпреднизолона ассоциировались с высоким уровнем ответа [18].

В многоцентровом ретроспективном исследовании пациентов с рефрактерным или рецидивирующим ВН сообщалось о высокой частоте ответа (87 %) во время инициации терапии ММФ [19]. Примечательно, что большинство пациентов (73/85) лечились ЦФ до начала терапии ММФ. Исследование, проведенное в Соединенном Королевстве с участием пациентов с СКВ и рефрактерным ВН, большинство из которых получали лечение ЦФ в прошлом, сообщило о значительном снижении дозы ГК, индекса активности заболевания СКВ (SLEDAI) и протеинурии после начала терапии ММФ [19]. Необходимо помнить о расовых и географических различиях, которые могут влиять на рефрактерность, как было показано в ответной реакции в исследовании ASPREVA Lupus Management Study (ALMS) [20].

Таргетная CD20-терапия: ритуксимаб и новые стратегические решения

Несмотря на провал рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего добавление ритуксимаба к терапии ВН ММФ и стероидами со стандартным лечением (плацебо с ММФ и стероидами) [21], ритуксимаб продемонстрировал обнадеживающие результаты в лечении рефрактерного ВН. Это относится к нескольким различным этническим группам и к различным определениям рефрактерного ВН.

В мексиканской когорте 10 из 13 пациентов продемонстрировали хороший ответ на лечение ритуксимабом со снижением экскреции альбумина с мочой с $3,3 \pm 3,1$ г до $0,4 \pm 0,6$ г в сутки через 6 месяцев терапии [6]. Почечный ответ составил 64 % в колумбийской когорте с рефрактерным ВН после терапии, направленной на деплецию В-клеток [22]. В сингапурской когорте проводилось введение ритуксимаба (2×375 мг/м²) наряду с двумя курсами пульс-терапии ЦФ (500 мг каждый). Все пациенты с поражением почек достигли ответа на эту комбинированную терапию со снижением протеинурии в среднем с 4,9 до 1,0 г в день. Авторы сообщили о сокращении дней госпитализации с 17,1 до лечения ритуксимабом до 0 в течение периода наблюдения 28 месяцев после инфузий ритуксимаба [7].

В корейском многоцентровом исследовании 11 из 17 пациентов показали частичный ответ после терапии ритуксимабом; показатель SLEDAI снизился с

11,9 ± 5,1 в начале исследования до 7,1 ± 4,4 через 12 месяцев терапии [8]. Терапия в целом хорошо переносилась, и побочные эффекты, связанные с ритуксимабом, наблюдались у 18 % пациентов [8]. В недавнем китайском исследовании проводили сравнение ритуксимаба и ЦФ в резистентных случаях ВН [23]. Были обнаружены значительно более высокие показатели ответа у пациентов, получавших ритуксимаб (полная ремиссия — 64,7 %, частичная ремиссия — 19 %). Кроме того, в этом исследовании было выявлено снижение количества антител против С1q до 11,9 % от исходного уровня [23].

В исследовании I. Gunnarsson с соавт. (2007) ритуксимаб (4×375 мг/м²) в сочетании с двумя курсами пульс-терапии ЦФ (0,5 г/м², с интервалом в 3 недели) улучшал общую функцию почек наряду с уменьшением протеинурии [9]. Более того, повторная биопсия почки показала снижение тканевых CD3, CD4 и CD20 через 6 месяцев. Полная и частичная почечная ремиссия была достигнута у 3 и 1 пациента соответственно, тогда как у 3 пациентов наблюдалась стойкая альбуминурия и гипоальбуминемия (улучшение < 50 %) [9].

В научной литературе представлены и долгосрочные исследования ритуксимаба: 4 введения ритуксимаба 375 мг/м² еженедельно приводили к снижению протеинурии с 4,6 г в начале исследования до 0,45 г/сут через 12 месяцев [10]. Последующее исследование, включающее рецидивирующее и рефрактерное течение волчаночного нефрита, выявило высокую частоту ответа у пациентов с активным гломерулонефритом (91 %). Долгосрочное наблюдение было доступно для 9 пациентов, у которых наблюдалось снижение протеинурии с 2,2 г в начале исследования до 0,5 г через 24 месяца [10].

Исследовался ритуксимаб и у пациентов с рефрактерным ВН. В итальянское многоцентровое исследование было включено 145 пациентов, из которых 68 имели рефрактерный ВН с приемом по крайней мере одного иммуносупрессанта в анамнезе [24]. Использовались различные схемы введения ритуксимаба. Через 12 месяцев наблюдалось постепенное снижение протеинурии с $4,1 \pm 2,9$ г/сут до $1,1 \pm 1,9$ г/сут. Общая частота ремиссии составила 94,1 %; у 21 и 43 пациентов достигнута полная и частичная ремиссия [24].

В недавнем французском исследовании также сообщалось о 17 ЦФ-резистентных пациентах с ВН [25]. Частота ответов на последующие инфузии ритуксимаба составили 53 % (4 полных и 5 частичных ответов). Однако даже у пациентов без ответа, как определено авторами, протеинурия снизилась с 4 до 1,32 г/сут через 12 месяцев. Среди тяжелых побочных эффектов у одного пациента был обнаружен кишечный *Escherichia coli*-индуцированный пиелонефрит [25].

Японские пациенты с ВН, которые были резистентны к терапии высокими дозами ГК и иммунодепрессантов, получали различные дозы ритуксимаба (в диапазоне от 1000 до 4000 мг) [11]. 30 из 36 пациентов (83,3 %) улучшили показатели ВІАГ А или В до ВІАГ С или D через 1 год, что сопровождалось снижением уровня сывороточного креатинина и АКС в

моче [11]. Недавний анализ Британского реестра пациентов с СКВ (Isles Lupus Assessment Group) представил хорошую эффективность и приемлемый профиль безопасности терапии ритуксимабом у пациентов, не получавших ММФ или ЦФ [26].

Несмотря на множество доказательств эффективности ритуксимаба, есть ряд недавних серий клинических случаев, которые показали отсутствие эффекта ритуксимаба, что сопровождалось неполным истощением В-клеток [27]. Данные факты указывают на необходимость исследования количества В-клеток после инфузий ритуксимаба для рассмотрения назначения дополнительных курсов препарата в случае неполного истощения В-клеток.

Учитывая возрастающее количество сообщений в течение последнего десятилетия об эффективности ритуксимаба с малым количеством побочных явлений у пациентов с рефрактерным ВН, особенно в случаях неэффективности традиционной иммуносупрессивной стратегии, истощение В-клеток можно рассматривать как стратегию первого выбора.

ВН класса IV и V, по данным нефробиопсии, является более резистентным к истощению В-клеток, что было показано в недавнем метаанализе [28]. Усиление иммуносупрессивных мер, в частности добавление белимумаба и других препаратов, может рассматриваться у пациентов с неадекватным ответом. При наличии противопоказаний к ритуксимабу из-за предшествующей тяжелой инфузионной реакции или присутствия человеческих антихимерных антител новые полностью гуманизированные анти-CD20-агенты, такие как офатумумаб или обинутузумаб, могут использоваться при лечении рефрактерных случаев ВН [29]. Однако данных, касающихся эффективности этих препаратов, крайне мало.

Белимумаб

APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию) и стимулятор В-лимфоцитов (BLyS), также известный как BAFF (фактор активации В-клеток), являются членами семейства фактора некроза опухолей и вовлечены в патогенез СКВ. Они потенциально играют роль терапевтических мишеней, а также предполагаемых биомаркеров терапевтического ответа [30].

Белимумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на BLyS/BAFF, одобренное для лечения СКВ (исключая активный ВН и поражение центральной нервной системы), но реальные данные подтверждают его использование и в отдельных случаях ВН [31]. Повышенный базовый уровень BLyS ассоциирован с ранним рецидивом (< 12 месяцев) ВН [32]. Было отмечено значительное повышение уровней BLyS после терапии ритуксимабом, что предполагает рациональную комбинацию истощения В-клеток и ингибирования BLyS. Эта стратегия была успешно применена у нескольких пациентов с рефрактерным ВН и может быть многообещающим инновационным направлением для пациентов, отвечающих на ритуксимаб, с последующим ранним рецидивом [32].

В дополнение к снижению уровней BlyS комбинация ритуксимаба и белимумаба уменьшала избыточное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [33]. Одновременно промежуточный анализ исследования CALIBRATE (NCT02260934), в котором пациентам назначали белимумаб или плацебо, не показал клинической пользы ингибирования BlyS в краткосрочной перспективе для лечения ВН; необходимы более длительные данные последующего наблюдения [34]. В настоящее время проводится большое количество исследований по изучению комбинированной терапии ритуксимабом и белимумабом при лечении внепочечных проявлений СКВ (например, BEAT-LUPUS (ISRCTN47873003) и BLISS-BELIEVE (NCT03312907)).

Ингибиторы кальциневрина — такролимус и циклоспорин А

Ингибиторы кальциневрина — циклоспорин А (ЦсА) и такролимус — широко изучены при ВН с доказательствами их эффективности при резистентном ВН. Недавно опубликованное рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее такролимус (4 мг в день) + ММФ в низкой дозе (1 г в день) с ЦФ (6 курсов пульс-терапии 1 раз в 4 недели, 0,75–1 мг/м²), выявило превосходящую эффективность мультитаргетной комбинированной терапии через 6 месяцев с точки зрения частоты ответа и полной ремиссии со стороны почек [35]. Лучшие показатели были в основном ассоциированы с ВН IV и V класса и смешанным паттерном (IV + V класс), по данным нефробиопсии [35].

Другое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее такролимус (0,06–0,1 мг/кг/сут) с ММФ (2–3 г/сут), выявило неполноценность такролимуса для индукции ремиссии, и в группе исследования, рандомизированной по такролимусу, наблюдалась незначительная тенденция к более высокой частоте рецидивов [36]. Однако в течение последующих 6 месяцев изменения в почечной функции значительно различались между обеими группами с увеличением клиренса креатинина на 14 мл/мин, наблюдаемым в группе ММФ, и стабилизацией функции почек в группе такролимуса [36].

Добавление ингибиторов кальциневрина может быть разумным вариантом в дополнение к другим иммуносупрессивным мерам при лечении рефрактерного ВН IV/V класса или смешанных паттернов с присутствием V класса нефрита. В более раннем исследовании, сравнивавшем мультитаргетную терапию, как описано выше (дозировка, адаптированная к минимальным уровням), с ЦФ, частота полной почечной ремиссии была значительно выше (50 против 5 %) в группе комбинированной терапии, тогда как частота частичного почечного ответа не различалась между группами [37].

В обсервационном исследовании в Испании в случае рефрактерного ВН или рецидива заболевания, несмотря на терапию ММФ, к иммуносупрессивному режиму добавляли такролимус (0,075 мг/кг/сут)

[38]. Терапевтического ответа достигли 12 пациентов (70 %), из которых у 6 была полная и частичная ремиссия. Следует отметить, что все пациенты имели ВН IV или V класса. В китайском проспективном обсервационном исследовании такролимус (2 или 3 мг в зависимости от массы тела) был добавлен к лечению ВН у 26 ЦФ-резистентных пациентов [39]. Ответ (полный — 38,5 %, частичный — 50 %) наблюдался у большинства пациентов, что сопровождалось средним снижением протеинурии с $6,9 \pm 4,5$ г/сут до $1,11 \pm 1,10$ г/сут и значительным снижением SLEDAI. Интересно отметить, что пациенты, отнесенные к категории лиц, не отвечающих на лечение, имели ВН III класса, по данным нефробиопсии [39].

Ответ на лечение, который составил 78 %, рефрактерного ВН IV и V класса или смешанного IV/V класса также наблюдался в небольшом корейском исследовании. АКС снизилось с 2,19 до 0,44 через 12 месяцев. Несмотря на эти обнадеживающие эффекты, средняя доза преднизолона оставалась выше 10 мг/сут во время последнего наблюдения [40].

Помимо наблюдений по эффективности такролимуса, лечение ЦсА также привело к хорошим показателям ответа при рефрактерном ВН с уменьшением протеинурии уже через две недели после начала терапии [41]. Описано 6 случаев удачного лечения рефрактерного ВН ЦсА из-за невозможности достижения ремиссии на фоне приема ММФ (2–3 г в день) [42]. Добавление ЦсА (2,6–3,7 мг/кг/сут) привело к снижению протеинурии с 2,4 до 0,5 г/сут. Четыре пациента достигли полной ремиссии, у одного пациента ремиссия была частичной [42]. Таким образом, добавление такролимуса или ЦсА к другим иммуносупрессивным агентам оказалось особенно эффективным у пациентов, рефрактерных к стандартным методам лечения диффузного пролиферативного или мембранозного ВН или их комбинации, хотя полученные данные опираются на небольшие ретроспективные исследования. Большая часть данных до сих пор была опубликована среди населения Азии, и существует острая необходимость доказать эту концепцию в других этнических группах. Новый ингибитор кальциневрина — воклоспорин — недавно продемонстрировал эффективность по сравнению с плацебо в клиническом исследовании II фазы [43]. Эти результаты в настоящее время проверяются в III фазе испытания.

Экстракорпоральные методы терапии: новый взгляд на старую стратегию лечения

Ранее плазмаферез интенсивно использовался в сочетании с другими иммуносупрессивными терапевтическими препаратами при лечении ВН. Однако энтузиазм был ослаблен после негативных данных рандомизированного контролируемого исследования, проведенного почти три десятилетия назад, в котором сравнивалась терапия ЦФ и ГК с плазмаферезом и без него [44]. Исследование показало отсутствие различий в обеих группах лечения [44]. Одним из ограничений в анализе этих

данных является высокая кумулятивная доза ЦФ, который пациенты принимали перорально, и у пациентов в основном был недавно диагностированный ВН.

Показано, что добавление экстракорпоральных методов лечения было эффективно при лечении беременных женщин с признаками активного ВН, антифосфолипидного синдрома или при рефрактерном ВН. Иммуноадсорбция заменила плазмаферез во многих странах, так как системные эффекты этого экстракорпорального метода лечения достаточно благоприятны, с удалением специфических для заболевания антител. Однако на фоне ИАС отмечается высокая распространенность побочных эффектов: кровотечений, анафилактических осложнений или опасных для жизни инфекций [45]. Примечательно, что иммуносорбционные высокоаффинные колонки, такие как Ig-Therasorb® или Globaffin®, имеют преимущества в удалении антител, специфических для ВН, как было показано в большом обсервационном исследовании [46].

В своем первом наблюдении G.H. Stummvoll с соавт. (2005) [46] поделились опытом лечения 16 пациентов с рефрактерным люпус-нефритом или противопоказаниями к стандартному лечению. Протеинурия снизилась с 6,7 г/сут в начале исследования до 2,9 г/сут через 12 месяцев. Этот почечный ответ сопровождался снижением SLEDAI с 21 до 5. Доза ГК была снижена с 117 мг/сут в начале исследования до 9 мг через 12 месяцев. Антитела к двухспиральной ДНК снизились с 391 до 53 МЕ/мл через 12 месяцев. С точки зрения побочных эффектов ИАС хорошо переносилась: было зарегистрировано четыре эпизода тяжелых инфекций у двух пациентов [46]. Одиннадцать пациентов из первого исследования вошли в программу длительной ИАС. У не достигших через год ремиссии пациентов ($n = 5$) протеинурия значительно уменьшилась при длительном наблюдении с $4,3 \pm 2,4$ г/сут до $0,5 \pm 0,4$ г/сут [47]. У всех пациентов наблюдалась стабилизация заболевания с меньшим количеством рецидивов по сравнению с группой сравнения, получавшей ММФ (0,28 против 0,89 на пациента в год соответственно). Во время длительной ИАС более серьезных инфекционных осложнений не наблюдалось [47], что дополнительно подчеркивает влияние сопутствующей терапии, такой как высокие дозы ГК и применение цитотоксических агентов, на инфекционный риск.

Таким образом, экстракорпоральное лечение является разумным вариантом для пациентов с рефрактерным течением заболевания или при противопоказаниях к более агрессивному режиму лечения. Учитывая низкую частоту серьезных побочных эффектов, наблюдаемых во время и после ИАС, этот метод лечения предпочтительнее, чем плазмаферез [48].

Трансплантация стволовых клеток

У пациентов с рефрактерным течением СКВ и ВН трансплантация аутологичных стволовых клеток привела к хорошему контролю активности заболевания, но рецидивы были отмечены у 50 % пациентов через 3 года, кроме того, уровень токсичности и смертности,

связанной с этим методом лечения, оказался непривлекательным для дальнейших исследований или рутинного использования [49]. Результаты многоцентрового исследования Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (EBMT) и регистра EULAR с преимущественным включением в исследование пациентов с ВН по оценке эффективности трансплантации аутологичных стволовых клеток выявили частоту ремиссии (определенную как SLEDAI < 3) 66 % через 6 месяцев, тогда как у 32 % наблюдались рецидивы при последующем наблюдении; выявлено 12 смертельных случаев, 7 из которых были связаны с процедурой [50].

Учитывая высокую частоту назначения иммуносупрессивных препаратов после трансплантации (70 % пациентов), данная процедура кажется необоснованной [49]. Еще в одном исследовании 28 пациентов с СКВ и поражением почек, которым проводилась трансплантация аутологичных стволовых клеток, выживаемость составила 55 % в течение 2 лет с частотой рецидивов 56 ± 11 % и пятью летальными исходами, в том числе 3 — из-за инфекций и 2 — вследствие прогрессирования СКВ [50].

В большом одноцентровом исследовании США был показан низкий уровень смертности, связанной с процедурой, а также 50% вероятность безрецидивной выживаемости через 5 лет у пациентов с СКВ на фоне аутологичной трансплантации стволовых клеток [51]. Показанием к проведению данного метода лечения было развитие почечной недостаточности у 20 % пациентов, при этом у половины пациентов имелись признаки рефрактерного ВН [51]. Пациенты получали две разные немиелоабляционные схемы лечения, а именно ЦФ (200 мг/кг) и алемтузумаб (60 мг) или ЦФ (200 мг/кг), гАТГ (тимоглобулин) (5,5 мг/кг) и ритуксимаб (1 г). Ни один из пациентов, получавших одну из схем лечения, не достиг ремиссии, в то время как ремиссия была достигнута у 92 % через 6 месяцев с долгосрочной частотой ремиссии 62 % через 5 лет после трансплантации стволовых клеток [52]. Примечательно, что ВН был у 11/30 пациентов. Случаев смерти, связанных с лечением, не наблюдалось, несмотря на большое количество сопутствующих заболеваний у значительного числа участников.

Есть данные и по применению аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых или стромальных клеток (МСК). МСК обладают иммуномодулирующими функциями, в том числе способностью стимулировать дифференцировку и пролиферацию регуляторных Т-клеток [53]. Трансплантация МСК была выполнена 15 пациентам с рефрактерным ВН. Через 12 месяцев наблюдения протеинурия снизилась с $2505,0 \pm 1323,9$ мг/сут до $858,0 \pm 800,7$ мг/сут. В соответствии с этим значительным улучшением SLEDAI снизился с $12,2 \pm 3,3$ до $3,2 \pm 2,8$ за тот же период наблюдения. Обнадешивает и отсутствие каких-либо опасных для жизни последствий после процедуры [53]. В последующем исследовании этой же группы пациентов была изучена роль трансплантации аллогенного костного мозга и/или пуповинных мезенхи-

мальных/стромальных клеток у 81 пациента с рефрактерным ВН [54]. Примечательно, что ремиссия была достигнута у 60,5 % пациентов наряду со значительным снижением показателей BILAG и SLEDAI в этой группе. Протеинурия снизилась с $2,74 \pm 1,20$ г/сут до $1,52 \pm 1,04$ г/сут, а СКФ возросла с $58,55 \pm 19,16$ мл/мин до $69,51 \pm 27,93$ мл/мин. Рецидив был зафиксирован у 22,4 % пациентов [54].

В другом исследовании трансплантация пуповинных МСК была выбрана для лечения пациентов с рефрактерным ВН [55]. Снижение протеинурии, достигающее значительных изменений, наблюдалось через 3 месяца, а у пациентов с более длительным периодом наблюдения через 6 месяцев отмечалось улучшение функции почек [55]. Никаких побочных эффектов, связанных с лечением, не наблюдалось [55]. Последующее многоцентровое исследование, включающее большинство пациентов с ВН, показало значительный клинический ответ и частичный клинический ответ у 27,5 и 32,5 % пациентов соответственно [56]. Общая выживаемость в течение периода наблюдения 12 месяцев составила 92,5 % со смертельными исходами, не связанными с процедурой. Протеинурия снизилась с $2,24 \pm 1,43$ г в начале исследования до $1,41 \pm 1,33$ г через 12 месяцев, а креатинин сыворотки стабилизировался в течение периода наблюдения [56]. Однако результаты данного рандомизированного контролируемого исследования ослабили энтузиазм, поскольку частота ремиссии в нем была сопоставимой между пациентами, получавшими трансплантацию МСК (75 %), и пациентами, включенными в группу плацебо (83 %) [57]. Кроме того, один пациент основной группы умер от тяжелой пневмонии.

Таким образом, трансплантация стволовых клеток, как указано в реестре EBMT/EULAR, в основном использовалась при наличии тяжелых и необратимых повреждений. Это может объяснить высокую смертность, связанную с процедурой, и из-за тяжелого течения заболевания высокую частоту рецидивов после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В отличие от этого, результаты единого центра в Соединенных Штатах и появляющиеся стратегии, такие как трансплантация мезенхимальных и пуповинных стволовых клеток, указывают на низкую частоту летальных исходов, связанных с процедурой, поскольку пациенты перенесли трансплантацию на ранних стадиях заболевания, и, кроме того, в целом был достигнут хороший почечный ответ.

Альтернативные иммунодепрессанты

В китайской серии пациентов с рефрактерным заболеванием или с противопоказанием к лечению ЦФ лефлуномид с начальной дозой 100 мг (в течение 3 дней) с последующим приемом 20 мг в течение 52 недель продемонстрировал эффективность у 76 % пациентов с рефрактерным ВН с общим снижением протеинурии с 3,5 до 1,7 г/сут [58].

Мизорибин, иммунодепрессант, ингибирующий инозинмонофосфатдегидрогеназу, использовался в

японской серии из 17 пациентов с резистентным ВН. Наблюдалось снижение экскреции белка с мочой с 194 ± 208 мг/дл до 114 ± 106 мг/дл через 24 месяца [59].

У 7 пациентов с ВН с недостаточной эффективностью ЦФ добавление высоких доз внутривенного иммуноглобулина (1–6 курсов 400 мг/кг в течение 5 последовательных дней) привело к значительному снижению протеинурии через 6 месяцев, что сопровождалось нормализацией уровней сывороточного альбумина и снижением уровня холестерина в сыворотке [60].

Также есть данные, что высокие дозы внутривенного азатиоприна наряду с пероральным азатиоприном, а также внутривенный метотрексат в сочетании с пульс-терапией ЦФ могут быть альтернативой в терапии ВН, резистентной к стандартным иммуносупрессивным стратегиям [61, 62]. Талидомид, который показал эффективность при кожной форме СКВ, был также успешно использован у 2 пациентов с рефрактерным ВН [63].

Бортезомиб, ингибитор протеасом, был протестирован у 12 пациентов с рефрактерной СКВ, из которых 8 имели поражение почек [64]. В целом было достигнуто значительное снижение активности заболевания, измеренное с помощью SLEDAI. Протеинурия снизилась с 2221 до 867 мг/сут в течение периода наблюдения. Тяжелые побочные эффекты, приводящие к госпитализации, были зарегистрированы у 4 пациентов [64]. Бортезомиб вызывал быстрое истощение плазматических клеток, но с обратной быстрой их регенерацией. Это было объяснено 2-кратным увеличением B_LyS в конце лечения. Была предложена комбинированная терапия с ритуксимабом или белимумабом как альтернативная стратегия в этой ситуации, которая была успешно применена в двух случаях [65, 66].

