

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

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ®

ПОЧКИ KIDNEYS

Том 9,
№ 2, 2020

ЗАСЛАВСКИЙ®
Издательский дом

www.mif-ua.com

Гоженко
Анатолій
Іванович,
д.м.н.,
професор

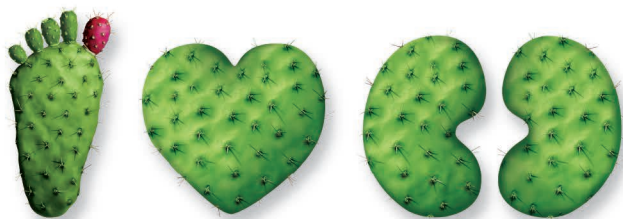


Відео «Використання функціонального
ниркового резерву»



Створюю собі
мету

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня^{2,4}

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

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р.

2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9

3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46

4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



Не рекомендовано

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

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

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. 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, № 2, 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, № 2, 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. 10,69.
Зам. 2020-kidneys-32. 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)

Пасєчніков 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

Рoчки

Kidneys

**Specialized Reviewed
Practical Scientific Journal**

Volume 9, № 2, 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 10,69.

Order 2020-kidneys-32. 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

Галерея

Професор А.І. Гоженко..... 8

Оригінальні статті

Марічереда В.Г., Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І.
Пріоритетність цистатину С поміж ниркових
біомаркерів у діагностиці преєклампсії 9

Вакулєнко Л.І.
Нирки та вегетативна дисфункція у дітей
і підлітків (частина I) 14

Іванов Д.Д., Дядик О.О., Ротова С.О., Іванова М.Д.
10-річний особистий досвід застосування
ритуксимабу в нефрологічних пацієнтів 28

На допомогу практикуючому лікарю

Медведь В.І.
Безсимптомна бактеріурія
та рецидивуючий цистит у жінок: що нового? ... 34

Чистик Т.
Цитратный препарат БЛЕМАРЕН® —
эффективное лечение и метафилактика
мочекаменной болезни..... 38

Огляд

*Kurt G. Naber, Zafer Tandogdu, Bela Kovcs,
Gernot Bonkat, Florian Wagenlehner*
ICU — у якому напрямі рухатися?
Нові альтернативи лікування неускладнених
інфекцій сечовивідних шляхів..... 45

Головач І.Ю., Егудина Е.Д.
Сравнительный анализ рекомендаций
по менеджменту пациентов
с ANCA-ассоциированными васкулитами
и поражением почек..... 56

Настанови

*Federico Alberici, Elisa Delbarba, Chiara Manenti,
Laura Econimo, Francesca Valerio, Alessandra Pola,
Camilla Maffei, Stefano Possenti, Paola Gaggia,
Ezio Movilli, Sergio Bove, Fabio Malberti, Marco Farina,
Martina Bracchi, Ester Maria Costantino, Nicola Bossini,
Mario Gaggiotti, Francesco Scolari on behalf of the
"Brescia Renal Covid Task Force"*
Ведення пацієнтів, які отримують діаліз і мають
трансплантовану нирку, при коронавірусній
інфекції COVID-19 68

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

The Gallery

Professor A.I. Gozhenko 8

Original Articles

V.G. Marichereda, M.Yu. Holubenko, L.I. Berlinska
Priority of cystatin C among other renal
biomarkers for pre-eclampsia diagnosing 9

L.I. Vakulenko
Kidneys and autonomic dysfunction in children
and adolescents (part I) 21

D.D. Ivanov, O.O. Dyadyk, S.O. Rotova, M.D. Ivanova
10-year personal experience of rituximab use
in nephrological patients..... 28

To Help the Practitioner

V.I. Medved
Asymptomatic bacteriuria and recurrent
cystitis in women: what's new? 34

T. Chistykh
BLEMAREN® citrate preparation —
effective treatment and metaphylaxis
of urolithiasis 38

Review

*Kurt G. Naber, Zafer Tandogdu, Bela Kovcs,
Gernot Bonkat, Florian Wagenlehner*
UTI — quo vadis?
New alternatives to treat uncomplicated
urinary tract infections 45