Дополнительная терапия

В контексте рефрактерного ВН должна быть оптимизирована сопутствующая терапия в соответствии с рекомендациями EULAR/ERA-EDTA [4]. Это прежде всего применение противомаларийных препаратов (гидроксихлорохин или хлорохин), учитывая их влияние на выработку интерферона α и фактора некроза опухоли α , снижение цитокинов и активности заболевания [67]. Более того, все пациенты с поражением почек должны получать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или, при их непереносимости, блокаторы рецепторов ангиотензина II, особенно при повышенных уровнях артериального давления. Добавление ИАПФ к лечению СКВ может предотвратить появление ВН, что было показано в многонациональной когорте США [5]. Для предотвращения тромбоэмболических осложнений добавление антикоагулянтной терапии должно рассматриваться в случаях снижения уровня сывороточного альбумина ниже 20 г/л и особенно при наличии антифосфолипидного синдрома [4]. Исходя из высокой частоты преждевременного атеросклероза, по рекомендации EULAR/ERA-EDTA было предложено снижать уро-

вень холестерина ЛПНП до значения ниже 100 мг/дл [4]. Тем не менее четких доказательств в отношении последней рекомендации нет.

Выводы

Основная стратегия лечения до цели при СКВ направлена на профилактику повреждений, уменьшение заболеваемости и смертности, особенно у пациентов с СКВ и терминальной стадией почечной недостаточности. Улучшение качества жизни пациентов с достижением ремиссии или наименьшего возможного показателя активности заболевания является фундаментальным и базовым направлением менеджмента пациентов с СКВ. При рефрактерном ВН для достижения вышеперечисленных стратегий должна рассматриваться как можно более ранняя оценка эффективности проводимого лечения — через 3–4 месяца после старта терапии во избежание необратимого повреждения почек. Безусловно, для определения резистентности к лечению необходимо более четкое определение рефрактерного ВН, однозначности в котором на сегодняшний день, к сожалению, нет.

Арсенал терапевтических агентов для лечения рефрактерного ВН, безусловно, расширился за последнее десятилетие. Совместные рекомендации EULAR/ERA-EDTA для лечения рефрактерного ВН предлагают переход с ММФ на ЦФ или наоборот — при неэффективности или развитии побочных эффектов, связанных с лечением, или при неэффективности этой стратегии следующим этапом является добавление ритуксимаба.

Ритуксимаб показал обнадеживающие результаты при лечении рефрактерного ВН, особенно при III и IV классах ВН и в меньшей степени — при смешанных классах и мембранозном ВН. Высокая эффективность лечения ритуксимабом рефрактерного ВН установлена во многих этнических группах, что позволяет рекомендовать его как препарат первого ряда в такой клинической ситуации. Напротив, ингибиторы кальциневрина для лечения рефрактерного ВН были протестированы в основном в японской и китайской популяции пациентов. Опубликованные до настоящего времени результаты показали хорошую эффективность такролимуса, особенно в том, что касается лечения ВН IV и V класса. Однако необходимо больше результатов у пациентов других этнических групп.

Поскольку побочные эффекты, связанные с ИАС, редко наблюдаются у пациентов, считается, что этот метод лечения достаточно эффективен у лиц с рефрактерным ВН или у пациентов с противопоказаниями к стандартной терапии. Однако доказательства ограничены одной крупной серией случаев [46, 47], поэтому требуются клинические исследования, сравнивающие эффективность ИАС в сочетании со стандартной терапией ВН с изолированной терапией индукции ремиссии ВН. Трансплантация стволовых клеток в рефрактерных случаях привлекает внимание исследователей в последние два десятилетия. Следует отметить, что ки-

тайские исследования показали эффективность трансплантации мезенхимальных и пуповинных стволовых клеток, с низкими показателями смертности, ассоциированной с процедурой.

Таким образом, менеджмент пациентов с рефрактерным ВН должен основываться прежде всего на ранней диагностике этого состояния и рассмотрении всех возможных на сегодняшний день терапевтических стратегий с выбором, базируясь на индивидуализированном подходе к каждому пациенту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Rahman A., Isenberg D.A. Systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2008. 358(9). 929-39. doi: 10.1056/NEJMr071297.
2. Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012. 64(6). 797-808. doi: 10.1002/acr.21664.
3. Christopher-Stine L., Siedner M., Lin J. et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J. Rheumatol.* 2007. 34(2). 332-5.
4. Bertias G.K., Tektonidou M., Amoura Z. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012. 71(11). 1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
5. Duran-Barragan S., McGwin Jr G., Vila L.M., Reveille J.D., Alarcon G.S., LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus — results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2008. 47(7). 1093-6. doi: 10.1093/rheumatology/ken208.
6. Garcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Sandoval-Cruz M. et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus*. 2010. 19(2). 213-9. doi: 10.1177/0961203309351541.
7. Lateef A., Lahiri M., Teng G.G., Vasoo S. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus*. 2010. 12(1). 36-41. doi: 10.1590/S1679-45082014A02706.
8. Bang S.Y., Lee C.K., Kang Y.M. et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012. 2012. 565039. doi: 10.1155/2012/565039.
9. Gunnarsson I., Sundelin B., Jonsdottir T., Jacobson S.H., Henriksson E.W., van Vollenhoven R.F. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007. 56(4). 1263-72. doi: 10.1002/art.22505.
10. Catapano F., Chaudhry A.N., Jones R.B., Smith K.G., Jayne D.W. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory

- and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. 25(11). 3586-92. doi: 10.1093/ndt/gfq256.
11. Iwata S., Saito K., Hirata S. et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018. 27(5). 802-811. doi: 10.1177/0961203317749047.
12. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. 2012. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf.
13. Zickert A., Sundelin B., Svenungsson E., Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci. Med.* 2014. 1(1). e000018. doi: 10.1136/lupus-2014-000018.
14. Ward M.M., Sundaramurthy S., Lotstein D., Bush T.M., Neuwelt C.M., Street Jr R.L. Participatory patient-physician communication and morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003. 49(6). 810-8. DOI: 10.1002/art.11467.
15. Frances C., Cosnes A., Duhaut P. et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter prospective study. *Arch. Dermatol.* 2012. 148(4). 479-84. doi: 10.1001/archdermatol.2011.2558.
16. Jones R.B., Walsh M., Chaudhry A.N., Smith K.G., Jayne D.R. Randomized trial of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in multi-system autoimmune disease. *Clin. Kidney J.* 2014. 7(6). 562-8. doi: 10.1093/ckj/sfu096.
17. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D. et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002. 46(8). 2121-31. DOI: 10.1002/art.10461.
18. Zeher M., Doria A., Lan J. et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus.* 2011. 20(14). 1484-93. doi: 10.1177/0961203311418269.
19. Rivera F., Merida E., Illescas M.L. et al. Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis. *Am. J. Nephrol.* 2014. 40. 105-112. doi: 10.1159/000365256.
20. Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A. et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. 20(5). 1103-12. doi: 10.1681/ASN.2008101028.
21. Rovin B.H., Furie R., Latinis K. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012. 64(4). 1215-26. doi: 10.1002/art.34359.
22. Pinto L.F., Velasquez C.J., Prieto C., Mestra L., Foreiro E., Marquez J.D. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011. 20(11). 1219-26. doi: 10.1177/0961203311409273.
23. Zhang J., Zhao Z., Hu X. Effect of rituximab on serum levels of anti-C1q and Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. *Cell Biochem. Biophys.* 2015. 72(1). 197-201. doi: 10.1007/s12013-014-0437-z.
24. Iaccarino L., Bartoloni E., Carli L. et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian multicentre Registry. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015. 33(4). 449-56.
25. Contis A., Vanquaethem H., Truchetet M.E. et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin. Rheumatol.* 2016. 35(2). 517-22. doi: 10.1007/s10067-015-3166-9.
26. McCarthy E.M., Sutton E., Nesbit S. et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2018. 57(3). 470-479. doi: 10.1093/rheumatology/kex395.
27. Manou-Stathopoulou S., Robson M.G. Risk of clinical deterioration in patients with lupus nephritis receiving rituximab. *Lupus.* 2016. 25(12). 1299-306. doi: 10.1177/0961203316641768.
28. Kronbichler A., Windpessl M., Pieringer H., Jayne D.R.W. Rituximab for immunologic renal disease: what the nephrologist needs to know. *Autoimmun. Rev.* 2017. 16(6). 633-643. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.007.
29. Thornton C.C., Ambrose N., Ioannou Y. Ofatumumab: a novel treatment for severe systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2015. 54(3). 559-60. doi: 10.1093/rheumatology/keu475.
30. Samy E., Wax S., Huard B., Hess H., Schneider P. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. *Int. Rev. Immunol.* 2017. 36(1). 3-19. doi: 10.1080/08830185.2016.
31. Marcondes F., Scheinberg M. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: an evidence based review of its place in therapy. *Autoimmun. Rev.* 2018. 17(2). 103-107. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.013.
32. Gualtierotti R., Borghi M.O., Gerosa M. et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018. 36(4). 643-7.
33. Kraaij T., Kamerling S.W.A., de Rooij E.N.M. et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* 2018. 91. 45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003.
34. McClure M., Gopaluni S., Jayne D., Jones R. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018. 14(10). 580-591. doi: 10.1038/s41584-018-0065-x.
35. Liu Z., Zhang H. et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2015. 162(1). 18-26. doi: 10.7326/M14-1030.
36. Mok C.C., Ying K.Y., Yim C.W. et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomized controlled trial and long-term follow-up. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. 75(1). 30-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206456.
37. Bao H., Liu Z.H., Xie H.L., Hu W.X., Zhang H.T., Li L.S. Successful treatment of class V +IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. 19(10). 2001-10. doi: 10.1681/ASN.2007121272.
38. Cortes-Hernandez J., Torres-Salido M.T., Medrano A.S., Tarres M.V., Ordi-Ros J. Longterm outcomes-mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. 25(12). 3939-48. doi: 10.1093/ndt/gfq322.
39. Fei Y., Wu Q., Zhang W. et al. Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013. 31(1). 62-8.
40. Lee T., Oh K.H., Joo K.W. et al. Tacrolimus is an alternative therapeutic option for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus.* 2010. 19(8). 974-80. doi: 10.1177/0961203310366573.
41. Ogawa H., Kameda H., Amano K., Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine a in patients with refractory systemic lupus

erythematosus in a daily clinical practice. Lupus. 2010. 19(2). 162-9. doi: 10.1177/0961203309350320.

42. Jesus D., Rodrigues M., da Silva J.A.P., Ines L. Multitarget therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine a for induction treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus. 2018. 27(8). 1358-1362. doi: 10.1177/0961203318758508.*

43. Rovin B.H., Solomons N., Pendergraft 3rd W.F. et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int. 2019. 95(1). 219-231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025.*

44. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.P., Rohde R.D., Lachin J.M. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The lupus nephritis collaborative study group. *N. Engl. J. Med. 1992. 326(21). 1373-9.*

45. Zollner S., Pablik E., Druml W., Derfler K., Rees A., Biesenbach P. Fibrinogen reduction and bleeding complications in plasma exchange, immunoadsorption and a combination of the two. *Blood Purif. 2014. 38(2). 160-6. doi: 10.1159/000367682.*

46. Stummvoll G.H., Aringer M., Smolen J.S. et al. IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. *Ann. Rheum. Dis. 2005. 64(7). 1015-21. doi: 10.1136/ard.2004.029660.*

47. Stummvoll G.H., Schmaldienst S., Smolen J.S., Derfler K., Biesenbach P. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol. Dial. Transplant. 2012. 27(2). 618-26. doi: 10.1093/ndt/gfr239.*

48. Kronbichler A., Brezina B., Quintana L.F., Jayne D.R. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Autoimmun. Rev. 2016. 15(1). 38-49. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.010.*

49. Jayne D., Passweg J., Marmont A. et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus. 2004. 13(3). 168-76. doi: 10.1191/0961203304lu5250a.*

50. Alchi B., Jayne D., Labopin M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. *Lupus. 2013. 22(3). 245-53. doi: 10.1177/0961203312470729.*

51. Burt R.K., Traynor A., Statkute L. et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA. 2006. 295(5). 527-35.*

52. Burt R.K., Han X., Gozdzjak P. et al. Five year follow-up after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory, chronic, corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: effect of conditioning regimen on outcome. *Bone Marrow Transplant. 2018. 53. 692-700.*

53. Mosanya C.H., Isaacs J.D. Tolerising cellular therapies: what is their promise for autoimmune disease? *Ann. Rheum. Dis. 2018. 78(3). 297-310. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214024.*

54. Gu F., Wang D., Zhang H. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy. *Clin. Rheumatol. 2014. 33(11). 1611-9. doi: 10.1007/s10067-014-2754-4.*

55. Sun L., Wang D., Liang J. et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum. 2010. 62(8). 2467-75. doi: 10.1002/art.27548.*

56. Wang D., Li J., Zhang Y. et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study. *Arthritis Res. Ther. 2014. 16(2). R79. doi: 10.1186/ar4520.*

57. Deng D., Zhang P., Guo Y., Lim T.O. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis. 2017. 76(8). 1436-1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211073.*

58. Tam L.S., Li E.K., Wong C.K., Lam C.W., Li W.C., Sze-to C.C. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial. *Ann. Rheum. Dis. 2006. 65(3). 417-418. doi: 10.1136/ard.2005.044248.*

59. Nishi E., Kameda H., Ogawa H. et al. Efficacy of weekly mizoribine pulse therapy in refractory lupus nephritis. *Mod. Rheumatol. 2013. 23. 97-103.*

60. Levy Y., Sherer Y., George J. et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin. Arthritis Rheum. 2000. 29(5). 321-7. DOI: 10.1016/s0049-0172(00)80018-9.*

61. Benenson E., Fries J.W., Heilig B., Pollok M., Rubbert A. High-dose azathioprine pulse therapy as a new treatment option in patients with active Wegener's granulomatosis and lupus nephritis refractory or intolerant to cyclophosphamide. *Clin. Rheumatol. 2005. 24(3). 251-7. doi: 10.1007/s10067-004-1002-8.*

62. Lehman T.J., Edelheit B.S., Onel K.B. Combined intravenous methotrexate and cyclophosphamide for refractory childhood lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis. 2004. 63. 321-3. doi: 10.1136/ard.2003.008342.*

63. Raturi R., Patel A.A., Carter J.D. Two cases demonstrating thalidomide's efficacy in refractory lupus nephritis. *Clin. Rheumatol. 2017. 36(3). 725-728. doi: 10.1007/s10067-016-3511-7.*

64. Alexander T., Sarfert R., Klotsche J. et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis. 2015. 74(7). 1474-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206016.*

65. Alexander T., Cheng Q., Klotsche J. et al. Proteasome inhibition with bortezomib induces a therapeutically relevant depletion of plasma cells in SLE but does not target their precursors. *Eur. J. Immunol. 2018. 48(9). 1573-1579. doi: 10.1002/eji.201847492.*

66. Sjowall C., Hjorth M., Eriksson P. Successful treatment of refractory systemic lupus erythematosus using proteasome inhibitor bortezomib followed by belimumab: description of two cases. *Lupus. 2017. 26(12). 1333-1338. doi: 10.1177/0961203317691371.*

67. Willis R., Seif A.M., McGwin Jr G. et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. *Lupus. 2012. 21(8). 830-5. doi: 10.1177/0961203312437270.*

Получено/Received 08.01.2020

Рецензировано/Revised 20.01.2020

Принято в печать/Accepted 27.01.2020 ■

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

²Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна

Менеджмент рефрактерного вовчакового нефриту: складнощі й можливості

Резюме. Розвиток рефрактерного вовчакового нефриту (ВН) вказує на неадекватну відповідь на терапію, що проявляється збереженням активності захворювання або погіршенням, незважаючи на лікування, що проводиться. Однак дефініція ВН неоднозначна з огляду на відсутність чітких параметрів відповіді: дослідження протеїнурії і функції нирок не дають чіткої відмінності між активністю і необоротним пошкодженням. Розуміння причин рефрактерного захворювання і розробка стратегій лікування дуже важливі, тому що у таких пацієнтів прогнози вкрай несприятливі, у вигляді розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. У цьому огляді розглянута сучасна концепція рефрактерного ВН й узагальнені підходи до лікування, що використовувалися в обсерваційних когортних дослідженнях і серії випадків. Ми підкреслюємо важливість оптимізації прихильності пацієнтів до лікування і дотримання ними імуносупресивних

і додаткових терапевтичних стратегій, а також необхідність уникнути діагностичної затримки. Варіанти лікування включають підвищення дози глюкокортикоїдів, переключення між циклофосфамідом і мофетилом мікофенолатом або додавання ритуксимабу, який потенційно може поєднуватися з бєлімумабом. Менше доказів підтверджує ефективність екстракорпоральних методів лікування (плазмаферез або імуноадсорбція), інгібіторів кальциневрину (циклоспорин А чи такролімус), внутрішньовенного імуноглобуліну і трансплантації стовбурових клітин у лікуванні рефрактерного ВН. Покращення в розумінні того, що таке рефрактерний ВН, можуть бути інтегровані в шляхи лікування та поліпшити результати ВН.

Ключові слова: вовчаковий нефрит; рефрактерність; ритуксимаб; імуноадсорбція; трансплантація стовбурових клітин; лікування

I.Yu. Golovach¹, Ye.D. Yehudina²

¹Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

²Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Management of refractory lupus nephritis: challenges and opportunities

Abstract. The development of refractory lupus nephritis (LN) indicates an inadequate response to the therapy, which implies the preservation or worsening of the disease activity, despite the therapy. However, the definition of LN is ambiguous, given the lack of clear response parameters: the study of proteinuria and renal function does not give a clear difference between activity and irreversible damage. Understanding the causes of refractory disease and developing treatment strategies are very important since in such patients the prognosis is extremely unfavourable in the form of the development of the end-stage renal disease. This review explores the current concept of refractory LN and summarizes the treatment approaches used in observational cohort studies and case series. We emphasize the importance of optimizing patient adherence to im-

munosuppressive and supportive therapeutic strategies, as well as avoiding diagnosis delay. Treatment options include a higher dose of glucocorticoid, switching between cyclophosphamide and mycophenolate mofetil, or adding rituximab, which could potentially be combined with belimumab. Less evidence confirms the effectiveness of extracorporeal treatment (plasma exchange or immunoadsorption), calcineurin inhibitors (cyclosporin A or tacrolimus), intravenous immunoglobulin and stem cell transplantation in the treatment of LN. Improvements in understanding what refractory LN is can be integrated into treatment pathways and improve outcomes of LN.

Keywords: lupus nephritis; refractory; rituximab; immunoadsorption; stem cell transplantation; treatment

Dr Andrew Lewington, Consultant Renal Physician
Dr Robert MacTier, Consultant Renal Physician
Dr Richard Hoefield, Specialist Trainee Registrar in Renal Medicine
Dr Andrew Sutton, Consultant Cardiologist
Dr David Smith, Consultant Cardiologist
Dr Mark Downes, Consultant Radiologist

Запобігання контраст-індукованому гострому ураженню нирок (КІ-ГУН) у дорослих пацієнтів

Prevention of Contrast Induced Acute Kidney Injury (CI-AKI) In Adult Patients

2018

on behalf of

The Renal Association,
British Cardiovascular Intervention Society and
The Royal College of Radiologists

https://www.bcis.org.uk/wp-content/uploads/2017/03/PSSB16_Renal_Association_Clinical_Practice_Guideline_on_Prevention_Final_Version.pdf

Ці рекомендації стосуються питань, пов'язаних із введенням йодованих контрастних речовин лише дорослим пацієнтам. Дітям і новонародженим слід звернутися до дитячого рентгенолога/радіолога.

These guidelines address the issues associated with administering iodinated contrast agents to adult patients only. For children and neonates a paediatric radiologist should be consulted.

1. Визначення та стадії гострого ураження нирок, спричиненого контрастом (КІ-ГУН)

Настанова 1.1 — Визначення та стадії КІ-ГУН

Ми пропонуємо застосовувати визначення КІ-ГУН згідно з формулюванням KDIGO. (Не оцінюється)

Контраст-індуковане гостре ураження нирок встановлюється, коли є відповідність одному з наступних критеріїв:

- креатинін сироватки крові підвищується на ≥ 26 мкмоль/л протягом 48 годин, або
- креатинін у сироватці крові підвищується $\geq 1,5$ рази від базового значення, яке відоме або вважається відомим за останній тиждень, або
- виділення сечі $< 0,5$ мл/кг/год протягом > 6 годин поспіль.

Якщо базовий рівень креатиніну в сироватці крові невідомий за останній 1 тиждень (до виникнення ГУН), можна застосувати найнижчу величину креатиніну в сироватці крові, зареєстровану протягом 3 місяців до епізоду ГУН:

- повторіть визначення креатиніну в сироватці крові протягом 24 годин;

1. Definition and Staging of Contrast Induced Acute Kidney Injury (CI-AKI)

Guideline 1.1 — Definition and Staging of CI-AKI

We suggest that the international Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) definition of contrast induced — acute kidney injury (CI-AKI) should be adopted. (Not Graded)

Contrast induced acute kidney injury is defined when one of the following criteria is met

- Serum creatinine rises by ≥ 26 $\mu\text{mol/L}$ within 48 hours or
- Serum creatinine rises ≥ 1.5 fold from the baseline value, which is known or presumed to have occurred within one week or
- Urine output is < 0.5 ml/kg/hr for > 6 consecutive hours

If a baseline serum creatinine is not available within 1 week the lowest serum creatinine value recorded within 3 months of the episode of AKI can be used if a baseline serum creatinine value is not available within 3 months and AKI is suspected

- repeat serum creatinine within 24 hours

— контрольне значення креатиніну в сироватці крові може бути оцінене за значенням креатиніну в сироватці крові, якщо пацієнт одужає від ГУН.

Настанова 1.2 — Визначення та стадії КІ-ГУН

Ми пропонуємо застосовувати визначення КІ-ГУН згідно з формулюванням KDIGO. (Не оцінюється)

2. Оцінка ризику КІ-ГУН

Настанова 2.1 — Оцінка ризику для КІ-ГУН

Ми пропонуємо перед будь-якою візуалізацією із застосуванням йодованого контрастного засобу визначати базову функцію нирок і наявність інших факторів ризику розвитку КІ-ГУН. Винятком із цього є ті ситуації, коли користь від дуже раннього візуалізаційного дослідження перевищує ризик затягування процедури. (Не оцінюється)

Настанова 2.2 — Оцінка ризику для КІ-ГУН

Ми пропонуємо використовувати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) лише для оцінки функції нирок у стабільних амбулаторних пацієнтів. (Не оцінюється)

Настанова 2.3 — Оцінка ризику для КІ-ГУН

Ми пропонуємо, щоб креатинін сироватки крові використовувався для оцінки функції нирок у гостро хворих пацієнтів або пацієнтів із гострими ураженнями нирок. Усіх таких пацієнтів слід вважати тими, які мають підвищений ризик виникнення КІ-ГУН. (Не оцінюється)

Настанова 2.4 — Оцінка ризику КІ-ГУН

Ми пропонуємо пацієнтам, які мають високий ризик виникнення КІ-ГУН, обговорювати з нефрологом перевагу потенційної користі від дослідження з йодованим контрастом над підвищеним ризиком розвитку КІ-ГУН. (Не оцінюється)

До факторів ризику розвитку КІ-ГУН у пацієнтів належать:

- хронічна хвороба нирок (ХХН), рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²;
- старший вік (> 75 років);
- серцева недостатність;
- нефротоксичні препарати:
 - аміноглікозиди;
 - НПЗЗ;
 - амфотерицин В;
 - гіповолемія;
 - сепсис;
 - об'єм (доза) контрасту;
 - внутрішньоартеріальне введення.

3. Стратегії запобігання розвитку КІ-ГУН

Настанова 3.1 — Стратегії запобігання КІ-ГУН

Ми пропонуємо врахувати сканування без посилення або альтернативні методи візуалізації в пацієнтів із факторами ризику розвитку КІ-ГУН. (Не оцінюється)

— a reference serum creatinine value can be estimated from the nadir serum creatinine value if patient recovers from AKI

Guideline 1.2 — Definition and Staging of CI-AKI

We suggest that the international Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging classification of acute kidney injury (AKI) should be adopted. (Not Graded)

2. Risk Assessment for Contrast Induced Acute Kidney Injury (CI-AKI)

Guideline 2.1 — Risk Assessment for CI-AKI

We suggest that prior to any imaging using iodinated contrast media baseline kidney function and presence of other risk factors for CI-AKI should be identified. The exception to this is when the benefit of very early imaging outweighs the risk of delaying the procedure. (Not Graded)

Guideline 2.2 — Risk Assessment for CI-AKI

We suggest that estimated glomerular filtration rate (eGFR) should only be used to assess kidney function in stable outpatients. (Not Graded)

Guideline 2.3 — Risk Assessment for CI-AKI

We suggest that serum creatinine is used to assess kidney function in acutely ill patients or patients with acute kidney injury. All such patients should be considered as at increased risk of CI-AKI. (Not Graded)

Guideline 2.4 — Risk Assessment for CI-AKI

We suggest that patients identified to be at high risk of CI-AKI may be discussed with a renal physician to assess whether the potential benefit from the iodinated contrast study outweighs the increased risk of CI-AKI. (Not Graded)

Risk factors for patients developing CI-AKI include

- chronic kidney disease (CKD) eGFR < 60 mls/min/1.73 m²

- older age (> 75 years old)
- cardiac failure
- nephrotoxic medication
- aminoglycosides
- NSAIDs
- Amphotericin B
- hypovolaemia
- sepsis
- volume (dose) of contrast
- intra-arterial administration

3. Strategies to Prevent Contrast Induced Acute Kidney Injury (CI-AKI)

Guideline 3.1 — Strategies to Prevent CI-AKI

We suggest that unenhanced scanning or alternative imaging techniques should be considered in patients with risk factors for developing CI-AKI. (Not Graded)

Настанова 3.2 — Стратегії запобігання КІ-ГУН

Ми рекомендуємо внутрішньовенне введення 0,9% хлориду натрію або ізотонічного бікарбонату натрію пацієнтам, які мають високий ризик виникнення КІ-ГУН. (Клас 1)

Настанова 3.3 — Стратегії запобігання КІ-ГУН

Ми пропонуємо пацієнтам із факторами ризику розвитку КІ-ГУН застосовувати мінімально можливий об'єм низько- або ізоосмолярного йодованого контрастного засобу. (Не оцінюється)

Настанова 3.4 — Стратегії запобігання КІ-ГУН

Ми рекомендуємо вважати, що немає переконливої користі від призначення перорального або внутрішньовенного введення N-ацетилцистеїну або будь-яких інших фармакологічних засобів для запобігання КІ-ГУН. (Клас 2) ■

Guideline 3.2 — Strategies to Prevent CI-AKI

We recommend intravenous volume expansion with 0.9% sodium chloride or isotonic sodium bicarbonate in patients identified as at high risk of CI-AKI. (Grade 1A)

Guideline 3.3 — Strategies to Prevent CI-AKI

We suggest that the lowest possible volume of a low or iso-osmolar iodinated contrast medium should be used in patients with risk factors for developing CI-AKI. (Not Graded)

Guideline 3.4 — Strategies to Prevent CI-AKI

We recommend that there is no convincing benefit for prescribing oral or intravenous N-acetylcysteine or any other pharmacological agents to prevent CI-AKI. (Grade 2D) ■

Переклад: проф. Іванов Д.Д., Кучма І.Л. ■

Важливі положення для нефрологічної практики

Американська діабетична асоціація

Стандарти медичної допомоги при діабеті — 2020

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes — 2020

Diabetes Care. 2020 Jan. 43 (Suppl. 1). S14-S31.
<https://doi.org/10.2337/dc20-S002>

2. Класифікація та діагностика діабету: стандарти медичної допомоги при діабеті — 2020

Класифікація

Діабет можна класифікувати на такі загальні категорії:

1. Цукровий діабет першого типу (внаслідок аутоімунної деструкції β-клітин, що зазвичай призводить до абсолютного дефіциту інсуліну).
2. Цукровий діабет другого типу (через прогресуючу втрату адекватної β-клітинної секреції інсуліну, часто на тлі інсулінорезистентності).
3. Гестаційний цукровий діабет (діабет, діагностований у другому чи третьому триместрі вагітності, що не мав явного розвитку до гестації).
4. Специфічні типи діабету, зумовлені іншими причинами, наприклад моногенними синдромами діабету (такими як діабет у новонароджених і діабет у молодих людей), екзокринними захворюваннями підшлункової залози (такими як муковісцидоз і панкреатит), а також індуковані лікарськими засобами або хімічними речовинами (наприклад, при застосуванні глюкокортикоїдів, при лікуванні ВІЛ/СНІДу або після трансплантації органів).

Посттрансплантаційний цукровий діабет

Рекомендації

2.18. Пацієнтів слід обстежувати після трансплантації органів на наявність гіперглікемії, при цьому формальний діагноз посттрансплантаційного цукрового діабету найкраще встановлювати після того, як пацієнт стабільно отримує імуносупресію, і за відсутності гострої інфекції. **E**

2.19. Пероральний тест на толерантність до глюкози є кращим тестом для встановлення діагнозу посттрансплантаційного цукрового діабету. **B**

2.20. Необхідно застосовувати імуносупресивні схеми, що дають найкращі результати щодо виживання пацієнта й

2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020

Classification

Diabetes can be classified into the following general categories:

1. Type 1 diabetes (due to autoimmune β-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency).
2. Type 2 diabetes (due to a progressive loss of adequate β-cell insulin secretion frequently on the background of insulin resistance).
3. Gestational diabetes mellitus (diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy that was not clearly overt diabetes prior to gestation).
4. Specific types of diabetes due to other causes, e.g., monogenic diabetes syndromes (such as neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young), diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis and pancreatitis), and drug- or chemical-induced diabetes (such as with glucocorticoid use, in the treatment of HIV/AIDS, or after organ transplantation).

Posttransplantation diabetes mellitus

Recommendations

2.18 Patients should be screened after organ transplantation for hyperglycemia, with a formal diagnosis of posttransplantation diabetes mellitus being best made once a patient is stable on an immunosuppressive regimen and in the absence of an acute infection. **E**

2.19 The oral glucose tolerance test is the preferred test to make a diagnosis of posttransplantation diabetes mellitus. **B**

2.20 Immunosuppressive regimens shown to provide the best outcomes for patient and graft survival should be

трансплантата, незалежно від ризику посттрансплантаційного цукрового діабету. **E**

Фармакологічна терапія діабету 2-го типу

Рекомендації

9.4. Метформін є кращим початковим фармакологічним засобом для лікування діабету 2-го типу. **A**

9.9. Серед пацієнтів із діабетом 2-го типу, у яких встановлено атеросклеротичну серцево-судинну хворобу або показники підвищеного ризику, встановлено хворобу нирок або серцеву недостатність, інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру типу 2 або агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1-го типу з доказовою ефективністю для серцево-судинних захворювань рекомендується як частина режиму зниження рівня глюкози, незалежного від А1С і з урахуванням специфічних для пацієнта факторів. **A**

10. Серцево-судинні захворювання та управління ризиками: стандарти медичної допомоги при діабеті — 2020

Цілі лікування

Рекомендації

10.3. Для пацієнтів із діабетом і гіпертензією необхідно встановити індивідуальні показники артеріального тиску за допомогою спільного процесу прийняття рішень, який стосується серцево-судинного ризику, можливого неспри-

used, irrespective of posttransplantation diabetes mellitus risk. **E**

Pharmacologic therapy for type 2 diabetes

Recommendations

9.4 Metformin is the preferred initial pharmacologic agent for the treatment of type 2 diabetes. **A**

9.9 Among patients with type 2 diabetes who have established atherosclerotic cardiovascular disease or indicators of high risk, established kidney disease, or heart failure, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor or glucagon-like peptide 1 receptor agonist with demonstrated cardiovascular disease benefit is recommended as part of the glucose-lowering regimen independent of A1C and in consideration of patient-specific factors. **A**

10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2020

Treatment Goals

Recommendations

10.3 For patients with diabetes and hypertension, blood pressure targets should be individualized through a shared decision-making process that addresses cardiovascular risk, potential adverse effects

Таблиця 2.3. Критерії тестування на діабет і предіабет у безсимптомних дорослих

<p>1. Тестування слід розглядати у людей із надмірною вагою або ожирінням (ІМТ ≥ 25 кг/м² або ≥ 23 кг/м² у азіатських американців), які мають один або більше наступних факторів ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> — родич першого ступеня має діабет; — раса/етнічна приналежність з високим рівнем ризику (наприклад, афроамериканець, латиноамериканець, індіанець, азіатський американець, тихоокеанське острівне походження); — історія ССЗ; — гіпертензія ($\geq 140/90$ мм рт.ст. або отримує терапію з приводу гіпертензії); — рівень холестерину ЛПВЩ < 35 мг/дл (0,90 ммоль/л) і/або рівень тригліцеридів > 250 мг/дл (2,82 ммоль/л); — жінки із синдромом полікістозних яєчників; — фізична бездіяльність; — інші клінічні стани, пов'язані з резистентністю до інсуліну (наприклад, тяжке ожиріння, чорний акантоз). <p>2. Пацієнтів з предіабетом (A1C $\geq 5,7$ % [39 ммоль/моль], ІГТ або ІФГ) слід обстежувати щорічно.</p> <p>3. Жінки, яким встановили діагноз ГДМ, повинні проходити тестування протягом усього життя щонайменше кожні 3 роки.</p> <p>4. Для всіх інших пацієнтів тестування слід починати у віці 45 років.</p> <p>5. Якщо результати нормальні, тестування слід повторювати мінімум раз на три роки з урахуванням більш частих тестувань залежно від початкових результатів і стану ризику.</p>

Table 2.3. Criteria for testing for diabetes or prediabetes in asymptomatic adults

<p>1. Testing should be considered in overweight or obese (BMI ≥ 25 kg/m² or ≥ 23 kg/m² in Asian Americans) adults who have one or more of the following risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> — First-degree relative with diabetes — High-risk race/ethnicity (e.g., African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander) — History of CVD — Hypertension ($\geq 140/90$ mmHg or on therapy for hypertension) — HDL cholesterol level < 35 mg/dL (0.90 mmol/L) and/or a triglyceride level > 250 mg/dL (2.82 mmol/L) — Women with polycystic ovary syndrome — Physical inactivity — Other clinical conditions associated with insulin resistance (e.g., severe obesity, acanthosis nigricans). <p>2. Patients with prediabetes (A1C ≥ 5.7 % [39 mmol/mol], IGT, or IFG) should be tested yearly.</p> <p>3. Women who were diagnosed with GDM should have lifelong testing at least every 3 years.</p> <p>4. For all other patients, testing should begin at age 45 years.</p> <p>5. If results are normal, testing should be repeated at a minimum of 3-year intervals, with consideration of more frequent testing depending on initial results and risk status.</p>

ятливого впливу антигіпертензивних препаратів і преференцій пацієнта. **С**

10.4. Для осіб із діабетом і гіпертензією з високим ризиком серцево-судинної системи (наявна атеросклеротична серцево-судинна хвороба або її 10-річний ризик $\geq 15\%$) може бути доцільним показник артеріального тиску $< 130/80$ мм рт.ст., якщо його можна безпечно досягти. **С**

10.5. Для осіб з діабетом і гіпертензією, що мають нижчий ризик серцево-судинних захворювань (10-річний ризик атеросклеротичної хвороби серцево-судинної системи $< 15\%$), цільовим артеріальним тиском є $< 140/90$ мм рт.ст. **А**

10.6. У вагітних хворих із цукровим діабетом і раніше наявною гіпертензією цільовий артеріальний тиск $\leq 135/85$ мм рт.ст. пропонується для зниження ризику щодо прискореної материнської гіпертензії **А** і мінімізації порушень розвитку плода. **Е**

10.10. Лікування гіпертензії повинно включати класи лікарських засобів, що показали зменшення серцево-судинних подій у хворих на діабет (інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, тіазидоподібні діуретики або блокатори кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду). **А**

10.11. Зазвичай для досягнення цільових значень артеріального тиску потрібна терапія кількома препаратами. Однак не слід застосовувати комбінації інгібіторів АПФ і блокаторів ангіотензинових рецепторів і комбінації інгі-

of antihypertensive medications, and patient preferences. **С**

10.4 For individuals with diabetes and hypertension at higher cardiovascular risk (existing atherosclerotic cardiovascular disease [ASCVD] or 10-year ASCVD risk $\geq 15\%$), a blood pressure target of $< 130/80$ mmHg may be appropriate, if it can be safely attained. **С**

10.5 For individuals with diabetes and hypertension at lower risk for cardiovascular disease (10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk $< 15\%$), treat to a blood pressure target of $< 140/90$ mmHg. **А**

10.6 In pregnant patients with diabetes and pre-existing hypertension, a blood pressure target of $\leq 135/85$ mmHg is suggested in the interest of reducing the risk for accelerated maternal hypertension **А** and minimizing impaired fetal growth. **Е**

10.10 Treatment for hypertension should include drug classes demonstrated to reduce cardiovascular events in patients with diabetes (ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, thiazide-like diuretics, or dihydropyridine calcium channel blockers). **А**

10.11 Multiple-drug therapy is generally required to achieve blood pressure targets. However, combinations of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers and combinations of ACE inhibitors or angiotensin

Таблиця 2.4. Обстеження на основі ризику діабету 2-го типу або переддіабету в безсимптомних дітей і підлітків у клінічних умовах

Тестування слід розглядати в молодих людей, які мають надмірну вагу (≥ 85 -го перцентилля) або ожиріння (≥ 95 -го перцентилля) **А** і мають один чи більше додаткових факторів ризику, що ґрунтуються на силі їх асоціації з діабетом:

- материнська історія діабету або ГДМ під час гестації дитини **А**
- сімейний анамнез цукрового діабету 2-го типу у родичів першого або другого ступеня спорідненості **А**
- раса/етнічна приналежність (індіанець, афроамериканець, латиноамериканець, азійський американець, тихоокеанське острівне походження) **А**
- ознаки резистентності до інсуліну або стани, пов'язані з резистентністю до інсуліну (чорний акантоз, гіпертензія, дисліпідемія, синдром полікістозних яєчників або мала для гестаційного віку маса новонародженого) **В**

Table 2.4. Risk-based screening for type 2 diabetes or prediabetes in asymptomatic children and adolescents in a clinical setting

Testing should be considered in youth who have overweight ($\geq 85^{\text{th}}$ percentile) or obesity ($\geq 95^{\text{th}}$ percentile) **A** and who have one or more additional risk factors based on the strength of their association with diabetes:

- Maternal history of diabetes or GDM during the child's gestation **A**
- Family history of type 2 diabetes in first- or second-degree relative **A**
- Race/ethnicity (Native American, African American, Latino, Asian American, Pacific Islander) **A**
- Signs of insulin resistance or conditions associated with insulin resistance (acanthosis nigricans, hypertension, dyslipidemia, polycystic ovary syndrome, or small-for-gestational-age birth weight) **B**

Таблиця 2.5. Критерії, що визначають переддіабет

- FPG від 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) до 125 мг/дл (6,9 ммоль/л) (ІФГ) АБО
- 2-годинна ГП при проведенні ОГТТ із 75 г глюкози від 140 мг/дл (7,8 ммоль) до 199 мг/дл (11,0 ммоль/л) (ІГТ) АБО
- A1c 5,7–6,4 % (39–47 ммоль/моль)

Table 2.5. Criteria defining prediabetes

- FPG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) to 125 mg/dL (6.9 mmol/L) (IFG)
- OR
- 2-h PG during 75-g OGTT 140 mg/dL (7.8 mmol/L) to 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (IGT)
- OR
- A1c 5.7–6.4 % (39–47 mmol/mol)

біторів АПФ або блокаторів ангіотензинових рецепторів з прямими інгібіторами реніну. **A**

10.12. Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів до ангіотензину в максимальній переносимій дозі показаний для лікування артеріального тиску й рекомендований як лікування гіпертензії першого ряду у хворих на діабет зі співвідношенням альбуміну/креатиніну в сечі ≥ 300 мг/г **A** або 30–299 мг/г **B**. Якщо один клас не переноситься, його слід замінити іншим. **B**

10.13. Для пацієнтів, які отримували інгібітор АПФ, блокатор ангіотензинових рецепторів або сечогінний засіб, креатинін у сироватці/розрахунковий показник клубочкової фільтрації і рівень калію в сироватці крові слід контролювати щонайменше щорічно. **B**

10.14. У пацієнтів з гіпертензією, які не досягли цільового артеріального тиску при прийомі трьох класів антигіпертензивних препаратів (включно із сечогінним), слід розглянути питання про терапію антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів. **B**

Антитромбоцитарні агенти

Рекомендації

10.34. Використовуйте терапію аспірином (75–162 мг/добу) як вторинну стратегію профілактики у хворих на діабет з анамнезом атеросклеротичної серцево-судинної хвороби. **A**

10.35. Пацієнтам з атеросклеротичною серцево-судинною хворобою і зареєстрованою алергією на аспірин слід застосовувати клопідогрель (75 мг/добу). **B**

10.36. Подвійна антитромбоцитарна терапія (з низькою дозою аспірину й інгібітору P2Y12) є раціональним підходом протягом року після гострого коронарного синдрому **A**, така терапія може мати переваги протягом цього періоду. **B**

10.37. Терапія аспірином (75–162 мг/добу) може розглядатися як стратегія первинної профілактики для хворих на діабет, які мають підвищений серцево-судинний ризик, після всебічної дискусії з пацієнтом про користь і порівняно підвищений ризик кровотечі. **A**

10.40. Пацієнтам з відомим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням слід розглянути терапію інгібітором АПФ або блокатором ангіотензинових рецепторів, щоб зменшити ризик серцево-судинних подій. **B**

10.41. У пацієнтів із попереднім інфарктом міокарда β -блокатори слід продовжувати принаймні 2 роки після події. **B**

10.42. У пацієнтів з діабетом 2-го типу зі стабільною серцевою недостатністю метформін можна продовжувати для зниження глюкози, якщо прогнозована швидкість клубочкової фільтрації залишається > 30 мл/хв, але її слід уникати в нестабільних або госпітальних пацієнтів із серцевою недостатністю. **B**

10.43. Серед хворих на цукровий діабет 2-го типу, у яких встановлено атеросклеротичну серцево-судинну хворобу або захворювання нирок, інгібітор натрій-глюкозного котранспортера типу 2 або агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 із продемонстрованою користю для серцево-судинних захворювань рекомендується як частина режиму зниження рівня глюкози. **A**

10.43a. Пацієнтам із діабетом 2-го типу й встановленою атеросклеротичною серцево-судинною хворобою, множинними факторами ризику атеросклеротичного серцево-

receptor blockers with direct renin inhibitors should not be used. **A**

10.12 An ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker, at the maximum tolerated dose indicated for blood pressure treatment, is the recommended first-line treatment for hypertension in patients with diabetes and urinary albumin-to-creatinine ratio ≥ 300 mg/g creatinine **A** or 30–299 mg/g creatinine. **B** If one class is not tolerated, the other should be substituted. **B**

10.13 For patients treated with an ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker, or diuretic, serum creatinine/estimated glomerular filtration rate and serum potassium levels should be monitored at least annually. **B**

10.14 Patients with hypertension who are not meeting blood pressure targets on three classes of antihypertensive medications (including a diuretic) should be considered for mineralocorticoid receptor antagonist therapy. **B**

Antiplatelet agents

Recommendations

10.34 Use aspirin therapy (75–162 mg/day) as a secondary prevention strategy in those with diabetes and a history of atherosclerotic cardiovascular disease. **A**

10.35 For patients with atherosclerotic cardiovascular disease and documented aspirin allergy, clopidogrel (75 mg/day) should be used. **B**

10.36 Dual antiplatelet therapy (with low-dose aspirin and a P2Y12 inhibitor) is reasonable for a year after an acute coronary syndrome **A** and may have benefits beyond this period. **B**

10.37 Aspirin therapy (75–162 mg/day) may be considered as a primary prevention strategy in those with diabetes who are at increased cardiovascular risk, after a comprehensive discussion with the patient on the benefits versus the comparable increased risk of bleeding. **A**

10.40 In patients with known atherosclerotic cardiovascular disease, consider ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker therapy to reduce the risk of cardiovascular events. **B**

10.41 In patients with prior myocardial infarction, β -blockers should be continued for at least 2 years after the event. **B**

10.42 In patients with type 2 diabetes with stable heart failure, metformin may be continued for glucose lowering if estimated glomerular filtration rate remains > 30 mL/min but should be avoided in unstable or hospitalized patients with heart failure. **B**

10.43 Among patients with type 2 diabetes who have established atherosclerotic cardiovascular disease or established kidney disease, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor or glucagon-like peptide 1 receptor agonist with demonstrated cardiovascular disease benefit is recommended as part of the glucose-lowering regimen. **A**

10.43a In patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease, multiple

судинного захворювання або діабетичною хворобою нирок інгібітор натрій-глюкозного котранспортера типу 2 з продемонстрованою користю для серцево-судинної системи рекомендується для зниження ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій і госпіталізації з приводу серцевої недостатності. **A**

10.43b. Пацієнтам із діабетом 2-го типу та встановленою атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або множинними факторами ризику розвитку атеросклеротичної серцево-судинної хвороби рекомендується застосовувати агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1-го типу із продемонстрованою серцево-судинною користю для зменшення ризику великих несприятливих серцево-судинних подій. **A**

10.43c. У пацієнтів із діабетом 2-го типу та встановленою серцевою недостатністю може бути розглянутий інгібітор натрій-глюкозного котранспортера типу 2 для зменшення ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності. **C**

11. Мікросудинні ускладнення й догляд за стопами: стандарти медичної допомоги при діабеті — 2020

Хронічна хвороба нирок

Скринінг

Рекомендації

11.1. Принаймні раз на рік оцінюйте альбумін сечі (наприклад, відношення альбуміну до креатиніну в сечі) і розрахунковий показник клубочкової фільтрації (eGFR) у пацієнтів із діабетом 1-го типу тривалістю ≥ 5 років і в усіх пацієнтів із діабетом 2-го типу незалежно від лікування. **B** Пацієнти з альбуміном у сечі > 30 мг/г креатиніну і/або eGFR < 60 мл/хв/1,73 м² повинні контролюватися двічі на рік для направлення терапії. **C**

Лікування

Рекомендації

11.2. Оптимізуйте контроль рівня глюкози, щоб зменшити ризик або сповільнити прогресування хронічної хвороби нирок. **A**