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina
Comparative analysis of recommendations
for the management of patients
with ANCA-associated vasculitis
and kidney damage 56

Guidelines

*Federico Alberici, Elisa Delbarba, Chiara Manenti,
Laura Econimo, Francesca Valerio, Alessandra Pola,
Camilla Maffei, Stefano Possenti, Paola Gaggia,
Ezio Movilli, Sergio Bove, Fabio Malberti, Marco Farina,
Martina Bracchi, Ester Maria Costantino, Nicola Bossini,
Mario Gaggiotti, Francesco Scolari on behalf of the
"Brescia Renal Covid Task Force"*
Management of patients on dialysis
and with kidney transplant during COVID-19
coronavirus infection..... 68

Оновлення рекомендацій Спільної європейської ліги проти ревматизму і Європейської ниркової асоціації — Європейської асоціації діалізу і трансплантації (EULAR/ERA-EDTA) щодо ведення вовчакового нефриту 72

Офіційна інформація

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»..... 79

Клінічне спостереження

Иванов Д.Д., Федоренко Е.Г., Дядик Е.А.
Случай вторичного АА-амилоидоза при болезни Бехтерева: успешная 3-летняя терапия адалимумабом..... 81

Коментар спеціаліста до статті Іванова Д.Д., Федоренко О.Г., Дядик О.О. 87

Для наших пацієнтів

Про коронавірус і профілактику COVID-19 88

Вимоги до оформлення статей 89

Медична книга 91

2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis 72

Official Information

XI International Medical Forum “Innovations in Medicine — the Health of the Nation” 79

Clinical Observation

D.D. Ivanov, O.H. Fedorenko, O.O. Dyadik
A case of the secondary AA amyloidosis in Bekhterev’s disease: a successful 3-year therapy with adalimumab..... 81

Specialist’s comment on the article by D.D. Ivanov, O.H. Fedorenko, O.O. Dyadik..... 87

For Our Patients

About coronavirus and prevention of COVID-19 88

Guidelines for Submitting Articles 89

Medical Book..... 91

Моксогама®

Moxonidine



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

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



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



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

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



Шановні колеги!

Слоган цього номера: «Створюй собі мету».

Три чоловіки носили важке каміння на будівництві. Одного з них запитали:

— Що ти робиш?

Він витер піт із чола й відповів:

— Горбачуся.

Підійшли до другого й запитали:

— А ти що робиш?

Він закатав рукави й діловито сказав:

— Гроші заробляю.

Запитали в третього:

— А що робиш ти?

Він подивився вгору й сказав:

— Храм будую.

Життя наповнене сенсом тільки в того, хто має велику мету.

З повагою, професор Д.Д. Іванов ■





Дякуємо Вам, Анатолію Івановичу, за Ваш професіоналізм і надзвичайну людяність.

Шановні друзі!

Ми продовжуємо збирати на обкладинці журналу галерею дивовижних людей. Ви пам'ятаєте обличчя академіка НАМН України, професора Л.А. Пирога, проф. А.І. Дядика, проф. Ю.В. Одинця, проф. Д.Д. Іванова.

На обкладинці цього номера — професор Анатолій Іванович Гоженко, розповідь якого про важливість використання функціонального ниркового резерву — вчений розробив метод його визначення — можна послухати й побачити, якщо просканувати AR-код, розташований на обкладинці журналу в лівому нижньому куті, за допомогою Metaverse — Augmented Reality.

З повагою, Д. Іванов ■

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.