11.3 Для пацієнтів із діабетом 2-го типу й діабетичною хворобою нирок розгляньте можливість застосування інгібітору натрій-глюкозного котранспортера типу 2 у пацієнтів з оцінюваною швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м² та альбуміном сечі > 30 мг/г креатиніну, зокрема в тих, у кого альбумін сечі > 300 мг/г креатиніну, щоб зменшити ризик прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН), серцево-судинних подій або обох станів. **A** У пацієнтів із ХХН, які мають підвищений ризик серцево-судинних подій, використання агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду 1-го типу може зменшити ризик прогресування альбумінурії, серцево-судинних подій або обох станів. **C**

11.4. Оптимізуйте контроль артеріального тиску, щоб зменшити ризик або сповільнити прогресування хронічної хвороби нирок. **A**

11.5. Не припиняйте блокаду ренін-ангіотензинової системи при незначному підвищенні креатиніну в сироватці крові ($< 30\%$) за відсутності затримки рідини. **B**

11.6. Для людей із хронічною хворобою нирок, які не отримують діаліз, дієтичне споживання білка має становити приблизно 0,8 г/кг маси тіла на добу (рекомендована

atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, or diabetic kidney disease, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor with demonstrated cardiovascular benefit is recommended to reduce the risk of major adverse cardiovascular events and heart failure hospitalization. **A**

10.43b In patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease or multiple risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist with demonstrated cardiovascular benefit is recommended to reduce the risk of major adverse cardiovascular events. **A**

10.43c In patients with type 2 diabetes and established heart failure, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor may be considered to reduce risk of heart failure hospitalization. **C**

11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020

Chronic kidney disease

Screening

Recommendations

11.1 At least once a year, assess urinary albumin (e.g., spot urinary albumin-to-creatinine ratio) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients with type 1 diabetes with duration of ≥ 5 years and in all patients with type 2 diabetes regardless of treatment. **B** Patients with urinary albumin > 30 mg/g creatinine and/or an eGFR < 60 mL/min/1.73 m² should be monitored twice annually to guide therapy. **C**

Treatment

Recommendations

11.2 Optimize glucose control to reduce the risk or slow the progression of chronic kidney disease. **A**

11.3 For patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease, consider use of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with an estimated glomerular filtration rate ≥ 30 mL/min/1.73 m² and urinary albumin > 30 mg/g creatinine, particularly in those with urinary albumin > 300 mg/g creatinine, to reduce risk of chronic kidney disease (CKD) progression, cardiovascular events, or both. **A** In patients with CKD who are at increased risk for cardiovascular events, use of a glucagon-like peptide 1 receptor agonist may reduce risk of progression of albuminuria, cardiovascular events, or both. **C**

11.4 Optimize blood pressure control to reduce the risk or slow the progression of chronic kidney disease. **A**

11.5 Do not discontinue renin-angiotensin system blockade for minor increases in serum creatinine ($< 30\%$) in the absence of volume depletion. **B**

11.6 For people with nondialysis-dependent chronic kidney disease, dietary protein intake should be approximately 0.8 g/kg body weight per day (the recommended daily allowance). **A** For patients on dialysis,

добова норма). **A** Для пацієнтів, які перебувають на діалізі, слід враховувати більш високий рівень споживання білка, оскільки неправильне харчування є основною проблемою в деяких пацієнтів, які отримують діаліз. **B**

11.7. У невагітних пацієнтів із діабетом і гіпертензією інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину рекомендується тим, у кого вміст альбуміну/креатиніну в сечі незначно підвищений (30–299 мг/г креатиніну), **B** і на-полегливо рекомендується тим, хто має співвідношення альбуміну/креатиніну ≥ 300 мг/г креатиніну і/або оціночну швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м². **A**

11.8. Періодично контролюйте рівень креатиніну й калію в сироватці крові для встановлення підвищення креатиніну або зміни рівня калію при застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів ангіотензинових рецепторів або діуретиків. **B**

11.9. Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів до ангіотензину не рекомендується для первинної профілактики хронічних захворювань нирок у пацієнтів із діабетом, у яких нормальний артеріальний тиск, нормальне відношення альбуміну до креатиніну в сечі (< 30 мг/г креатиніну) і нормальна розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. **A**

11.10. Пацієнтів слід направити на консультацію до нефролога, якщо в них оціночна швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв /1,73 м². **A**

11.11. Негайно зверніться до лікаря, досвідченого в лікуванні захворювань нирок, щодо невизначеності етіології захворювання нирок, складних проблем ведення й швидко прогресуючих захворювань нирок. **A**

13. Діти та підлітки: стандарти надання медичної допомоги при діабеті — 2020

Управління серцево-судинними факторами ризику

Скринінг гіпертензії

Рекомендації

13.31. Кров'яний тиск слід вимірювати при кожному звичайному відвідуванні. У дітей із виявленим підвищеним артеріальним тиском (систоличний артеріальний тиск або діастолічний артеріальний тиск ≥ 90 -го перцентилу за віком, статтю та зростом або в підлітків ≥ 13 років систолічний АТ 120–129 мм рт.ст. з діастолічним артеріальним тиском < 80 мм рт.ст.) або гіпертонічною хворобою (систоличний артеріальний тиск або діастолічний АТ ≥ 95 -го перцентилу для віку, статі та зросту або для підлітків ≥ 13 років систолічний АТ ≥ 130 мм рт.ст. або діастолічний АТ ≥ 80 мм рт.ст.) слід підтверджувати підвищений артеріальний тиск протягом трьох окремих днів. **B**

Лікування гіпертензії

Рекомендації

13.32. Початкове лікування підвищеного артеріально-го тиску (систоличний кров'яний тиск або діастолічний кров'яний тиск стабільно ≥ 90 -го відсотка для віку, статі та росту або $\geq 120/80$ мм рт.ст. у підлітків ≥ 13 років) включає зміни раціону й збільшення фізичних навантажень, якщо це доцільно, спрямованих на контроль ваги. Якщо цільовий артеріальний тиск не буде досягнуто протягом 3–6 місяців від початку втручання в спосіб життя, слід розглянути фармакологічне лікування. **E**

higher levels of dietary protein intake should be considered, since malnutrition is a major problem in some dialysis patients. **B**

11.7 In nonpregnant patients with diabetes and hypertension, either an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is recommended for those with modestly elevated urinary albumin-to-creatinine ratio (30–299 mg/g creatinine) **B** and is strongly recommended for those with urinary albumin-to-creatinine ratio ≥ 300 mg/g creatinine and/or estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m². **A**

11.8 Periodically monitor serum creatinine and potassium levels for the development of increased creatinine or changes in potassium when ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, or diuretics are used. **B**

11.9 An ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is not recommended for the primary prevention of chronic kidney disease in patients with diabetes who have normal blood pressure, normal urinary albumin-to-creatinine ratio (< 30 mg/g creatinine), and normal estimated glomerular filtration rate. **A**

11.10 Patients should be referred for evaluation by a nephrologist if they have an estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m². **A**

11.11 Promptly refer to a physician experienced in the care of kidney disease for uncertainty about the etiology of kidney disease, difficult management issues, and rapidly progressing kidney disease. **A**

13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020

Management of Cardiovascular Risk Factors Hypertension Screening

Recommendations

13.31 Blood pressure should be measured at each routine visit. Children found to have elevated blood pressure (systolic blood pressure or diastolic blood pressure ≥ 90 th percentile for age, sex, and height or, in adolescents ≥ 13 years, systolic blood pressure 120–129 mmHg with diastolic blood pressure < 80 mmHg) or hypertension (systolic blood pressure or diastolic blood pressure ≥ 95 th percentile for age, sex, and height or, in adolescents ≥ 13 years, systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg) should have elevated blood pressure confirmed on three separate days. **B**

Hypertension Treatment

Recommendations

13.32 Initial treatment of elevated blood pressure (systolic blood pressure or diastolic blood pressure consistently ≥ 90 th percentile for age, sex, and height or $\geq 120/80$ mmHg in adolescents ≥ 13 years) includes dietary modification and increased exercise, if appropriate, aimed at weight control. If target blood pressure is not reached within 3–6 months of initiating lifestyle intervention, pharmacologic treatment should be considered. **E**

13.33. Окрім модифікації способу життя, фармакологічне лікування гіпертензії (систоличний артеріальний тиск або діастолічний артеріальний тиск стабільно ≥ 95 -го перцентилія для віку, статі та росту або $\geq 140/90$ мм рт.ст. у підлітків ≥ 13 років) слід розглядати, як тільки гіпертензія підтверджена. **Е**

13.34. Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину слід розглянути для початкового фармакологічного лікування гіпертензії **Е** у дітей і підлітків після репродуктивного консультування через потенційний тератогенний ефект обох класів лікарських засобів. **Е**

13.35. Метою лікування є кров'яний тиск стабільно < 90 -го перцентилія за віком, статтю та зростом або $< 120/<80$ мм рт.ст. у дітей ≥ 13 років. **Е**

Мікрovasкулярні ускладнення Скринінг нефропатії

Рекомендації

13.43. Щорічний скринінг на альбумінурію з випадковим (ранковий зразок, слід уникати ефекту попередніх фізичних вправ) зразком сечі на співвідношення альбуміну/креатиніну повинен проводитись в пубертатному віці або у віці > 10 років з урахуванням анамнезу, якщо в дитини діабет виник протягом останніх 5 років. **В**

Лікування нефропатії

Рекомендації

13.44. Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину, титрований до нормалізації виведення альбуміну, може розглядатися як лікувальна опція, коли зафіксовано підвищене відношення альбуміну до креатиніну в сечі (> 30 мг/г) (два з трьох зразків сечі, отриманих протягом 6-місячного інтервалу після проведення лікування, направлено на покращання глікемічного контролю й нормалізацію артеріального тиску). **Е** ■

13.33 In addition to lifestyle modification, pharmacologic treatment of hypertension (systolic blood pressure or diastolic blood pressure consistently $\geq 95^{\text{th}}$ percentile for age, sex, and height or $\geq 140/90$ mmHg in adolescents ≥ 13 years) should be considered as soon as hypertension is confirmed. **E**

13.34 ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers should be considered for the initial pharmacologic treatment of hypertension **E** in children and adolescents, following reproductive counseling due to the potential teratogenic effects of both drug classes. **E**

13.35 The goal of treatment is blood pressure consistently $< 90^{\text{th}}$ percentile for age, sex, and height or $< 120/< 80$ mmHg in children ≥ 13 years. **E**

Microvascular Complications Nephropathy Screening

Recommendations

13.43 Annual screening for albuminuria with a random (morning sample preferred to avoid effects of exercise) spot urine sample for albumin-to-creatinine ratio should be considered at puberty or at age > 10 years, whichever is earlier, once the child has had diabetes for 5 years. **B**

Nephropathy Treatment

Recommendations

13.44 An ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker, titrated to normalization of albumin excretion, may be considered when elevated urinary albumin-to-creatinine ratio (> 30 mg/g) is documented (two of three urine samples obtained over a 6-month interval following efforts to improve glycemic control and normalize blood pressure). **E** ■

**Переклад: проф. Д.Д. Іванов, к.м.н. М.Д. Іванова
Редакційний нагляд: проф. Л.К. Соколова** ■

Король П.О.^{1,2}, Ткаченко М.М.³, Щербіна О.В.²

¹Київська міська клінічна лікарня № 12, м. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Мультимодальна візуалізація раку передміхурової залози

Резюме. В огляді літератури розглянуті ключові питання клінічного застосування методів мультимодальної візуалізації раку передміхурової залози (РПЗ). Світова наукова спільнота на сучасному етапі докладає інтенсивних зусиль для розробки інструментів стратифікації ризику для допомоги в прийнятті клінічних рішень та оптимізації догляду за пацієнтами з РПЗ. Мультимодальна візуалізація відіграє ключову роль у веденні пацієнтів з РПЗ завдяки її неінвазивному підходу до оцінювання наявності та масштабів первинного пухлинного процесу, метастатичного поширення. Активно впроваджується в клінічну практику перспективний напрямок ядерної медицини — тераностика. Основний принцип тераностики полягає в тому, щоб «бачити, що ви лікуєте», поєднуючи діагностичні маркери з терапевтичними радіолігандами.

Ключові слова: магнітно-резонансна томографія; позитронно-емісійна томографія; радіофармпрепарат; рак передміхурової залози; огляд

Рак передміхурової залози (РПЗ) є класичною моделлю неоднорідності пухлинного процесу з різноманітним спектром клінічних фенотипових станів, що лежать в основі гістопатологічної та молекулярної неоднорідності [1].

Світова наукова спільнота на сучасному етапі докладає інтенсивних зусиль для розробки інструментів стратифікації ризику з метою допомоги в прийнятті клінічних рішень та оптимізації догляду за пацієнтами із РПЗ, зазвичай поєднуючи дослідження рівня сироваткового простатспецифічного антигена (PSA), гістологічну шкалу Глісона й оцінку анатомічної міри первинної пухлини [2]. Променева візуалізація відіграє ключову роль у веденні пацієнтів із РПЗ завдяки її неінвазивному підходу до оцінювання наявності та масштабів первинного пухлинного процесу, метастатичного поширення [3]. Найпоширенішими ділянками метастазування РПЗ є регіонарні лімфатичні вузли (ЛВ) та кістки. Вісцеральні метастази зазвичай рідко зустрічаються й асоціюються з кастраційною резистентною формою захворювання [4]. Кілька способів візуаліза-

ції використовуються в різних клінічних сценаріях із помітними географічними варіаціями застосування, пов'язаними з доступністю того чи іншого методу та нормативними обмеженнями. Триває вдосконалення технології променевої візуалізації, що дозволяє диференціювати поширення пухлинного процесу на більш ранньому етапі захворювання [5]. У наступних розділах подано загальний опис найважливіших способів променевої візуалізації, що використовуються в пацієнтів із РПЗ.

Магнітно-резонансна томографія

Мультипараметрична магнітно-резонансна томографія (мпМРТ) органів таза дозволяє провести анатомічну оцінку передміхурової залози з чітким зображенням зональної анатомії та роздільної здатності м'яких тканин, що перевершує на сьогодні за діагностичною інформативністю будь-яку іншу модальність. МРТ передміхурової залози зазвичай виконується на томографах із силою магнітного поля 1,5 або 3 Т за допомогою багатоканальної тазової фазової решітки котуш-

ки. Використання ендоректальної котушки збільшує співвідношення «сигнал/шум» й історично вважається пріоритетним, особливо в окремих випадках (пацієнти з великою вагою, застосування магнітів із силою магнітного поля більше ніж 1,5 Т). Але, з іншого боку, застосування даної котушки призводило до дискомфорту пацієнта під час обстеження, артефактів зображень та збільшення терміну візуалізації. Зараз немає єдиної думки щодо використання ендоректальної котушки [6].

Мультипараметрична МРТ передміхурової залози базується на поєднанні анатомічної (Т1-зважені та багатоплощинні Т2-зважені зображення) та функціональної послідовності (дифузійне зважене зображення з відображенням очевидних карт коефіцієнта дифузії та динамічним збільшенням контрасту). Додавання цих функціональних послідовностей підвищує чутливість і позитивне прогностичне значення МРТ [7]. Ефективність мпМРТ передміхурової залози багато в чому залежить від отримання високоякісних зображень та використання адекватного технічного обладнання в поєднанні з експертним досвідом спеціаліста. Система звітності PI-RADS та даних стосовно РПЗ була розроблена у 2012 році для подолання надмірних розбіжностей у питаннях отримання та інтерпретації діагностичних зображень та упорядкування звітності між медичними закладами [8]. Слід підкреслити, що PI-RADS не спрямована на збільшення загальної швидкості виявлення всіх типів РПЗ. Система звітності PI-RADS призначена для виявлення клінічно значущих форм РПЗ, що визначаються як ті пухлини, що можуть впливати на життєвий період пацієнта. Сьогодні не існує єдиного визначення клінічної значущості РПЗ, найпоширенішим критерієм є наявність пухлини, що за шкалою Глісона має показник не менше 7, а об'єм — не менше 0,5 см³.

МРТ усього тіла — ефективна методика діагностичної візуалізації, при застосуванні якої завдяки високому контрасту м'яких тканин можна отримувати анатомічні деталі структур, що досліджуються за відсутності іонізуючого випромінювання. Дана методика широко використовується для візуалізації кісткового мозку, м'яких тканин та вісцеральних метастазів, а також із метою стадіювання пухлинного процесу. Комбіноване застосування анатомічних послідовностей (Т1- та Т2-зважена візуалізація) та дифузійно зважене зображення перетворюють МРТ усього тіла в гібридну техніку, що забезпечує отримання поєднаної морфологічної та функціональної діагностичної інформації. Слід зазначити, що дані наукової літератури дозволяють припустити, що МРТ усього тіла в контексті виявлення РПЗ може мати меншу чутливість щодо ПЕТ-візуалізації [9–12]. Однак необхідний подальший науковий пошук для отримання нових обнадійливих даних щодо оцінки можливої додаткової ролі методів МРТ та ПЕТ у діагностиці РПЗ.

Комп'ютерна томографія

Комп'ютерна томографія (КТ) не вважається основним методом візуалізації в діагностиці РПЗ. Причиною тому є низький контраст м'яких тканин

та відсутність молекулярної діагностичної інформації. Основне завдання КТ — оцінка регіонарного та дистанційного метастазування. У даному контексті КТ має більш низьку діагностичну інформативність порівняно з гібридними методами діагностичної візуалізації, такими як ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ. Недоліком КТ та МРТ для оцінки пухлинного ураження ЛВ є залежність методу від морфологічних критеріїв, наприклад форми та розмірів [13]. Метастатично уражені ЛВ можуть мати нормальний розмір, а збільшенні неметастатичні ЛВ можуть бути наслідком реактивної гіперплазії як результату інфекційного або запального процесу.

Сцинтиграфія кісток

Сцинтиграфія кісток (СК) із застосуванням ^{99m}Tc, міченого фосфонатами, забезпечує діагностичну візуалізацію всього скелета та дозволяє візуалізувати введення радіоіндикатора в матрицю гідроксіапатиту кістки пропорційно кровотоку та активності реконструкції кісток. Слід зазначити, що за даними сцинтиграфії кісток запальні зміни можуть імітувати метастатичний процес [14].

ПЕТ/КТ

ПЕТ/КТ набуває все більшого значення в діагностичному виявленні РПЗ. Сьогодні використовується декілька радіомаркерів, які продемонстрували ефективність при виявленні РПЗ у різних клінічних умовах [15].

ПЕТ/КТ із 18F-фтордизоксиглюкозою

Незважаючи на широке застосування 18F-фтордизоксиглюкози (18F-ФДГ) у ПЕТ/КТ в онкологічній практиці, даний метод не відіграє важливої ролі у візуалізації РПЗ через його обмежену чутливість при локалізованих і ранніх метастатичних формах захворювання [16]. Збільшення поглинання 18F-ФДГ частіше спостерігається при агресивних абераційних гістологічних формах РПЗ (наприклад, нейроендокринній) [17, 18].

ПЕТ/КТ із 18F-фторидом натрію

Активне поглинання пухлиною 18F-фториду натрію (18F-NaF) не забезпечує прямої візуалізації наявності пухлинних клітин, але відображає посилення припливу крові, ремоделювання кісткової тканини, а також остеобластичну активність, що пов'язана з кістковими метастазами. Порівняно з ^{99m}Tc-фосфатними комплексами 18F-NaF має краще поглинання в кістковій тканині та більш швидкий м'якотканинний кліренс (завдяки мінімальному зв'язуванню з білками сироватки крові), що призводить до більш високого контрасту між кістками та фоном, а також скорочення часу обстеження [19]. На сучасному етапі немає прямих доказів, які б підтверджували переважання клінічної користі від рутинного застосування 18F-NaF ПЕТ/КТ щодо СК [20]. Іншим обмеженням застосування 18F-NaF ПЕТ/КТ у хворих на РПЗ є її здатність візу-

алізувати лише кісткову тканину, що робить цей метод менш привабливим в епоху діагностичної молекулярної візуалізації РПЗ.

ПЕТ/КТ із холіном

ПЕТ/КТ із холіном заснована на підвищеному поглинанні й обороті фосфатидилхоліну в ракових клітинах, який є важливою частиною фосфоліпідів у клітинній мембрані [21]. Перевагою ^{11}C над ^{18}F є нижня екскреція сечі, яка полегшує діагностичну оцінку пе-

редміхурової залози та забезпечує зменшення опромінення пацієнта, що обумовлене коротким періодом напіввиведення — 20 хв [22]. Роль ПЕТ/КТ із холіном обмежена в діагностиці і первинному стадіюванні РПЗ через відносно низьку чутливість даного методу. Основним сектором застосування ПЕТ/КТ із холіном є діагностична візуалізація РПЗ в умовах біохімічного рецидиву (БР). ПЕТ/КТ із холіном у багатьох установах з часом була замінена на ПЕТ/КТ із простатспецифічним мембранним антигеном (ПСМА), хоча у США

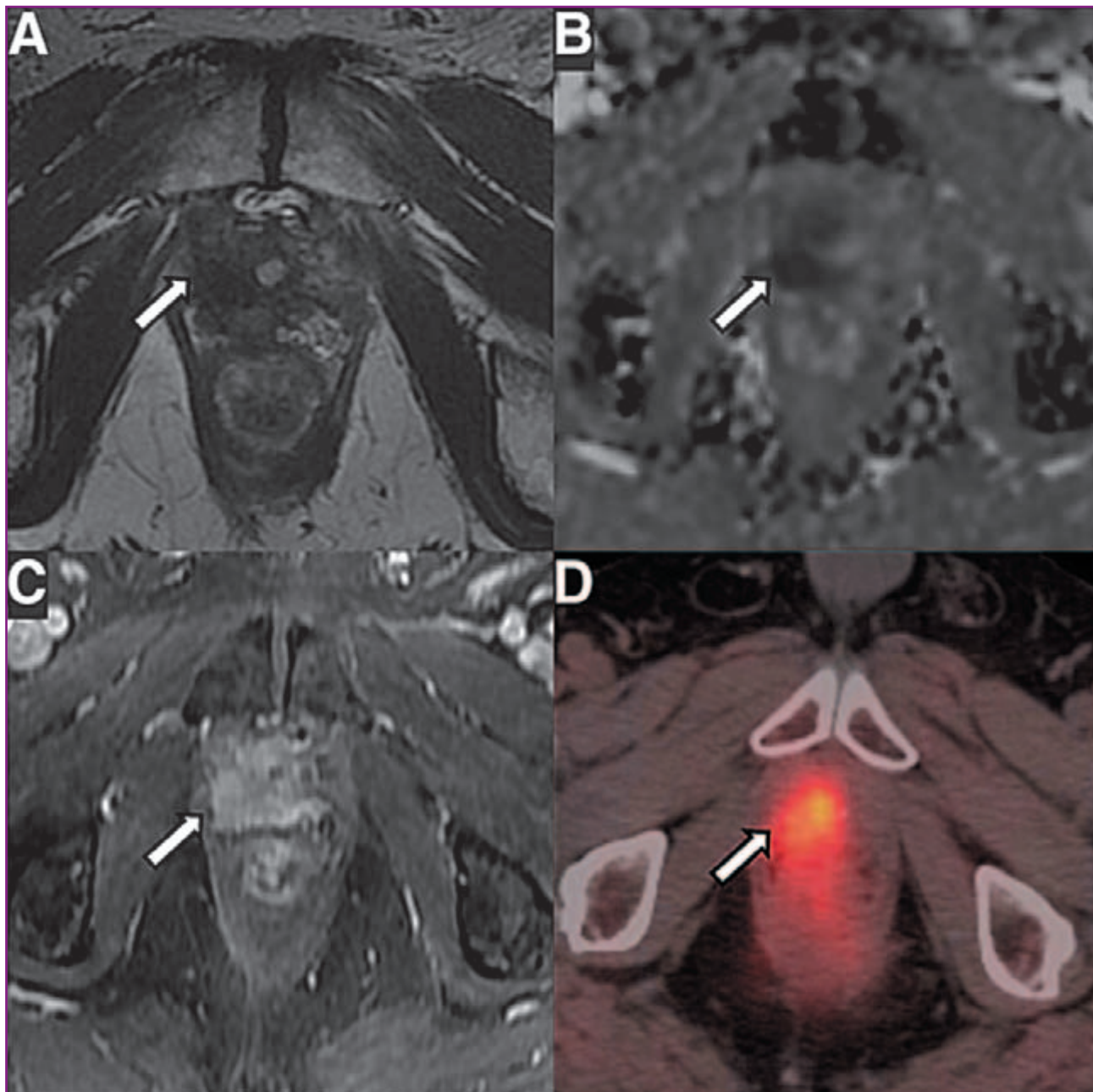


Рисунок 1. мпМРТ та ПЕТ/КТ із ^{18}F -флуцикловіном пацієнта М., 75 р., із місцевим рецидивом РПЗ (за шкалою Глісона 3 + 4) (позначено стрілкою), якому виконано радикальну простатектомію. А–С: на мпМРТ — Т2-гіподенсивне вогнище в правому бічному везикоуретральному анастомозі (А) з обмеженням коефіцієнта дифузії (В) та раннім артеріальним посиленням динамічного контрастного зображення (С). D: При ПЕТ/КТ із ^{18}F -флуцикловіном — асиметричне підвищення поглинання радіоіндикатора в даній ділянці ураження (VSH макс. — 5,5) (Calais J., 2019)

та деяких інших країнах ще тільки очікується затвердження нормативно-правового забезпечення для використання ПСМА. Потенційна роль візуалізації ПЕТ/КТ із холіном може розглядатися в незначній когорті пацієнтів із РПЗ із ПСМА-негативним сканом, однак показання до застосування даного методу залишається дискусійним та вимагає подальшого вивчення.

ПЕТ/КТ із 18F-флуцикловіном

18F-флуцикловін (анти-1-аміно-3-18F-флуороциклобутан-1-карбонова кислота (аксумін; Blue Earth Diagnostics, Inc.)) є аналогом амінокислоти L-лейцину.

ПЕТ/КТ із 18F-флуцикловіном відображає нерегульований трансмембранний транспорт амінокислот, який відбувається при РПЗ, внаслідок посилення метаболізму та синтезу білка [23] (рис. 1). Аксумін був затверджений у 2016 році Управлінням з харчових продуктів та лікарських засобів для візуалізації ПЕТ у чоловіків із підозрою на біохімічний рецидив РПЗ [24, 25].

ПЕТ/КТ із ПСМА

ПСМА — трансмембранний глікопротеїн II типу з активністю ферментативної карбоксипептидази, що проявляє високу експресію до нормальної тканини передміхурової залози і значно виражений у мембранах клітин РПЗ [26]. ПСМА, здається, є найбільш ефективним лігандом у зв'язку з вираженою експресією більшості клітин РПЗ, позитивною кореляцією його експресії зі ступенем пухлинного процесу та стадією захворювання, низькою наявністю в кровотоку, внаслідок його трансмембранної локалізації, інтерналізації та утримання в пухлинних клітинах після зв'язування [27]. Крім того, в епоху персоналізованої медицини існує підвищений інтерес до використання ПСМА з терапевтичною метою, що сприяє поєднанню візуальної діагностики з прицільною радіонуклідною терапією. ПСМА має високу специфічність не тільки до тканин передміхурової залози. У нирках та тонкому кишечнику спостерігаються фізіологічно висока експресія та аномальна експресія при різних

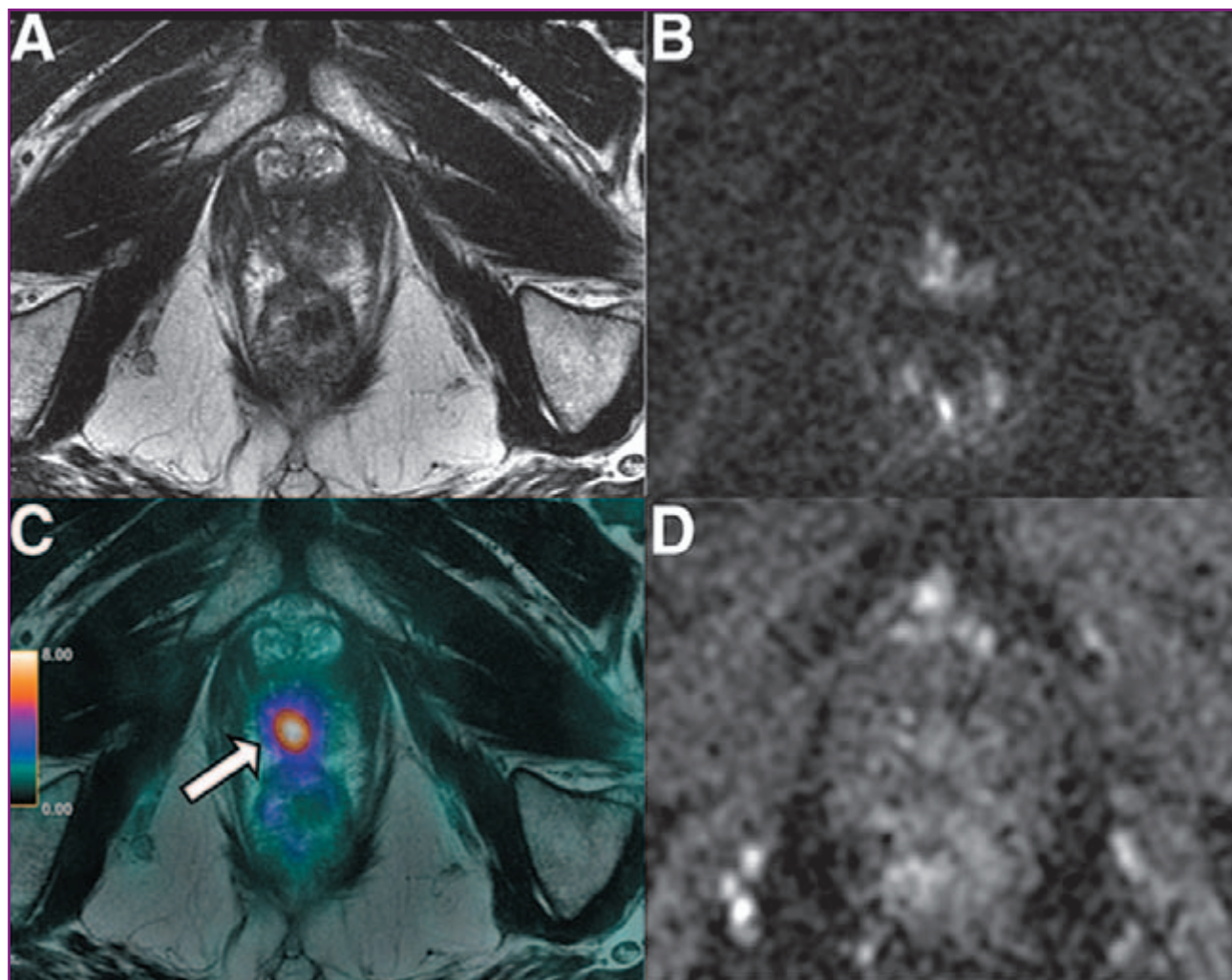


Рисунок 2. мпМРТ та ПЕТ/МРТ із 68Ga-ПСМА пацієнта К. із РПЗ, 69 р. (за шкалою Глісона 7), після здійснення високоінтенсивної фокусної ультразвукової терапії (1 рік тому). А, В і D: за даними мпМРТ вірогідних ознак рецидиву РПЗ не виявлено. С: на ПЕТ/МРТ з 68Ga-ПСМА візуалізується вогнище інтенсивного поглинання радіоіндикатора (позначено стрілкою), що свідчить про рецидив РПЗ, що верифікований у подальшому даними біопсії (за шкалою Глісона 4 + 4). (Burger I.A. et al., 2019)

доброякісних та злоякісних непростатичних процесах, патології кісток скелета (переломи, фіброзна дисплазія) тощо [28, 29]. Завдяки високій чутливості ПСМА швидко став передовим та доступним трейсером для візуалізації РПЗ та мав високі показники діагностичної інформативності навіть при низьких рівнях ПСМА. На сучасному етапі найбільш широко використовується трейсер ^{68}Ga -ПСМА-11. Інші трейсери, що часто застосовуються в клінічній практиці, є радіофторованими: ^{18}F -DCFPyL-ПСМА, ^{18}F -DFCB-ПСМА та ^{18}F -ПСМА-1007. Останній із них потенційно цікавий для майбутніх застосувань завдяки своєму переважно гепатобілярному кліренсу на відміну від ниркового кліренсу ^{68}Ga -ПСМА-11. Завдяки цьому він може подолати деякі обмеження в оцінці локального рецидиву та локорегіонарної патології тазових органів [30].

ПЕТ/КТ із ^{18}F -ФДГ

^{18}F -16 α -фтор-5 α -дигідротестостерон (^{18}F -ФДГТ) викликає особливий інтерес для діагностики стійких до кастрації форм РПЗ. Він орієнтований на рецептор андрогенів (АР), який зі своїми природними лігандами тестостерону та 5 α -дигідротестостерону відіграє ключову роль у розвитку чоловічої статевої диференціації. Функціональні зміни АР пов'язані з розвитком та прогресуванням РПЗ. Тому практично всі пацієнти реагують на андрогендеприваційну терапію, однак майже незмінно протягом 2–3 років прогресують до стійкого до кастрації стану, незважаючи на низький рівень тестостерону [31]. Це пов'язано з неповним виснаженням андрогенів та стійкою сигналізацією АР через такі механізми, як мутація, переекспресія та активація, що

сприяє росту РПЗ та метастазуванню в пацієнтів, які отримують андрогендеприваційну терапію.

Слід зауважити, що ^{18}F -ФДГТ ПЕТ/КТ на сучасному етапі використовується виключно для дослідницьких цілей. Попередні дослідження щодо застосування ^{18}F -ФДГТ ПЕТ/КТ у пацієнтів із резистентними до кастрації формами РПЗ продемонстрували безпеку, доцільність, високу точність виявлення вогнищевих уражень та ефективні показники виживаності [32, 33].

ПЕТ/МРТ

Основними перевагами ПЕТ/МРТ перед ПЕТ/КТ є більш висока м'якотканинна контрастність тканин та менша доза опромінення для пацієнта. Однак залишаються деякі питання, які перешкоджають широкому застосуванню гібридних ПЕТ/МРТ-систем у клінічній практиці, а саме питання, що пов'язані з корекцією затухання МР та валідацією кількісних показників поглинання (наприклад, точність вимірювання відсотка стандартизованого накопичення). Слід зазначити, що літературні дані засвідчили потенціал у контексті покращення показників діагностичної інформативності візуалізації первинного РПЗ за допомогою комбінованого ПЕТ/МРТ із ПСМА [34, 35].

Огляд показників діагностичної візуалізації за різними клінічними сценаріями

Метод МРТ завдяки високій роздільній здатності м'яких тканин зарекомендував себе як метод вибору з метою оцінки первинних пухлин передміхурової залози і застосовується в клінічній практиці вже по-

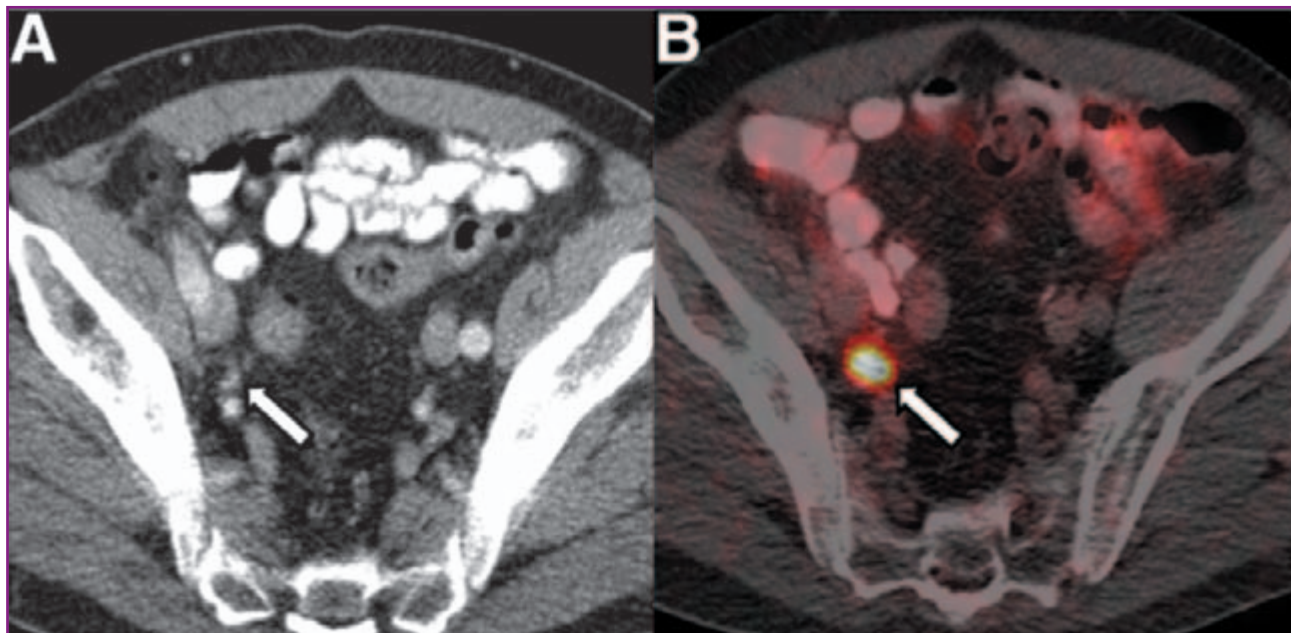


Рисунок 3. Пацієнт Т., 68 р., хворий на РПЗ (за шкалою Глісона 3 + 4), після радикальної простатектомії (11 років тому). ПСА на момент візуалізації становив 1,4 нг/мл. А: на КТ даних про залучення в пухлинний процес клубових ЛВ не виявлено. В: за даними ПЕТ/КТ із ^{68}Ga -ПСМА, вогнищеве включення радіомаркера в праву зовнішню клубову ділянку (позначено стрілкою), що відповідає проекції екстернального клубового ЛВ (метастатичне ураження, що було підтверджено при виконанні подальшої ексцизійної біопсії) (Afshar-Oromieh A. et al., 2014)

над три десятиліття. Протягом більшої частини цього часу метод МРТ переважно використовувався в узкоспеціалізованих академічних центрах із певним досвідом, але останнім часом його застосовують більш часто, частково за рахунок впровадження PI-RADS у 2012 році [36, 37]. PI-RADS стандартизував сканування та отримання діагностичних висновків, заснованих на інтерпретації пошкоджень за T2-зваженими зображеннями, коефіцієнта дифузії та динамічній контрастності. Пухлини передміхурової залози зазвичай демонструють гомогенно низьку інтенсивність сигналу T2, обмеження дифузії та раннє посилення. Розроблено категорії оцінки ураження, що становлять від 1 до 5 і відображають ймовірність клінічної значущості РПЗ. Таким чином, PI-RADS-1 передбачає дуже низьку ймовірність клінічно значущого раку, тоді як PI-RADS-5 — дуже високу ймовірність, а PI-RADS-3 — відповідно, проміжну (а в клінічній практиці — невизначену) ймовірність. У багатоцентровому проспективному дослідженні [38] було порівняно діагностичну інформативність результатів дослідження мпМРТ із даними трансректальної ультразвукової керованої біопсії (TRUS) у 576 пацієнтів із підвищеним ризиком виникнення РПЗ. За результатами отриманих даних мпМРТ була більш чутливою, ніж керована біопсія TRUS (93 % для мпМРТ, 48 % для TRUS, $P < 0,0001$), але менш специфічною (41 % для мпМРТ, 95 % для TRUS, $P < 0,0001$).

Діагностичну роль МРТ із метою виявлення клінічно значущої групи РПЗ було визначено у великому метааналізі, що складався з 48 досліджень та включав 9613 пацієнтів [39]. Середнє негативне прогностичне значення мпМРТ для виявлення клінічно значущої групи РПЗ становило 88,1 %, хоча результати значно варіювали через гетерогенність у дизайні дослідження [40]. Хибнонегативні мпМРТ-знахідки зазвичай пов'язані з меншим розміром пухлини, мультифокальністю, наявністю постзапальних змін, що спотворюють нормальну зоняльну анатомію та розташування пухлини в перехідному періоді [41]. У цьому полягає потенційне додаткове значення ПЕТ/МРТ, що забезпечує покращення швидкості виявлення РПЗ, що зазвичай не визначається шляхом здійснення мпМРТ (рис. 2) [24]. У ретроспективному дослідженні [35] 32 пацієнтів із підтвердженою біопсією РПЗ автори розглядали особливості регіону порівняння чутливості та специфічності ПСМА-11 ПЕТ/МРТ із мпМРТ. ПСМА-11 ПЕТ/МРТ показала більш високу чутливість, ніж ізольована мпМРТ (74 проти 50 %; $P < 0,001$), тоді як обидва методи дослідження були однаково специфічними.

Важливим є діагностичне значення мпМРТ в оцінці наявності екстрапростатичного пухлинного поширення, що ефективно можна оцінити на T2-зваженому зображенні у вигляді ділянки широкого контакту пухлини з передміхуровою капсулою, облітерації ректопростатичного кута та асиметрії нервово-судинного пучка. Ознаками інвазії сім'яних міхурців є низький сигнал на T2-зваженому зображенні в сім'яних міхурцях, втрата нормальної каналцевої архітектури

везикул сім'яних міхурців [42]. Систематичний аналіз робіт інших науковців [43] показав помірну чутливість, але дуже високу специфічність та негативне прогностичне значення мпМРТ при прогнозуванні екстрапростатичного розширення та інвазії сім'яних міхурців.

Незважаючи на те, що МРТ є основною модальністю діагностичної візуалізації оцінки екстрапростатичного поширення, нещодавно виник інтерес до використання комбінованого дослідження ПСМА ПЕТ/МРТ для оцінки екстрапростатичного поширення [44].

Частота виявлення метастазів у регіональні лімфовузли при первинній діагностиці локалізованих форм РПЗ залежить зазвичай від рівня ризику. Пацієнти з дуже низьким та низьким рівнем ризику (наприклад, ступінь за шкалою Глісона дорівнює 6, ПСА — 10 нг/мл, стадія T1–T2a) мають надзвичайно низьку ймовірність метастазування в регіональні ЛВ [45]. Точна оцінка стану залучення в пухлинний процес регіональних ЛВ допомагає при прийнятті терапевтичних рішень, прогнозуванні ризику рецидиву й оцінці прогнозу хворих на РПЗ.

Існує великий інтерес до застосування передопераційної ідентифікації пухлинного процесу на основі оцінки метастазів у ЛВ із метою оптимізації планування хірургічного та ад'ювантного або неoad'ювантного лікування. На сучасному етапі в клінічній урологічній практиці зазвичай орієнтуються на валідовані клінічні номограми в контексті прийняття правильного рішення щодо видалення тазових ЛВ, при цьому розрахунковий оціночний ризик більше 5 % вважається показанням для проведення розширеної дисекції тазового ЛВ. [46, 47]. Незважаючи на те, що дисекція тазових ЛВ є золотим стандартом для верифікації залучення їх у пухлинний процес, це інвазивний, трудомісткий підхід, який багато в чому залежить від хірургічної майстерності та шаблонів. Роль методів променевої візуалізації для виявлення метастазів у регіональні ЛВ є суперечливою та знаходиться в стадії розвитку [6]. У метааналізі, що включав 24 дослідження [48], виявлено такі значення показників чутливості та специфічності в контексті виявлення злоякісних ЛВ у пацієнтів із РПЗ: 42 та 82 % відповідно — для КТ та 39 та 82 % відповідно — для МРТ. За даними іншого метааналізу, що включав 24 дослідження, у 2928 пацієнтів, хворих на РПЗ, здійснювали оцінку злоякісних ЛВ шляхом виконання мпМРТ [49]. Чутливість методики дорівнювала 56 %, специфічність — 94 %. Слід зазначити, що зараз жодна модальність діагностичної візуалізації не мала оптимальних показників діагностичної інформативності при оцінці виявлення метастатичних ЛВ у пацієнтів із РПЗ. Дослідження із застосуванням ПЕТ-маркерів 18F-холіну, 11C-холіну та 18F-флуцикловіну в контексті виявлення злоякісних ЛВ мали високі показники специфічності, але низькі — чутливості (від 40 до 50 %) [49–51].

У проспективному дослідженні, що нараховувало 122 пацієнтів [52], науковцями було оцінено показ-

ники діагностичної інформативності ^{68}Ga -ПСМА-11 ПЕТ/МРТ для передопераційних груп хворих на РПЗ. Було виявлено високі параметри чутливості, специфічності та точності залучення метастазів у регіональні ЛВ хворих на РПЗ (68,8, 100 та 93 % відповідно). Той факт, що всі отримані зображення метастатичних ЛВ були розміром менше ніж 4 мм, вказував на обмежену чутливість для метастазів дуже малого розміру. Ці висновки було узгоджено з висновками інших авторів [53, 54], які наголошують на високій ефективності застосування ПСМА ПЕТ/КТ при виявленні злоякісних ЛВ невеликих розмірів, які не відповідають звичайним морфологічним критеріям.

Діагностична візуалізація віддалених метастазів у хворих на РПЗ

Найбільш поширеною локалізацією віддалених метастазів у хворих на РПЗ є кістки скелета, але поширеність їх мінлива і залежить від категорії ризику. Наприклад, у пацієнтів із нещодавно діагностованими формами РПЗ, що виявлені за допомогою передопераційного стадіювання шляхом виконання мпМРТ, поширеність кісткових метастазів становила лише 1,5 % [18].

Хоча деякі автори рекомендують для виявлення скелетних метастазів застосування остеосцинтиграфії та КТ, дані методики, незважаючи на високі показники чутливості, мають низькі показники рівня ПСА (менше ніж 20 нг/мл) та низький показник специфічності. У зв'язку з цим вдосконалюються новітні методи діагностичної візуалізації РПЗ. Слід зазначити, що остеосцинтиграфія ефективно застосовується з метою оцінки терапевтичної відповіді на лікування і є незалежним прогностичним маркером виживання в пацієнтів із метастазами РПЗ [55].

Важливу роль для візуалізації при запущених стадіях РПЗ відіграє виявлення пацієнтів із несприятливими ознаками, а саме метастазами в кістки поза осьовим скелетом, вісцеральними метастазами. Цим пацієнтам з несприятливими прогностичними умовами зазвичай рекомендоване призначення прицільної променевої терапії та хіміотерапії [56].

У ретроспективному дослідженні, що включало 126 пацієнтів [57], порівнювались показники діагностичної інформативності ^{68}Ga -ПСМА ПЕТ та остеосцинтиграфії з $^{99\text{mTc}}$ -метилдифосфонатом із метою виявлення кісткових метастазів у змішаній когорті пацієнтів із РПЗ у ранній стадії захворювання, рецидивуючим пухлинним процесом та прогресуючим РПЗ. Чутливість та специфічність даних методів дослідження становила 98,7–100 та 88,2–100 % відповідно — для методу ^{68}Ga -ПСМА ПЕТ, 86,7–89,3 та 60,8–96,1 відповідно — для остеосцинтиграфії.