Марічереда В.Г., Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів у діагностиці прееклампсії

Резюме. Актуальність. Суттєвими компонентами в патогенезі прееклампсії є ішемія плаценти та ренальна дисфункція. Для забезпечення своєчасного розродження та мінімізації ускладнень під час вагітності важливо застосовувати ретельний контроль функції нирок, що дозволить діагностувати розвиток прееклампсії на доклінічному етапі реалізації. **Мета дослідження:** дослідити показники сироваткового цистатину С та оцінити його ефективність у прогнозуванні прееклампсії вагітних порівняно з креатиніном та сечовиною сироватки крові. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 30 жінок у першому триместрі вагітності, з них 20 жінок з анамнестичними факторами ризику з розвитку прееклампсії увійшли в основну групу і контрольну групу становили 10 жінок без факторів ризику прееклампсії — здорові. Дослідження рівнів сироваткових цистатину С, креатиніну та сечовини проводилося в період від 22 до 36 тижнів вагітності. **Результати.** При порівнянні середніх показників у групі жінок, у яких у подальшому діагностували прееклампсію ($n = 8$), із середніми показниками в групі жінок без прееклампсії ($n = 12$) рівні цистатину С, креатиніну та сечовини становили відповідно: $1,34 \pm 0,11$ проти $0,88 \pm 0,03$ та значуще відрізнялись для цистатину С ($p < 0,001$); $78,54 \pm 3,68$ проти $69,06 \pm 4,94$ та значимо відрізнялись для креатиніну ($p < 0,05$); $2,79 \pm 0,34$ проти $3,07 \pm 0,23$, та статистичної значимості не було відзначено ($p = 0,364$). У групі вагітних, у яких в подальшому діагностували прееклампсію, розрахована за креатиніном швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ($88,25 \pm 5,76$) є фізіологічною, тоді як при розрахунку ШКФ за цистатином С ($58,62 \pm 4,11$) виявлено значне зниження фільтраційної здатності нирок. У групі вагітних із рівнем цистатину С більше 1,0 ($n = 10$) для значення 1,08 щодо розвитку прееклампсії відзначені чутливість 87,5 % та специфічність 100 %. При ROC-аналізі площі під кривою відмічена різниця між трьома маркерами у вагітних щодо розвитку прееклампсії, а саме цистатин С як відмінний маркер (0,99), креатинин як добрий маркер (0,78) та сечовина (0,42) як незадовільний маркер щодо ранньої діагностики прееклампсії. **Висновки.** У нашому дослідженні доведено, що у вагітних на етапі доклінічної реалізації прееклампсії суттєво підвищені рівні сироваткового цистатину С, але не сироваткових креатиніну та сечовини. Сироватковий цистатин С — ефективний і вірогідний маркер у прогнозуванні прееклампсії у вагітних у другому та третьому триместрі гестації.

Ключові слова: прееклампсія; цистатин С; креатинин; сечовина

Вступ

Прееклампсія (ПЕ) є складним багатосистемним ускладненням вагітності, що відбувається в другій половині гестації та характеризується гіпертонією і протеїнурією, що сприяє значній материнській і перинатальній захворюваності та смертності [1].

Суттєвими компонентами в патогенезі прееклампсії є ішемія плаценти, що виникає внаслідок порушення ендovasкулярної трофобластної інвазії і при недо-

статньому ремоделюванні спіральних артерій матки, та ренальна дисфункція. Для забезпечення своєчасного розродження та мінімізації ускладнень під час вагітності важливо застосовувати ретельний контроль функції нирок, що дозволить діагностувати розвиток ПЕ на доклінічному етапі реалізації.

Щоб оцінити ступінь пошкодження нирок, у клінічній практиці найбільш доступними методами є контроль добового діурезу та визначення протеїнурії, вимір

концентрацій креатиніну та сечовини сироватки крові. Однак зазначені вище ниркові маркери мають недоліки та низьку інформативність щодо розвитку ранніх стадій пошкодження нирок, особливо у вагітних, що призводить до помилкових позитивних результатів [2, 3]. На противагу сироватковий цистатин С не залежить від віку, статі і ваги та відображає швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) — від гіперфільтрації до ранніх стадій гіпофільтрації, тоді як зниження рівня ШКФ за креатиніном відображає переважно тяжкі стадії ренальної дисфункції [4]. Кілька досліджень показали, що цистатин С у сироватці крові є кращим маркером раннього пошкодження нирок, ніж сироватковий креатинін, автори припускають можливість використання цистатину С у прогностичному скринінгу ПЕ [5].