Ці висновки підкреслюють, що в пацієнтів із РПЗ у діагностичному пошуку метастатичного процесу надають перевагу методам КТ, МРТ та остеосцинтиграфії. Незважаючи на те, що метод ^{68}Ga -ПСМА ПЕТ у контексті діагностики метастатичного процесу РПЗ показав більш високу діагностичну інформативність, його

прогностична цінність у хворих на РПЗ ще до кінця не вивчена.

Діагностична візуалізація відіграє ключову роль у оцінці рецидиву захворювання за допомогою надання інформації стосовно наявності, обсягу та поширення пухлинного процесу, що має глибокі наслідки для управління терапевтичним процесом та прийняття клінічних рішень [58, 59]. Мультипараметрична магнітно-резонансна томографія — це найбільш широко вивчений метод візуалізації для виявлення місцевого рецидиву після проведення системної терапії. Найбільш поширеним місцевим рецидивом РПЗ після радикальної простатектомії є неовезикоуретральний анастомоз [60]. За даними мпМРТ локальний рецидив зазвичай являє собою вузловату м'якотканинну масу проміжної інтенсивності сигналу із супутнім дифузійним обмеженням і швидким раннім посиленням на динамічному T2-зваженому контрастному зображенні. В умовах променевої терапії дифузійно-зважена МРТ та динамічні зображення з підсиленням контрастом дозволяють точно виявити локальний рецидив пухлинного процесу в передміхуровій залозі [61, 62].

У проведеному метааналізі діагностичної інформативності методу мпМРТ [63] у контексті виявлення локальних рецидивів РПЗ після радикальної простатектомії показники чутливості та специфічності дорівнювали 82 та 87 % відповідно. Ці висновки підтверджено іншим метааналізом, що включав 718 пацієнтів [64], яким було здійснено мпМРТ для виявлення локального рецидиву після радикальної простатектомії з об'єднаним розрахуванням параметрів діагностичної інформативності. Значення показників чутливості та специфічності даного дослідження дорівнювали 84 та 85 % відповідно. Слід зазначити, що існують чіткі клінічні сценарії діагностики локального рецидиву РПЗ, при якому метод ПСМА ПЕТ/МРТ може підвищувати ефективність виявлення МР-окультного ураження, наприклад після брахітерапії. Ще один сценарій застосування методу ПСМА ПЕТ/МРТ використовується з метою діагностичної оцінки локальних рецидивів після фокальної абляційної терапії (наприклад, після високоінтенсивної спрямованої ультразвукової терапії або кріоабляції) (рис. 3) [65]. Обмеженням застосування на сучасному етапі найбільш широко використаного ПЕТ-трейсера ^{68}Ga -ПСМА-11 є його виділення із сечею та висока радіоактивність у сечовому міхурі [2]. Активне впровадження в діагностичну практику нових діагностичних трейсерів, таких як нещодавно представлений ^{18}F -ПСМА-1007, який виводиться з організму переважно гепатобіліарним шляхом, може суттєво покращити виявлення й оцінку локорегіональних рецидивів РПЗ та регіонарних ЛВ малого таза навколо сечоводу.

Незважаючи на те, що ^{18}F -флуорометилхолін, ^{11}C -холін та ^{18}F -флуцикловін ПЕТ/КТ використовуються в пацієнтів із РПЗ за умов рецидивуючого підвищення рівнів ПСА, дані трейсери мають обмежену ефективність при низьких рівнях ПСА. Однак останні літературні дані свідчать про те, що зображення з ори-

ентованими на ПСМА радіолігандами є чутливими для виявлення злоякісних пухлин РПЗ навіть при низьких рівнях ПСА [66].

У нещодавньому метааналізі, що базувався на 43 дослідженнях 5113 пацієнтів [67], було проаналізовано діагностичну працездатність радіотрейсерів, що орієнтовані на ПСМА з метою виявлення РПЗ, стратифікованого рівнем ПСА. Коефіцієнт об'єднаного виявлення РПЗ при аналізі стратифікованої підгрупи становив 70,2 % для всієї когорти, для рівня ПСА, меншого за 0,5 нг/мл, дорівнював 44,9 %, для рівня ПСА, меншого за 2 нг/мл, коефіцієнт становив 93,9 %. Слід зазначити, що за результатами аналізу 5–10 % пацієнтів із РПЗ виявились ПСМА-негативними [68]. Автори дійшли висновку, що ПСМА-радіотрейсери, ймовірно, ефективні для виявлення пухлинного процесу при низьких рівнях ПСА, але спостерігалась значна неоднорідність досліджень через різницю в критеріях, що застосовувались, методології, типах радіотрейсерів, еталонних стандартах.

У багатоцентровому дослідженні [69], що включало 213 хворих на РПЗ (середній рівень ПСА — 1,0 нг/мл, діапазон — 0,2–93,5 нг/мл), оцінювали вплив 18F-флуцикловіну на клінічне управління ПЕТ/КТ-дослідженням (у 59 % пацієнтів клінічне управління було змінено). Швидкість виявлення патологічного вогнища порівнювалась із результатами інших методів діагностичної візуалізації (остеосцинтиграфія, КТ та МРТ). Загальний показник виявлення пацієнтів із РПЗ за допомогою ПЕТ/КТ із 18F-флуцикловіном становив 57 % при позитивній кореляції з рівнями ПСА (50 % при рівні ПСА 0,5–1,0 нг/мл, 31 % — при рівні ПСА 0,5 нг/мл).

У ретроспективному дослідженні [70] було порівняно коефіцієнт діагностичного виявлення метастазів у регіональні ЛВ за допомогою методу ПЕТ/КТ із 18F-холіном та ПЕТ/КТ із 68Ga-ПСМА із використанням гістопатології з виділеного ЛВ таза, що був використаний як еталонний стандарт. Науковцями було досліджено коефіцієнт швидкості виявлення регіональних метастазів за допомогою ПЕТ-візуалізації у співвідношенні з величиною регіонального ЛВ. Метод 68Ga-ПСМА ПЕТ/КТ мав кращі показники діагностичної ефективності, ніж ПЕТ/КТ із 18F-холіном при виявленні метастазів у ЛВ меншого розміру. При застосуванні методу 68Ga-ПСМА ПЕТ/КТ коефіцієнт швидкості виявлення регіональних ЛВ розміром 7,4 і 4,9 мм (довгий і короткий діаметр) дорівнював 90 %; при використанні ПЕТ/КТ із 18F-холіном коефіцієнт швидкості виявлення регіональних ЛВ розміром 11,2 та 6,3 мм також становив 90 %. Таким чином, за результатами аналізу метод 68Ga-ПСМА ПЕТ/КТ показав більш високу чутливість при діагностиці метастазів РПЗ у регіональні ЛВ меншого розміру [66] (рис. 3).

В іншому проспективному дослідженні [71], що включало 635 чоловіків, хворих на РПЗ, було використано складений еталонний стандарт та незалежний маскований багатопрочитаний аналіз. У результаті були встановлені не тільки високі показники виявлен-

ня та позитивне прогнозне значення (84–92 %, залежно від еталонного стандарту), але і високе значення локалізації рецидивуючої пухлини, навіть при низьких рівнях ПСА (коефіцієнт швидкості виявлення пухлинного процесу дорівнював 84 % при значенні ПСА 2 нг/мл).

Незважаючи на широке впровадження та клінічну привабливість радіотрейсерів, орієнтованих на ПСМА, їх показники діагностичної інформативності та потенціал комбінованого діагностичного та терапевтичного застосування знаходяться на стадії вивчення, ще немає опублікованих вірогідних результатів проспективних випробувань та порівняльної характеристики показників аналізу ПСМА-трейсерів з іншими радіологічними маркерами [72, 73].

Перспективний напрямок ядерної медицини: тераностика

Крім діагностичних можливостей, ПСМА-маркери знаходять ефективне застосування в терапевтичній клінічній практиці [74]. Обґрунтування тераностики полягає в тому, щоб «бачити, що ви лікуєте», поєднуючи діагностичні маркери з терапевтичними радіолігандами. 177Lu-ПСМА-617 і 177Lu-ПСМА I&T — це маломолекулярні інгібітори ПСМА, які можна використовувати з терапевтичною метою [8]. Застосування радіолігандної терапії 177Lu-ПСМА ще не затверджене Управлінням з харчових продуктів і лікарських засобів та Європейським агентством лікарських засобів, але за даними клінічних випробувань було показано, що дане лікування має сприятливі профілі безпеки та токсичності [75, 76]. Крім того, результати проспективних випробувань показали високий коефіцієнт терапевтичної відповіді на ПСМА-радіолігандну терапію в пацієнтів із РПЗ, що мали прогресування хвороби після звичайних методів лікування [77–81].

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

Список літератури

1. Yadav S.S., Stockert J.A., Hackert V. et al. Intratumor heterogeneity in prostate cancer. *Urol Oncol.* 2018. 36. P. 349-360. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.05.008.
2. Freitag M.T., Radtke J.P., Afshar-Oromieh A. et al. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in 68Ga-PSMA-11-PET of PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. 44. P. 776-787. DOI: 10.1007/s00259-016-3594-z. Epub 2016 Dec 17.
3. 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. 23. P. 351-358 (in Ukraine).
4. Park S.Y., Zacharias C., Harrison C. et al. Gallium 68 PSMA-11 PET/MR imaging in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer. *Radiology.* 2018. 288. P. 495-505. DOI: 10.1148/radiol.2018172232. Epub 2018 May 22.

5. Kasivisvanathan V., Rannikko A.S., Borghi M. et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N. Engl. J. Med.* 2018. 378. P. 1767-1777. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993.
6. Torabi M., Aquino S.L., Harisinghani M.G. Current concepts in lymph node imaging. *J. Nucl. Med.* 2004. 45. P. 1509-1518.
7. Armstrong A.J., Anand A., Edenbrandt L. et al. Phase 3 assessment of the automated bone scan index as a prognostic imaging biomarker of overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018. 4. P. 944-951. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1093.
8. Von Eyben F.E., Roviello G., Kiljunen T. et al. Third-line treatment and ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. 45. P. 496-508. DOI: 10.1007/s00259-017-3895-x. Epub 2017 Dec 16.
9. Fantì S., Minozzi S., Antoch G. et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2018. Vol. 19. P. 696-708. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30604-1.
10. Metser U., Chua S.S., Ho B. et al. The contribution of multiparametric pelvic & whole body MR to interpretation of ¹⁸F-fluoromethylcholine or ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in patients with biochemical failure following radical prostatectomy. *J. Nucl. Med.* March 22, 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.2967/jnumed.118.225185. Epub 2019 Mar 22.
11. Padhani A.R., Lecouvet F.E., Tunariu N. et al. Metastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer. *Eur. Urol.* 2017. 71. P. 81-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.033. Epub 2016 Jun 14.
12. Zacho H.D., Nielsen J.B., Afshar-Oromieh A. et al. Prospective comparison of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT, ¹⁸F-sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. 45. P. 1884-1897. DOI: 10.1007/s00259-018-4058-4. Epub 2018 Jun 6.
13. Padhani A.R., Lecouvet F.E., Tunariu N. et al. Rationale for modernising imaging in advanced prostate cancer. *Eur. Urol. Focus.* 2017. 3. P. 223-239. DOI: 10.1016/j.euf.2016.06.018. Epub 2016 Jul 15.
14. Donohoe K.J., Cohen E.J., Giammarile F. et al. Appropriate use criteria for bone scintigraphy in prostate and breast cancer: summary and excerpts. *J. Nucl. Med.* 2017. 58(4). P. 14-17.
15. Wibmer A.G., Burger I.A., Sala E. et al. Molecular imaging of prostate cancer. *Radiographics.* 2016. 36. P. 142-159. DOI: 10.1148/rg.2016150059. Epub 2015 Nov 20.
16. Jadvar H. Is there use for FDG-PET in prostate cancer? *Semin. Nucl. Med.* 2016. 46. P. 502-506. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.004. Epub 2016 Sep 3.
17. Shen G., Liu J., Hao Z. et al. Is ¹⁸F-FDG PET/CT a useful tool in prostate cancer? [abstract]. *J. Nucl. Med.* 2017. 58(suppl. 1). P. 1077.
18. Vargas H.A., Wassberg C., Fox J.J. et al. Bone metastases in castration-resistant prostate cancer: associations between morphologic CT patterns, glycolytic activity, and androgen receptor expression on PET and overall survival. *Radiology.* 2014. 271. P. 220-229. DOI: 10.1148/radiol.13130625. Epub 2013 Nov 18.
19. Segall G., Delbeke D., Stabin M.G. et al. SNM practice guideline for sodium ¹⁸F-fluoride PET/CT bone scans 1.0. *J. Nucl. Med.* 2010. 51. P. 1813-1820. DOI: 10.2967/jnumed.110.082263.
20. Löfgren J., Mortensen J., Rasmussen S.H. et al. A prospective study comparing ^{99m}Tc-hydroxyethylene-diphosphonate planar bone scintigraphy and whole-body SPECT/CT with ¹⁸F-fluoride PET/CT and ¹⁸F-fluoride PET/MRI for diagnosing bone metastases. *J. Nucl. Med.* 2017. 58. P. 1778-1785. DOI: 10.2967/jnumed.116.189183. Epub 2017 Aug 10.
21. Schwarzenböck S., Souvatzoglou M., Krause B.J. Choline PET and PET/CT in primary diagnosis and staging of prostate cancer. *Theranostics.* 2012. 2. P. 318-330. DOI: 10.7150/thno.4008. Epub 2012 Mar 15.
22. Hodolic M. Role of ¹⁸F-choline PET/CT in evaluation of patients with prostate carcinoma. *Radiol. Oncol.* 2011. 45. P. 17-21. DOI: 10.2478/v10019-010-0050-8.
23. Calais J., Ceci F., Nguyen K. et al. Prospective head-to-head comparison of ¹⁸F-fluciclovine and ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT for localization of prostate cancer bio-chemical recurrence after primary prostatectomy [abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2019. 37(suppl.). P. 15. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7.
24. Burger I.A., Müller J., Donati O.F. et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR detects local recurrence occult on mpMRI in prostate cancer patients after HIFU. *J. Nucl. Med.* 2019. 60. P. 1118-1123. DOI: 10.2967/jnumed.118.221564. Epub 2019 Jan 25.
25. Schuster D.M., Savir-Baruch B., Nieh P.T. et al. Detection of recurrent prostate carcinoma with anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT and ¹¹¹In-capromab pendetide SPECT/CT. *Radiology.* 2011. 259. P. 852-861. DOI: 10.1148/radiol.11102023. Epub 2011 Apr 14.
26. Bostwick D.G., Pacelli A., Blute M. et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer.* 1998. 82. P. 2256-2261. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-cncr22>3.0.co;2-s.
27. Oh S.W., Cheon G.J.. Prostate-specific membrane antigen PET imaging in prostate cancer: opportunities and challenges. *Korean J. Radiol.* 2018. 19. P. 819-831. DOI: 10.3348/kjr.2018.19.5.819. Epub 2018 Aug 6.
28. Chang S.S., O'Keefe D.S., Bacich D.J. et al. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clin. Cancer Res.* 1999. 5. P. 2674-2681.
29. Kesler M., Levine C., Hershkovitz D. et al. ⁶⁸Ga-PSMA is a novel PET-CT tracer for imaging of hepatocellular carcinoma: a prospective pilot study. *J. Nucl. Med.* July 12, 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.2967/jnumed.118.214833. [Epub ahead of print].
30. Giesel F.L., Knorr K., Spohn F. et al. Detection efficacy of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J. Nucl. Med.* 2019. 60. P. 362-368. DOI: 10.2967/jnumed.118.212233. Epub 2018 Jul 24.
31. Rathkopf D., Scher H.I. Androgen receptor antagonists in castration-resistant prostate cancer. *Cancer J.* 2013. 19. P. 43-49. DOI: 10.1097/PP0.0b013e318282635a.
32. Larson S.M., Morris M., Gunther I. et al. Tumor localization of ^{16b}-¹⁸F-fluoro-5 α -dihydrotestosterone versus ¹⁸F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2004. 45. P. 366-373.

33. Vargas H.A., Kramer G.M., Scott A.M. et al. Reproducibility and repeatability of semiquantitative 18F-fluorodihydrotestosterone uptake metrics in castration-resistant prostate cancer metastases: a prospective multicenter study. *J. Nucl. Med.* 2018. 59. P. 1516-1523. DOI: 10.2967/jnumed.117.206490. Epub 2018 Apr 6.
34. Eiber M., Weirich G., Holzapfel K. et al. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer. *Eur. Urol.* 2016. 70. P. 829-836. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.053. Epub 2016 Jan 18.
35. Hicks R.M., Simko J.P., Westphalen A.C. et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET/MRI compared with multiparametric MRI in the detection of prostate cancer. *Radiology.* 2018. 289. P. 730-737. DOI: 10.1148/radiol.2018180788. Epub 2018 Sep 18.
36. Turkbey B., Mani H., Shah V. et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J. Urol.* 2011. 186. P. 1818-1824. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.013. Epub 2011 Sep 25.
37. Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L. et al. PI-RADS prostate imaging: reporting and data system-2015, version 2. *Eur. Urol.* 2016. 69. P. 16-40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052. Epub 2015 Oct 1.
38. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C. et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017. 389. P. 815-822. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1. Epub 2017 Jan 20.
39. Moldovan P.C., Van den Broeck T., Sylvester R. et al. What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur. Urol.* 2017. 72. P. 250-266. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.026. Epub 2017 Mar 21.
40. Mohammadian Bajgirani A., Afshari Mirak S., Shakeri S. et al. Characteristics of missed prostate cancer lesions on 3T multiparametric-MRI in 518 patients: based on PI-RADSV2 and using whole-mount histopathology reference. *Abdom. Radiol. (NY).* 2019. 44. P. 1052-1061. DOI: 10.1007/s00261-018-1823-6.
41. Borofsky S., George A.K., Gaur S. et al. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology.* 2018. 286. P. 186-195. DOI: 10.1148/radiol.2017152877. Epub 2017 Oct 20.
42. Sala E., Akin O., Moskowitz C.S. et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology.* 2006. 238. P. 929-937. DOI: 10.1148/radiol.2383050657.
43. de Rooij M., Hamoen E.H., Witjes J.A. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic metaanalysis. *Eur. Urol.* 2016. 70. P. 233-245. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.029. Epub 2015 Jul 26.
44. Mühlematter U.J., Becker K.S.A., Müller J. et al. Detection of extracapsular extension in high risk prostate cancer patients: multiparametric MRI vs. 68Ga-PSMA-11 PET/MRI. Paper presented at: 2019 European Congress of Radiology; February 28, 2019; Vienna, Austria.
45. Ross H.M., Kryvenko O.N., Cowan J.E. et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) #6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am. J. Surg. Pathol.* 2012. 36. P. 1346-1352. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182556dcd.
46. Briganti A., Larcher A., Abdollah F. et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur. Urol.* 2012. 61. P. 480-487. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.044. Epub 2011 Nov 7.
47. Eggener S.E., Scardino P.T., Walsh P.C. et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J. Urol.* 2011. 185. P. 869-875. DOI: 10.1016/j.juro.2010.10.057. Epub 2011 Jan 15.
48. Hövels A.M., Heesakkers R.A.M., Adang E.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin. Radiol.* 2008. 63. P. 387-395. DOI: 10.1016/j.crad.2007.05.022. Epub 2008 Feb 4.
49. Evangelista L., Guttilla A., Zattoni F. et al. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 2013. 63. P. 1040-1048. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.039. Epub 2012 Sep 25.
50. Hofman M.S., Murphy D.G., Williams S.G. et al. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int.* 2018. 122. P. 783-793. DOI: 10.1111/bju.14374. Epub 2018 Jun 3.
51. Selnæs K.M., Kruger-Stokke B., Elschot M. et al. 18F-fluciclovine PET/MRI for preoperative lymph node staging in high-risk prostate cancer patients. *Eur. Radiol.* 2018. 28. P. 3151-3159. DOI: 10.1007/s00330-017-5213-1. Epub 2018 Jan 2.
52. Grubmüller B., Baltzer P., Hartenbach S. et al. PSMA ligand PET/MRI for primary prostate cancer: staging performance and clinical impact. *Clin. Cancer Res.* 2018. 24. P. 6300-6307. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0768. Epub 2018 Aug 23.
53. Giesel F.L., Fiedler H., Stefanova M. et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[68Ga(HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015. 42. P. 1794-1800. DOI: 10.1007/s00259-015-3106-6. Epub 2015 Jul 11.
54. Maurer T., Gschwend J.E., Rauscher I. et al. Diagnostic efficacy of 68 gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J. Urol.* 2016. 195. P. 1436-1443. DOI: 10.1007/s00259-015-3106-6. Epub 2015 Jul 11.
55. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J. Clin. Oncol.* 2016. 34. P. 1402-1418. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702. Epub 2016 Feb 22.
56. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015. 373. P. 737-746. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
57. Pyka T., Okamoto S., Dahlbender M. et al. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016. 43. P. 2114-2121. DOI: 10.1007/s00259-016-3435-0.
58. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local

- treatment with curative intent. *Eur. Urol.* 2017. 71. P. 618-629. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. Epub 2016 Aug 25.
59. Briganti A., Karnes R.J., Joniau S. et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2014. 66. P. 479-486. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.045. Epub 2013 Dec 12.
60. Oppenheimer D.C., Weinberg E.P., Hollenberg G.M. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging of recurrent prostate cancer. *J. Clin. Imaging. Sci.* 2016. 6. P. 18. DOI: 10.4103/2156-7514.181494. eCollection 2016.
61. Akin O., Gultekin D.H., Vargas H.A. et al. Incremental value of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MRI in the detection of locally recurrent prostate cancer after radiation treatment: preliminary results. *Eur. Radiol.* 2011. 21. P. 1970-1978. DOI: 10.1007/s00330-011-2130-6.
62. Donati O.F., Jung S.I., Vargas H.A. et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology.* 2013. 268. P. 440-450. DOI: 10.1148/radiol.13122149. Epub 2013 Mar 12.
63. Wu L.M., Xu J.R., Gu H.Y. et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2013. 25. P. 252-264.
64. Sandgren K., Westerlinck P., Jonsson J.H. et al. Imaging for the detection of locoregional recurrences in biochemical progression after radical prostatectomy: a systematic review. *Eur. Urol. Focus.* November 11, 2017 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.001. Epub 2017 Nov 11.
65. Barchetti F., Stagnitti A., Megna V. et al. Unenhanced whole-body MRI versus PET-CT for the detection of prostate cancer metastases after primary treatment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. 20. P. 3770-3776.
66. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A. et al. Comparison of PET imaging with a⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. 41. P. 11-20.
67. Tan N., Bavadian N., Calais J. et al. Imaging of prostate specific membrane antigen targeted radiotracers for the detection of prostate cancer biochemical recurrence after definitive therapy: a systematic review and meta-analysis. *J. Urol.* 2019. 202. P. 231-240. DOI: 10.1097/JU.000000000000198. Epub 2019 Jul 8.
68. Bravaccini S., Puccetti M., Bocchini M. et al. PSMA expression: a potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis. *Sci. Rep.* 2018. 8. P. 4254. DOI: 10.1038/s41598-018-22594-1.
69. Andriole G.L., Kostakoglu L., Chau A. et al. The impact of positron emission tomography with 18F-fluciclovine on the treatment of biochemical recurrence of prostate cancer: results from the LOCATE trial. *J. Urol.* 2019. 201. P. 322-331. DOI: 10.1016/j.juro.2018.08.050.
70. Jilg C.A., Drendel V., Rischke H.C. et al. Detection rate of 18F-choline PET/CT and 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT for prostate cancer lymph node metastases with direct link from PET to histopathology: dependence on the size of tumor deposits in lymph nodes. *J. Nucl. Med.* 2019. 60. P. 971-977. DOI: 10.2967/jnumed.118.220541. Epub 2019 Jan 25.
71. Fendler W.P., Calais J., Eiber M. et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019. 5. P. 856-863. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0096.
72. Fox J.J., Gavane S.C., Blanc-Autran E. et al. Positron emission tomography/computed tomography — based assessments of androgen receptor expression and glycolytic activity as a prognostic biomarker for metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol.* 2018. 4. P. 217-224. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3588.
73. Pandit-Taskar N., Veach D.R., Fox J.J. et al. Evaluation of castration-resistant prostate cancer with androgen receptor — axis imaging. *J. Nucl. Med.* 2016. 57(suppl). P. 73-78. DOI: 10.2967/jnumed.115.170134.
74. Fendler W.P., Rahbar K., Herrmann K. et al. 177Lu-PSMA radioligand therapy for prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2017. 58. P. 1196-1200. DOI: 10.2967/jnumed.117.191023. Epub 2017 Jun 29.
75. Ghafoor S., Burger I.A., Vargas A.H. Multimodality Imaging of Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 2019. 60(10). P. 1350-1358. DOI: 10.2967/jnumed.119.228320. Epub 2019 Sep 3.
76. Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C. et al. German multicenter study investigating 177 Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J. Nucl. Med.* 2017. 58. P. 85-90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194. Epub 2016 Oct 20.
77. Hofman M.S., Violet J., Hicks R.J. et al. [177Lu]-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. 19. P. 825-833. DOI: 10.1016/S1473-2045(18)30198-0. Epub 2018 May 8.
78. Ceder Y., Bjartell A., Culig Z. et al. The molecular evolution of castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol. Focus.* 2016. 2. P. 506-513. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.012. Epub 2016 Dec 9.
79. Heikötter B., Steinestel K., Trautmann M. et al. Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid. *Oncotarget.* 2018. 9. P. 9867-9874.
80. Pezaro C., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2014. 65. P. 270-273. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055. Epub 2013 Nov 22.
81. Король П.О., Ткаченко М.М. Сучасні напрямки радіонуклідної діагностики і терапії хворих на рак передміхурової залози. Лучевая диагностика. Лучевая терапия. 2018. 3. С. 59-70. (in Ukraine).

Отримано/Received 02.01.2020

Рецензовано/Revised 10.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 13.01.2020 ■

Information about authors

P. Korol, MD, PhD, Associate Professor at the Department of radiology, Bogomolets National Medical University, Head of the Radionuclear diagnostics laboratory, Kyiv City Clinical Hospital 12, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0231-0021>

M. Tkachenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of radiology and radiation medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1199-6934>

O. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nuclear medicine, radiation oncology and radiation safety, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9987-1014>

Король П.А.^{1,2}, Ткаченко М.Н.³, Щербина О.В.²

¹Киевская городская клиническая больница № 12, г. Киев, Украина

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

³Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Мультимодальная визуализация рака предстательной железы

Резюме. В обзоре литературы рассмотрены ключевые вопросы клинического применения методов мультимодальной визуализации рака предстательной железы (РПЖ). Мировое научное сообщество на современном этапе прикладывает интенсивные усилия для разработки инструментов стратификации риска, помогающих в принятии клинических решений и оптимизации диагностического ведения пациентов с РПЖ. Мультимодальная визуализация играет ключевую роль в управлении пациентами с РПЖ благодаря ее неинвазивному подходу

к оценке наличия и масштабов первичного опухолевого процесса, метастатического распространения. Активно внедряется в клиническую практику перспективное направление ядерной медицины — тераностика. Основным принцип тераностики заключается в том, чтобы «видеть, что вы лечите», сочетая диагностические маркеры с терапевтическими радиолигандами.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; позитронно-эмиссионная томография; радиофармпрепарат; рак предстательной железы; обзор

P.O. Korol^{1,2}, M.M. Tkachenko³, O.V. Shcherbina²

¹Kyiv City Clinical Hospital 12, Kyiv, Ukraine

²Shupyk Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Multimodal imaging of prostate cancer

Abstract. The literature review presents key issues of the clinical application of multimodal imaging methods in prostate cancer. The world scientific community at the present stage exerts intensive efforts to develop risk stratification tools to help making clinical decisions and optimizing the care of patients with prostate cancer. Multimodal imaging plays a key role in the management of prostate cancer patients for its non-invasive approach to assessing the pre-

sence and extent of the primary tumor process, metastatic spread. A promising area of nuclear medicine, theranostics, is being actively introduced into clinical practice. The basic principle of theranostics is to “see that you are treating” by combining diagnostic markers with therapeutic radioligands.

Keywords: magnetic resonance imaging; positron emission tomography; radiopharmaceutical; prostate cancer; review

Таран О.І.

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

Вірусний гепатит С у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і на замісній нирковій терапії: діагностика й лікування

Резюме. Усіх пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) необхідно обстежувати на інфікування вірусним гепатитом С (ВГС), оскільки поширеність інфекції, викликаной ВГС, навіть у тих, хто не отримує діалізу терапію, вище, ніж у загальній популяції. Встановлено, що інфікованість ВГС збільшує ризик розвитку ХХН та сприяє прогресуванню ХХН. Особливо часто зараження інфекцією відбувається у відділеннях замісної ниркової терапії, а протиепідемічні заходи щодо профілактики зараження недостатньо розроблені. Лікуванню протівірусними препаратами підлягають як пацієнти з ХХН, асоційованою з ВГС, так і пацієнти з ХХН і ВГС усіх стадій.

Ключові слова: вірусні гепатити В і С; хронічна хвороба нирок; лікування вірусного гепатиту С; замісна ниркова терапія; гемодіаліз; перитонеальний діаліз; протівірусні препарати

Вступ

Останніми роками в усьому світі спостерігається зростання поширеності вірусних гепатитів. За даними епідеміологічних досліджень, у світі нараховується близько 400 млн хворих на хронічний гепатит В (ХГВ) та понад 200 млн хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Інфікованих людей ХГС у світі нараховується близько 500 млн [1]. Ураження нирок та змішана криоглобулінемія є найчастішими видами позапечінкових проявів вірусних гепатитів. Гломерулонефрит (ГН), асоційований з вірусним гепатитом С (ВГС), часто виникає у разі ВГС-асоційованої змішаної криоглобулінемії — системному васкуліті, при якому уражуються судини переважно дрібного калібру. За даними дослідження «випадок — контроль», хронічна ВГС-інфекція також є значущою причиною розвитку тубулоінтерстиціального нефриту [2]. Між ВГС-інфекцією та ХХН існує складний взаємозв'язок. Як ВГС-інфекція, так і ХХН значно поширені в популяції і взаємообтяжують одна одну.

У той же час залишається низька поінформованість пацієнтів щодо наявності у них ХХН. Про незадовільну діагностику ступеня зниження ниркової функції на початковій стадії ураження паренхіми нирок свідчить і

факт непропорційного збільшення в усьому світі числа хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, які потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), порівняно з незмінною загальною кількістю нефрологічних хворих [3].

Вже відзначено збільшення захворюваності на ХХН у дорослій популяції залежно від наявності анти-ВГС. Зважаючи на цю інформацію, пацієнтів, інфікованих ВГС, необхідно розглядати як осіб із підвищеним ризиком розвитку ХХН незалежно від традиційних факторів ризику розвитку хвороби нирок (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, старіння, ожиріння). Коінфекція ВГС розглядається як фактор ризику розвитку ХХН у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Гломерулярні захворювання, асоційовані з ВГС, описані як за наявності, так і відсутності хвороби печінки, однак у всіх пацієнтів з ВГС-асоційованим ГН в сироватці виявляється РНК ВГС [4]. Чому ураження нирок розвивається лише у незначній частині пацієнтів з ВГС-інфекцією, досі невідомо. Найбільш частим морфологічним типом ВГС-асоційованого ГН є мембранозно-проліферативний ГН при криоглобулінемії II типу з характерними морфологічними змінами. До характерних ознак крио-

глобулінемічного ГН відноситься швидко погіршення ниркової функції, нефротичний або гострий нефротичний синдром. Як при криоглобулінемічному ГН, так і при ВГС-асоційованому некріоглобулінемічному ГН при імунофлуоресцентному дослідженні виявляються депозити IgM, IgG і С3 в мезангії і стінках капілярів. Зустрічаються також мембранозна нефропатія, фокально-сегментарний гломерулосклероз, гострий проліферативний ГН, IgA, фібрилярний ГН, швидкопрогресуючий ГН, тромботична мікроангіопатія.

Патогенез

Патогенез ВГС-асоційованого ГН не встановлений. Антигени вірусу виявляються різноманітними методами (імуногістохімічні, гібридизація *in situ*, лазерна мікродисекція). Вважається, що вірус зв'язується і проникає в клітини ниркової паренхіми за рахунок взаємодії з рецепторами CD81 і SR-B1.301. Утворені імунні комплекси відкладаються на базальній мембрані клубочка, в мезангії.

Епідеміологія

Справжня частота розвитку ГН, асоційованого з ВГС-інфекцією, залишається невизначеною. У географічних зонах, високо ендемічних щодо поширеності ВГС-інфекції (Південно-Східна Азія, Африка), частота розвитку хронічного ГН (ХГН), асоційованого з ВГС-інфекцією, досягає 30–70 %, а у хворих дітей з мембранозною нефропатією в цих регіонах — 80–100 %. Заданими El-Serag et al. [5], у США у пацієнтів з ВГС-інфекцією спостерігалась висока частота ХГН (0,36 %). У Норвегії частота ХХН 5-ї стадії, обумовлена ВГС-асоційованим ГН, становила 0,2 % [6]. Від 0,5 до 2 % населення Землі інфіковані вірусом гепатиту С. Найчастіше захворювання зустрічається в країнах Середземномор'я.

Вірусні гепатити — одна з наймасштабніших проблем сучасної медицини. Оскільки вірусні гепатити — це гемоконтактні хвороби, особливо актуальною проблемою цих хвороб стає для центрів ЗНТ. Відомо, що є шість нозологічних форм вірусних гепатитів (В, С, D, G, ТTV, вірус гепатиту SEN (SENV)), які можуть уражувати пацієнтів і медичний персонал центрів ЗНТ. Відомо, що від 8 до 10 % хворих, які отримують діаліз, інфіковані ВГС.

Виявлення й оцінка ВГС при ХХН

При ХХН для проведення оцінки виявлених патологічних змін користуються як категоріями альбумінурії, так і результатами обстеження на ВГС. Виділяють

три категорії альбумінурії за кількістю екскретованого альбуміну з сечею за годину (АЕ (мг/24 год)):

— А1 — АЕ (мг/24 год) < 30 — нормальна або незначно підвищена;

— А2 — АЕ (мг/24 год) 30–300 — помірно підвищена;

— А3 — АЕ (мг/24 год) > 300 — значно підвищена.

Для оцінки та інтерпретації результатів обстеження на ВГС використовують визначення антитіл до ВГС (анти-ВГС) і ВГС ТНК (тестування нуклеїнових кислот). Діагноз ВГС-інфекції базується на результатах декількох досліджень. Тести на анти-ВГС не дозволяють диференціювати перенесену та поточну ВГС-інфекцію, тому необхідно застосовувати ТНК, які не мають альтернативи.

Обстеження пацієнтів з ХХН на інфікованість ВГС дає можливість раннього виявлення і лікування ВГС-інфекції.

Усі пацієнти з ХХН при первинному обстеженні повинні пройти скринінг на наявність ВГС-інфекції. Його доцільність обумовлена тим фактом, що поширеність ВГС-інфекції у пацієнтів з ХХН вища, ніж в загальній популяції; інфікованість ВГС збільшує ризик розвитку ХХН та сприяє прогресуванню ХХН. Дуже поширеним підходом до діагностики ВГС-інфекції є використання серологічного аналізу (анти-ВГС), а при його позитивному значенні — наступне ТНК-дослідження. І тільки у випадках високої поширеності ВГС або в групах високого ризику рекомендується починати з проведення ТНК. Ці дослідження повинні бути виконані на етапі верифікації діагнозу ХХН і призначені сімейним лікарем або за рекомендацією лікаря-нефролога.

У пацієнтів, хворих на ХХН та інфікованих ВГС, необхідно провести оцінку стану печінки та обстежити пацієнтів на наявність фіброзу печінки із застосуванням неінвазивних методів діагностики. До них відносять неінвазивні біохімічні маркери (Фібротест/ФіброМетр; ІОАТ, індекс Forns), еластографію. Іноді виникає необхідність проведення біопсії печінки. Умовами такого дослідження є перш за все невстановлена причина захворювання печінки або суперечливі результати неінвазивних досліджень. Встановлення ж вираженого фіброзу печінки (F3–F4) вимагає проведення оцінки портальної гіпертензії.

Скринінг на інфікованість ВГС необхідно проводити усім пацієнтам з 5-ю стадією ХХН перед проведенням будь-якого методу ЗНТ (гемодіаліз (ГД) або

Таблиця 1. Інтерпретація показників інфікованості на ВГС

Анти-ВГС	ВГС ТНК	Інтерпретація
+	+	Гостра або хронічна інфекція (залежно від клінічних даних)
+	–	Завершення інфекції в результаті лікування або самовільне
–	+	Рання стадія гострої ВГС-інфекції; хронічна ВГС-інфекція у пацієнтів з імуносупресією; хибнонегативний результат дослідження на ВГС-інфекцію або хибнопозитивний результат ВГС ТНК
–	–	ВГС-інфекція відсутня

перитонеальний діаліз) та перед проведенням трансплантації нирки.

У всіх пацієнтів з ХХН 1–3-ї стадії, які спостерігаються у сімейного лікаря (терапевта), та ХХН 4–5-ї стадії, які знаходяться під наглядом лікарів-нефрологів та інфіковані ВГС (як ТНК-позитивних, так і ТНК-негативних), необхідно регулярно оцінювати прогресування ХХН.

Серед пацієнтів з ХХН С5Д поширеність ВГС-інфекції вища, ніж в загальній популяції, та асоційована з тривалістю перебування на діалізі. Передача інфекції на діалізі відбувається постійно, незважаючи на профілактичні заходи, що запроваджуються. Оскільки у більшості пацієнтів ВГС-інфекція перебігає безсимптомно, визначати проби на інфікованість треба регулярно в центрах ЗНТ. Проби крові для аналізу слід збирати перед процедурою діалізу, оскільки під час сеансу рівень віремії знижується (механізм цього явища не встановлений).

Проблема лікування захворювань нирок, асоційованих з ВГС-інфекцією, та ВГС у пацієнтів з ХХН залишається актуальною з огляду на накопичену доказову базу щодо ролі ВГС-інфекції в прогресуванні ХХН, високий рівень інфікованості вірусами гепатиту С пацієнтів відділень ЗНТ та недостатньо розроблене протиепідемічне забезпечення еферентної терапії.

Діагностика і лікування ХХН, асоційованої з ВГС-інфекцією

У 2018 році опубліковані клінічні практичні рекомендації KDIGO з профілактики, діагностики, оцінки й лікування гепатиту С при ХХН [7]. Згідно з рекомендаціями, необхідно проводити біопсію нирки пацієнтам з ВГС-інфекцією й ознаками гломерулярного захворювання. Морфологічні дослідження поряд зі встановленням типу ГН дозволяють також оцінити ступінь активності патологічного процесу, визначити терміновість початку імуносупресивної терапії або,

якщо виявляються тяжкі хронічні зміни, не призначати імуносупресивну терапію, з огляду на її малу ефективність.

Починати лікування пацієнтів з ВГС-асоційованим гломерулонефритом без нефротичного синдрому та стабільною функцією нирок (ХХН 1–3б стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 30 мл/хв/1,73 м²)) необхідно з призначення препаратів прямої противірусної дії (ПППД), при цьому не вимагається корекція дози препаратів. Оскільки ремісії (зникнення гематурії, значне зменшення протеїнурії, позитивна динаміка ШКФ) виникають після стійкого зникнення РНК ВГС в результаті застосування ПППД, противірусну терапію розглядають як першу лінію вибору лікування для пацієнтів. Показано також призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту з/без блокаторів рецепторів ангіотензину II; антигіпертензивні препарати та діуретики у разі синдрому артеріальної гіпертензії.

У табл. 3 наведені лікарські засоби противірусної дії, які використовують для лікування ВГС.

Хворим на ВГС-асоційований ГН з нефротичним синдромом, з криоглобулінемією та швидкопрогресуючою нирковою недостатністю поряд з ПППД призначають імуносупресивну терапію у поєднанні з плазмаферезом або без нього. Як імуносупресивну терапію першої лінії рекомендується використовувати ритуксимаб.

Схема лікування ритуксимабом надана в табл. 4 (підходить до проведення ініціальної терапії — тільки імуносупресивне лікування або імуносупресивне лікування в поєднанні з ПППД за клінічними рекомендаціями KDIGO 2018 залишаються за рішенням клініцистів).

Лікування ВГС у пацієнтів із ХХН

Вибір лікування базується на визначенні стадії ХХН. Обов'язковим є обстеження пацієнта на інфікованість ВГВ, а в разі виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HbsAg) необхідно оцінити можливість тера-

Таблиця 2. Алгоритм наступного скринінгу на інфікованість ВГС у центрах ЗНТ (адаптовано з клінічних практичних рекомендацій KDIGO 2018)

Метод дослідження	На постійному лікуванні ЗНТ	У разі виявлення нового випадку ВГС	У вилікуваних пацієнтів
Імунофлуоресцентний аналіз	Кожні 6 місяців	Усім пацієнтам центру	—
ВГС ТНК	Кожні 6 місяців	Усім пацієнтам центру	Кожні 6 місяців
Аланінамінотрансфераза	Щомісячно	Щомісячно	Щомісячно

Таблиця 3. ПППД (адаптовано з клінічних практичних рекомендацій KDIGO 2018)

Назва лікарського засобу*	Доза, мг	Тривалість лікування, тижні
Даклатасвір	60	8
Симепревір	150	8
Софосбувір	400	8
Вокласапребір	100	8
Велкатасвір	100	8
Софосбувір + велпасвір	400 + 100	8

Примітка: * — існує ще низка противірусних препаратів (див. рекомендації KDIGO 2018).

пії з приводу ВГВ. При проведенні терапії ПППД необхідно проводити моніторинг реактивації ВГВ.

ХХН С1–С36 (ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м²), включаючи реципієнтів ниркового трансплантату (РНТ). Використовують будь-які схвалені до застосування ПППД. Рекомендовані препарати і дози постійно змінюються, що спонукає лікарів звертатися з останніми рекомендаціями для отримання актуальної інформації про лікування. **В режимах їх застосування не рекомендується використовувати інтерферон.**

ХХН С4–С5 (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²), включаючи гемодіаліз, перитонеальний діаліз і РНТ. Перед вибором схеми протівірусної терапії необхідно оцінити саму можливість проведення протівірусної терапії. Схема лікування повинна враховувати генотип (і підтип) ВГС, вірусне навантаження, попередню терапію, взаємодію лікарських засобів, ШКФ, стадію фіброзу печінки, супутні захворювання та перспективи трансплантації нирки і печінки.

Режими терапії для РНТ повинні вибиратися так, щоб уникати лікарських взаємодій, особливо з інгібіторами кальциневрину.

Нирковий кліренс ПППД дуже різниться, тому вибір препарату для лікування має велике значення. На пізніх стадіях ХХН не рекомендується застосовувати софосбувір, який виводиться переважно нирками (80 %), а призначають елбасвір або гразопревір, пре-

парати, які виводяться кишечником (> 90 %) і їх нирковий кліренс мінімальний. Спостерігається добра переносимість терапії цими препаратами. У той же час схеми терапії із застосуванням софосбувіру у пацієнтів на ГД були безпечними та добре переносились хворими. Призначали софосбувір щоденно або 3 рази на тиждень. Є ще низка протівірусних препаратів [7], які застосовують на пізніх стадіях ХХН та хворим на ЗНТ. У частини хворих, інфікованих ВГС, спостерігається резистентність до протівірусної терапії, яка обумовлена генетичною детермінованістю (пацієнти, інфіковані ВГС ГТ1а). Таким хворим рекомендується збільшувати тривалість терапії до 16 тижнів.

На рис. 1 надано алгоритм вибору та застосування ПППД залежно від функції нирок і генотипу ВГС.

Профілактика передачі ВГС у відділеннях ГД

Глобальний загальний показник захворюваності на ВГС-інфекцію становить 1,47 на 100 пацієнто-років, але різниться залежно від рівнів доходів населення різних країн. Поширеність ВГС-інфекції у пацієнтів на гемодіалізі також вища, ніж в популяції, і становить від 4 до 9 %. ВГС легко передається парентерально, контактом шкіри з кров'ю. На сьогодні, після зниження потреби в переливаннях крові та скринінгу крові донорів на ВГС, захворюваність на ВГС різко знизилась

Таблиця 4. Схема лікування ритуксимабом*

Ритуксимаб** 375 мг/м ² 1 раз/тиждень, 4 тижні	
Плазмаферез	Без плазмаферезу
3 л плазми 3 рази на тиждень протягом 2–3 тижнів	

Примітки: * — у разі важкого нефротичного синдрому можливе поєднання з призначенням циклофосфаміду (2 мг/кг/добу протягом 2–4 місяців) та пульс-терапії метилпреднізолоном по 0,5–1 г/добу протягом 3 днів; ** — обережність при застосуванні ритуксимабу з огляду на тяжкі інфекційні ускладнення, особливо в поєднанні з іншими імуносупресивними препаратами; ризик реактивації ВГС, особливо ВГВ.

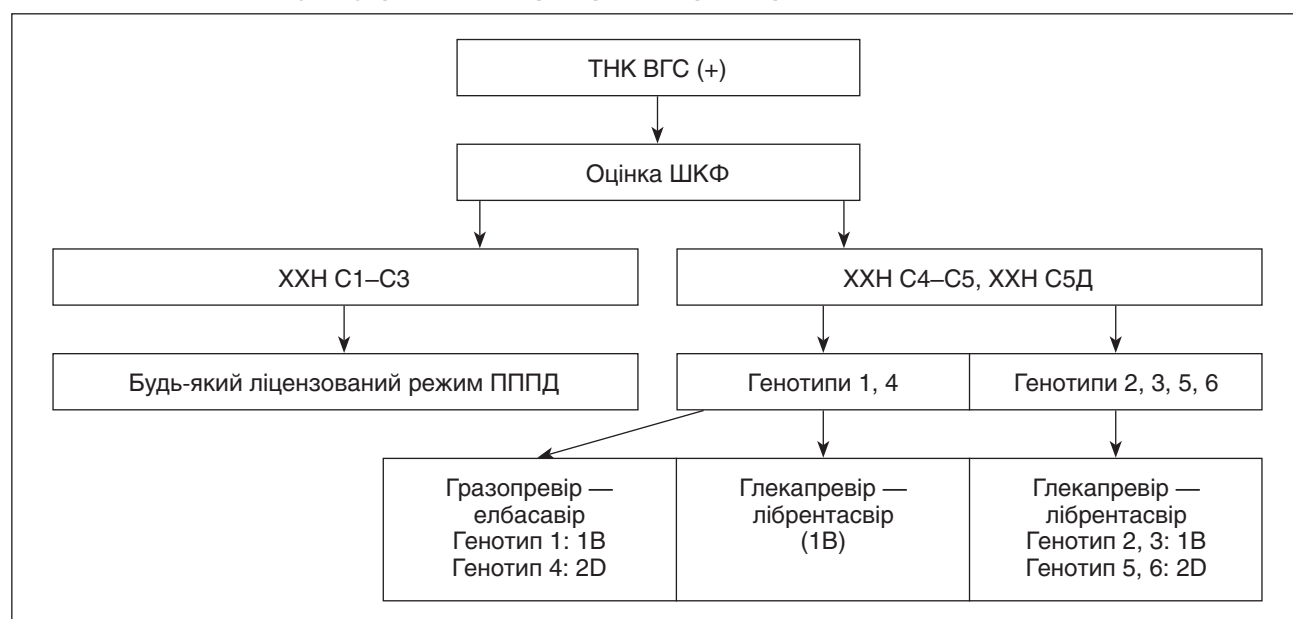


Рисунок 1. Схема лікування ХХН С1–С5Д (адаптовано з клінічних рекомендацій KDIGO 2018)

і нозокоміальна передача залишилась основним засобом поширення ВГС у центрах ЗНТ.

На медичний персонал центрів ЗНТ покладається основна задача проведення профілактики передачі ВГС, яка полягає в контролі над інфекціями та впровадженні гігієни повторного використання діалізаторів. Таким чином, у центрах ЗНТ повинні неухильно проводитись заходи щодо контролю за інфекціями («гігієнічні перестороги»), які мають найбільше значення для профілактики ВГС та полягають в належній гігієні рук і заміні рукавичок, особливо у разі переходу від одного пацієнта до іншого, перед інвазивними процедурами. Це стосується і моментів забруднення кров'ю. Медичний персонал повинен ретельно обробляти і дезінфікувати усі поверхні діалітичних місць, відокремлювати «чисті» матеріали від забруднених. Підготовка препаратів для ін'єкцій проводиться з дотриманням методів асептики й у відповідній «чистій» зоні. Ці заходи дозволяють не використовувати окремі апарати для ГД у пацієнтів з ВГС-інфекцією та повторно використовувати діалізатори, які застосовувались у пацієнтів, інфікованих ВГС. У центрах ЗНТ необхідно регулярно проводити спостерегаючі перевірки (аудит) якості заходів із забезпечення контролю над інфекціями. До таких у першу чергу відносять гігієнічні заходи (перестороги), які стосуються ГД, особливо апаратури. Під особливим контролем знаходяться зовнішні захисні фільтри, їх з'єднання з портом контролю тиску та комплекти кровопровідних магістралей. Заходи перестороги полягають в зовнішній обробці та дезінфекції внутрішніх контурів.

Профілактичні заходи включають також регулярний скринінг на інфікування ВГС, ретельне вико-

нання **основних гігієнічних пересторог для персоналу відділень гемодіалізу** [7] та лікування ВГС-інфекції в центрах ЗНТ.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Burnevich E., Lopatkina T., Abdurahmanov D. *Vnepechenochnyye proyavleniya hronicheskikh diffuznykh zabolovaniy pecheni. Vrach. 2001. № 6. P. 26-29.*
2. Kasuno K., Ono T., Matsumori A. et al. *Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. Am. J. Kidney Dis. 2003. № 41. P. 767-775.*
3. Nechaev V.V., Komandenko M.S., Radchenko V.G., Ryasnyanskiy V.Yu. *Virusnyye gepatity u bolnykh, podvergayuschisya gemodializu. SPb.: SpetsLit, 2011. 159 p.*
4. Morales J.M., Morales E., Anders A. et al. *Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1999. № 8. P. 205-211.*
5. El-Serag H.B., Hampel H., Yeg C. et al. *Extrahepatic manifestation of hepatitis C among United States male veterans. Hepatology. 2002. № 36. P. 1439-1445.*
6. Kristiansen V.G., Gutteberg T.J., Merrensens I. et al. *Clinical outcomes in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in Northern Norway. Scand. J. Gastroenterol. 2010. № 45. P. 746-751.*
7. *KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Suppl. 2018. № 8. P. 91-165.*

Отримано/Received 21.01.2020

Рецензовано/Revised 03.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.02.2020 ■

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 последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Вирусный гепатит С у пациентов с хронической болезнью почек и на заместительной почечной терапии: диагностика и лечение

Резюме. Всех пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) необходимо обследовать на инфицированность вирусным гепатитом С (ВГС), поскольку распространение инфекции, вызванной ВГС, даже у тех, кто не получает диализную терапию, выше, чем в общей популяции. Установлено, что инфицированность ВГС увеличивает риск развития ХБП и способствует прогрессированию ХБП. Особенно часто заражение инфекцией происходит в отделениях заместительной почечной

терапии, а противоэпидемические мероприятия по профилактике заражения недостаточно разработаны. Лечение противовирусными препаратами подлежат как пациенты с ХБП, ассоциированной с ВГС, так и пациенты с ХБП и ВГС всех стадий. **Ключевые слова:** вирусные гепатиты В и С; хроническая болезнь почек; лечение вирусного гепатита С; заместительная почечная терапия; гемодиализ; перитонеальный диализ; противовирусные препараты

O. Taran

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Hepatitis C virus in patients with chronic kidney disease treated with renal replacement therapy

Abstract. All patients with chronic kidney disease (CKD) must be tested for hepatitis C virus (HCV) infection as the occurrence of HCV infection in those patients is more frequent than in the general population. This is true even for those patients, who do not receive dialysis therapy. It is now known that HCV infection increases the risk of developing CKD and contributes to the progression of CKD. In the absence of sufficient in-depth anti-epidemic measures de-

signed to prevent infection, the latter occurs particularly often in the units performing the renal replacement therapy (RRT). Antiviral treatment is required both for the patients with HCV-associated CKD and the CKD patients at any stage of HCV infection.

Keywords: hepatitis B and C virus; chronic kidney disease; hepatitis C virus treatment; renal replacement therapy; hemodialysis; peritoneal dialysis; antiviral remedies



**Лозунг Всесвітнього дня нирки:
«Здоров'я нирок для всіх і скрізь —
від профілактики до виявлення та рівноправного
доступу до допомоги»**

Ми на карті подій <https://www.worldkidneyday.org/event/wkd-ukraine-2020/>

Кафедра нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика і нефрологічна клініка проф. Д. Іванова проводять Науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — Всесвітній день нирки 2020» згідно з Реєстром наукових медичних форумів (НМФ) Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Місце проведення: Київ, вул. В. Васильківська, 29б. Нефрологічна клініка проф. Д. Іванова.

Дата проведення: 2–4 квітня 2020 року.

Формат конференції передбачає індивідуалізований підхід із проведенням тематичних мініконференцій і майстер-класів. Кількість учасників: 30 для кожного дня. Сертифікат НМАПО імені П.Л. Шупика підтверджує нарахування 10 балів за 2–3 квітня.

Три дні конференції розподілені на три блоки.

2 КВІТНЯ

Нефрологія (проф. Соколова Л.К., проф. Яременко О.Б., проф. Трищинська М.А., проф. Іванов Д.Д., проф. Дядик О.О., д.м.н. Кундін В.Ю.). Майстер-класи: «Васкуліти», «Інфекції сечової системи»

3 КВІТНЯ

Від ХХН до нирково-замісної терапії (доц. Комісаров К.С., доц. Кушніренко С.В., Кучма І.Л., д.м.н. Бевзенко Т.Б.). Майстер-клас «Контраст-індукована нефропатія» (проф. Іванов Д.Д.). Гідратація при ХХН, діуретична терапія. Розширений ГД, клінічна демонстрація

4 КВІТНЯ

Дитяча нефрологія (проф. Іванов Д.Д., доц. Кушніренко С.В., д.м.н. Вакуленко Л.І.). СЧВ: морфологія і ритуксимаб (проф. Дядик О.О.). Майстер-клас «Туберозний склероз (школа лікаря і пацієнта)»

Програма конференції до Всесвітнього дня нирки (2–4 квітня 2020 року, м. Київ)

2 квітня 2020 року «Нефрологія»

09:00. Кава

09:30. Вітальне слово

09:45–11:45. Три причини формування ХХН

09:45–10:25. Діабетична нефропатія (проф. Соколова Л.К.)

10:25–11:05. Гіпертензивна нефропатія (проф. Іванов Д.Д.)

11:05–11:45. Імунобіологічна терапія ритуксимабом (проф. Іванов Д.Д.)

Перерва

12:15–14:15. Вибрані питання

12:15–12:55. IgG4-асоційоване захворювання (проф. Яременко О.Б.)

12:55–13:10. Морфологія IgG4-RD (проф. Дядик О.О.)

13:10–13:40. ХХН і цереброваскулярна протекція: практичний підхід (проф. Тріщинська М.А.)

Перерва

14:45–16:45. Обмін досвідом, круглий стіл «ХХН та її ризику»

Майстер-класи

Майстер-клас «Інфекції сечової системи» (проф. Іванов Д.Д.)

Майстер-клас «Васкуліти» (д.м.н. Бевзенко Т.Б.)

3 квітня 2020 року «Від ХХН до нирково-замісної терапії»

09:00. Кава

09:30. Вітальне слово

09:45–11:45

9:45–10:25. Предиктори несприятливого результату в пацієнтів з IgA-нефропатією (к.м.н. Комісаров К.С., ДУ «Мінський науково-практичний центр хірургії, трансплантації та гематології», Дмитрієва М.В., УО «Білоруський державний медичний університет», Летковська Т.А., УО «Білоруський державний медичний університет»)

10:25–11:05. Гідrataція при ХХН, діуретична терапія і ренопротекція (проф. Іванов Д.Д.)

11:05–11:45. Особливості нирково-замісної терапії у літніх пацієнтів з хронічною хворобою нирок (к.м.н. Комісаров К.С., ДУ «Мінський науково-практичний центр хірургії, трансплантації та гематології», Курилович К.А., ДУО «Білоруська медична академія післядипломної освіти»)

11:45–12:15. Перерва

12:15–14:15

12:15–13:15. Клінічна значимість маркера гострого пошкодження нирок у прогнозуванні розвитку пре-еклампсії у вагітних (проф. Марічерета В.Г., к.м.н. Берлінська Л.І., Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології № 1)

13:15–13:45. Ревматологічні захворювання з ураженням нирок у вагітних (д.м.н. Бевзенко Т.Б.)

13:45–14:15. Можливості та обмеження ренопротекції в пацієнтів з ХХН на тлі ЦД (доц. Кушніренко С.В.)

14:15–14:45. Перерва

14:45–16:45. Розширений гемодіаліз

Розширений ГД (Кучма І.Л.)

Асоціація пацієнтів про розширений ГД: особистий досвід (Нежурін О.)

Розширений ГД (демонстрація в клініці)

16:45–17:15. Перерва

17:15. Майстер-клас «КІН» (проф. Іванов Д.Д.)

**4 квітня 2020 року
«Дитяча нефрологія»**

09:00. Кава

09:30. Вітальне слово

09:45–11:45

Дитяча нефрологія: сучасні знання (проф. Іванов Д.Д.)

Орфанні захворювання (доц. Кушніренко С.В.)

СЧВ: морфологія і ритуксимаб (проф. Дядик О.О.)

11:45–12:15. Перерва

12:15–14:15

12:15–13:25. Нирки і вегетосудинні дисфункції дітей та підлітків (д.м.н. Вакуленко Л.І.)

13:25–13:45. Перехід ХЗН у ХХН: діти — дорослі (доц. Ротова С.О.)

13:45–14:15. Демонстрація клінічних випадків

14:15–15:15. Перерва

15:15–17:15

Майстер-клас «Туберозний склероз (школа лікаря і пацієнта)»

Імуносупресія при туберозному комплексі (д.м.н. Вербова Л.М.)

Туберозний склероз (дискусія)

Програма майстер-класів**2 квітня.** «Нефрологія» (проф. Іванов Д.Д.)

12:30–13:15. Майстер-клас УАДН/УАН «ІСС у жінок в перименопаузі»

16:30–17:45. Майстер-клас УАДН/УАН «АГ і ХХН»

3 квітня. «Від ХХН до нирково-замісної терапії» (проф. Іванов Д.Д.)

12:30–13:15. Майстер-клас УАДН/УАН «Гідратація і ХХН»

16:30–17:45. Майстер-клас УАДН/УАН «Контраст-індуковане гостре ураження нирок»

4 квітня. Майстер-клас «Дитяча нефрологія» (8 годин) ■



Пам'ятка пацієнту

Правильне харчування при хронічній хворобі нирок

При хронічній хворобі нирок залежно від втрати їх функції виникають певні харчові обмеження. Вони обумовлені зниженою здатністю нирок до виведення окремих речовин. Наприклад, при швидкості клубочкової фільтрації менше за 30 мл/хв уникайте продуктів, багатих на калій. Їжа з високим вмістом білка негативно впливає на структуру нирки. Тому **порада номер 1.**

Вміст білка в харчовому раціоні повинен становити 0,8 г/кг (малобілкова дієта), 2/3 його бажано приймати в першій половині доби, 1/3, переважно за рахунок молочного білка, — увечері. Це дозволяє гальмувати втрату функції нирок.

Проте для збереження функції нирок можна використовувати низькобілкову дієту — 0,3–0,4 г/кг, АЛЕ з додаванням незамінних кетокислот (**кетостерил**). Чим менше білка в харчуванні, тим активніше використовуються незамінні кетоамінокислоти, що мають у молекулі кисень замість атома азоту. Згідно з даними доказової медицини, застосування саме кетостерилу подовжує додіалізний період, знижує рівень сечовини й значно покращує якість життя.

Зазвичай кетостерил приймається із розрахунку одна таблетка на 5 кг маси тіла при швидкості клубочкової фільтрації менше за 25 мл/хв. Проте наш досвід свідчить про доцільність більш раннього застосування кетостерилу.

Сіль у харчовому раціоні. **Порада номер 2.**

Сіль значно обмежується лише при виражених набряках і сільчутливій формі гіпертензії. Більшості людей із хронічною хворобою нирок, особливо тим, хто отримує сечогінні (торасемід, фуросемід), доцільно вживати нормальну кількість солі для запобігання низькому вмісту натрію в крові (гіпонатріємії). При гіпонатріємії сечогінні перестають діяти.

І порада номер 3.

Режим харчування. Кількість прийомів їжі повинна бути зручною для вас, але не меншою від двох разів на добу. Пам'ятайте, що дещо зайва вага вам не заважає. Проте більше намагайтеся їсти в першій половині дня.

Підготував проф. Д. Іванов ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа **обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю**) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна па-

літра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

— УДК статті;

— назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаватися до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе

актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHC 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 змінути їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних

періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarism.org/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму AdvegoPlagiat. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(у темі листа обов'язкова назва періодичного видання — журнал «Нирки») ■

**Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.**

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика.
Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

НЕВРОЛОГІЯ		
Н01323	Актуальні питання нервових хвороб у практиці сімейного лікаря / Свиридова Н.К. — 239 с.	150,00
НЕФРОЛОГІЯ		
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 і підлітків / С.П. Яцьк. — 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

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Н04001	Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите /О.В.Синяченко, С.В.Зяблицев, П.А. Чернобrivцев. — 152 с.	50,00
ТЕРАПІЯ, СІМЕЙНА МЕДИЦИНА		
T01270	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю. — 348 с.	160,00
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	150,00
T01277	Актуальні питання внутрішніх хвороб в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Хомін Л.В. — 602 с.	330,00
T01265	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. та ін. — 528 с.	250,00
T01272	Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / Рощін Г.Г., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 288 с.	150,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	150,00
T01280	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Риков С.О. — 258 с.	180,00
T01273	Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря / Губський Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 208 с.	150,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	150,00
T01278	Актуальні питання психіатрії / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Мішиєв В.Д. — 144 с.	120,00
T01271	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шекера О.Г., Вороненко Ю.В., Мечев Д.С. — 208 с.	120,00
T01274	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 414 с.	230,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Феценко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	100,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки - ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С.Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зинovieв. — 128 с.	32,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01017	Внутренние болезни (4-е изд.) / Под ред. С.И. Рябова.	289,00
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А.	460,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00

T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00
T01040	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	668,00
T01201	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	454,00
T01055	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 1 (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 672 с.	429,00
T01056	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 2 (2-е изд., испр. и доп.) (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 592 с.	429,00
T01194	Восстановительная медицина: учебник / Епифанов В.А. — 304 с.	335,00
T01275	Гиперчувствительность к лекарственным препаратам / Кайдашев И.П. — 288 с.	180,00
T01133	Госпитальная терапия. Курс лекций: учебное пособие / Люсов В.А., Байкова О.А., Евсиков Е.М. и др. — 480 с.	459,00
T01080	Депрессии и неврозы в общемедицинской практике. Клиника. Диагностика. Лечение. Клинические случаи / М.Б. Никишова. — 136 с.	62,00
T01263	Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / Поворознюк В.В. — 261 с.	150,00
T01246	Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / Поворознюк В.В. — 261 с.	150,00
T01142	Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 456 с.	104,00
T01143	Диагностика болезней внутренних органов: Т.7. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 404 с.	104,00
T01144	Диагностика болезней внутренних органов: Т.8. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 418 с.	104,00
T01050	Дифференциальная диагностика при болях в грудной клетке / Н.А. Черкасова. — 48 с.	50,00
T01166	Диуретики: класифікація, фармакодинаміка та фармакокінетика, тактика застосування (навчальний посібник) / В.О. Бобров, І.В. Давидова. — 100 с.	50,00
T01208	Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты / М.Б.Щербинина. — 224 с.	60,00
T01216	Збірник тестів з професійних хвороб (блакит.) / Ткачишин В.С. — 131 с.	100,00
T01060	Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. — 240 с.	135,00
T01031	История болезни в терапевтическом стационаре. Методические рекомендации. Гриф УМО / Г.Н. Голухов. — 64 с.	50,00
T01276	Как избежать сердечно-сосудистых катастроф / Коваленко В.В. — 80 с.	80,00
T01172	Клинический диагноз: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 224 с.	358,00
T01176	Клиническое исследование ЭЛИЗА / Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др. — 64 с.	50,00
T01164	Клінічна гепатологія: Навчальний посібник / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. — 424 с.	100,00
T01177	Клінічне дослідження ЕЛІЗА / Г.Д. Радченко, К.В. Міхеєва, Ю.М. Сіренко. — 64 с.	50,00
T01266	Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці / Катеренчук І.П. — 223 с.	170,00
T01086	Конспект терапевта. Часть 1. Антимикробная терапия / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 112 с.	50,00
T01197	Краткое пособие к клиническому исследованию больного / М.С.Сокол. — 80 с.	50,00
T01146	Лекарственные средства в практике врача (2-е изд., перераб. и доп.) / В.Ю. Мартов, А.Н. О कोरोков. — 994 с.	549,00
T01147	Лечение болезней внутренних органов: Т.1. Лечение болезней органов дыхания. Лечение болезней органов пищеварения (2-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. О कोरोков. — 548 с.	104,00
T01158	Медицинская реабилитация. Книга 1 / Боголюбов В.М.	169,00
T01160	Медицинская реабилитация. Книга 3 / Боголюбов В.М.	169,00
T01012	Медсестринство в сімейній медицині/ За редакцією професора Є.Х. Заремби. — 214 с.	80,00
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

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	Основа внутрішньої медицини. Том 1. Підручник для студентів / А.Г. Передерій, С.М. Ткач. — 640 с.	243,00
T01120	Основа 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

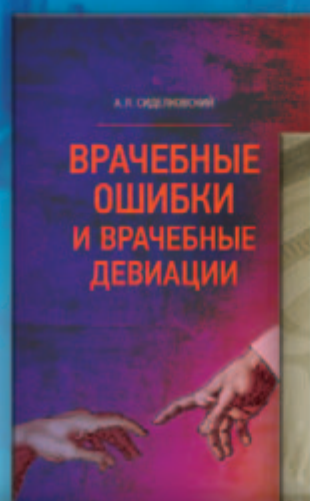
**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
www.bookvamed.com.ua**



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ
В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Львівська МОЗ Україна, серія АС, № 357/254, від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

МАКМІРОР

ніфурател, табл. 200 мг



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, пероральне), РХ № 04/5045/01/01, код МКЗ України № 7 від 05.01.2017 р. Склад: 1 таблетка містить ніфурателу 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, пероральне. **Показання:** Вулвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, трихомонадами, трихомонадами, вагінітами, трихомонадами, трихомонадами виду *Sentella*). Запалення очисної системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипаразитарна:** пірамідилоксидази і піразілоксидази чутливі до дії ніфурателу. **Діє:** до початку прийому препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вулвовагінальні інфекції. Дорослі: 1 таблетка 3 рази на добу після їди для лікування жінок і чоловіків при неможливості. Для лікування чоловіків використовувати МакміроР комплекс, капсули вагінальні і/або МакміроР комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Нейбідан утримується під спеціальним контактом під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати МакміроР комплекс, крем вагінальний перед кожним статевою актом. Діти від 10 років і старше: рекомендовано дозу становить 10 мг на кг на добу розділена на 2 прийоми. Приймають препарат після їди. Чутливість лікування становить в середньому 10 днів. Інфекції очисної системи. Дорослі: рекомендовано дозу препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (табл. 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 старше: рекомендовано дозу становить 10-20 мг на кг на добу після їди, розділена на 2 прийоми. Приймають після їди. Таблетки МакміроР при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного курсу лікування інфекції очисної системи. **Лікарські взаємодії.** Погіршення з боку травного тракту: рідко (<1/10000), <1/10000; нудота, прота в роті, діарея: дуже рідко (<1/10000); блювотка, диспепсія. Погіршення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Мокротворна алергічна реакція: дуже рідко (<1/10000); висипання на шкірі, кропив'ячка, свербіж. Погіршення з боку нервової системи: периферичні нейропатії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічне значення взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами не встановлено. **Фармакологічні властивості, фармакокінетика.** Діючою речовиною МакміроР є похідне нітрофурану — ніфурател. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції очисної системи, також властиві антипротозойна і протрихомонадна активність. Ніфурател є протибактеріальним засобом для триментанних і триментанних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфурател не діє на *Lactobacillus sp.* Ніфурател не викликає перешкоди резистентності мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателу. **Фармакокінетика.** Ніфурател швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,3 години. Приблизно 0,5 % ніфурателу виводиться з сечею в незмінному вигляді. Інші частини виводяться у вигляді метаболітів. Ніфурател не викликає у внутрішньочеревної циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайомьтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців: оскільки препарат містить цукор, конферний, оцетсукримі та інші мукополісахариди з медичної точки зору.

1. Dabisi E, Fanoni P. Antimicrobial activity of Nitrofurantoin. *Giornale Italiano di Dermatologia*, 12-545, 1965, 2. Obern J. The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin. *Lancet*, 1978, 3. Nitrofurantoin in urinary tract infections. *Barlow AM, Carter R, Douglas R, and O'Connell D. Diagnostic and Therapeutic of Urinary Infections*, 1972, 4. Nitrofurantoin in chronic urinary infections. *Pagan JA et al., The Merck Group of Products, Nutley, New Jersey* [30], *Antibiotic and Urinary Drugs*, 1967, 107-113-116, 5. Ковальська С, О, Сурин О. А. Ефективність застосування ніфурателу при лікуванні циститом у дітей. *Вопросы урологической практики*, 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. / РХ № 04/5045/01/01.



Листопад 2019



poli Інформація про ліквідацію засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я про ефективність лікування професійної діяльності.

Виробник лікарського засобу:
Допель Фармацютіка С.р.л. Виа Волтурно, 48 — Майно Де Стані — 20089
Рашано (М) — Італія.

Dileo
FARMA

04119, м. Капа,
вул. Крістіна, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27