Отже, ми вважаємо, що сироватковий цистатин С є кращим маркером, ніж сироватковий креатинін і сироваткова сечовина, та існує значна різниця між перерахованими вище біомаркерами в ранній діагностиці ниркового пошкодження при ПЕ.

Мета дослідження: дослідити показники сироваткового цистатину С та оцінити його ефективність у прогнозуванні прееклампсії вагітних порівняно з креатиніном та сечовиною сироватки крові.

Матеріали та методи

На базі жіночої консультації та акушерського стаціонару пологового будинку № 2 м. Одеса, а також на базі медичної комерційної лабораторії у 2018–2020 роках було проведено проспективне когортне дослідження 120 вагітних жінок у першому триместрі гестації. Із зазначених вище вагітних було обрано 30 жінок за принципом анамнестичного прогнозу розвитку ПЕ згідно з рекомендаціями FIGO за 2019 рік [1], з яких 20 увійшли в основну групу та 10 вагітних жінок — у контрольну (без факторів ризику ПЕ — здорові).

Загальними критеріями виключення визначали онкологічні захворювання, туберкульоз, тяжку соматичну патологію в стадії декомпенсації, психічні захво-

рювання, хронічний алкоголізм, наркоманію та травми під час вагітності, що призвели до акушерських ускладнень.

До основної групи увійшли вагітні ($n = 20$), у яких в наявності був один або більше фактор ризику виникнення прееклампсії, а саме хвороби нирок в анамнезі (40 %), хронічна гіпертензія (5 %), прееклампсія при попередній вагітності (10 %), ПЕ у матері (20 %), індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м² до вагітності (20 %), багатоплідна вагітність (10 %), інтервал попередньої вагітності > 10 років (10 %), перша вагітність (60 %), вік вагітної > 35 років (20 %).

Для вимірювання ниркових маркерів забір венозної крові здійснювався натще (5 мл) у терміні 22–36 тижнів вагітності. Цистатин С у сироватці крові вимірювали за допомогою імунотурбідиметричного методу з використанням реагенту Cystatin С на приладі ADVIA 1800, виробник реагентів й обладнання — Siemens (США), відповідно до інструкції виробника. Орієнтовний діапазон референтних значень сироваткового цистатину С для здорових вагітних становить 0,59–1,0 мг/л. Креатинін сироватки крові та сироваткову сечовину вимірювали на приладі Sapphire 400 (Японія). Рівні сироваткового креатиніну визначали за модифікованим методом Яффе без депротейнізації, сечовину сироватки крові — модифікованою реакцією Бертло. Орієнтовний діапазон референтних значень сироваткового креатиніну для здорових вагітних становить 53–97 мкмоль/л та 1,7–8,3 ммоль/л — сечовини в сироватці крові.

Статистичний аналіз. Дані було введено в таблицю Microsoft Excel. Аналізували за допомогою статистичної програми R для ПК, версія 3.6.2 (Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія). Для міжгрупового порівняння та визначення рівнів межі максимальної чутливості та специфічності для сироваткових рівнів цистатину С, креатиніну та сечовини було використано графіки діючої характеристики приймача (ROC — receiver operating characteristic). Міжгрупові

Таблиця 1. Характеристики віку, зросту, ваги, рівнів сироваткових показників цистатину С, креатиніну, сечовини та ШКФ за креатиніном і ШКФ за цистатином С у групах

Параметри	Основна група	Жінки, у яких розвинулась ПЕ	Жінки, у яких не розвинулась ПЕ	Контрольна група	p
Вік, років	28,75 ± 1,40	32,0 ± 2,3	26,58 ± 1,55	23,90 ± 0,77	< 0,05*
Зріст, см	164,85 ± 1,29	160,75 ± 1,46	167,58 ± 1,48	165,00 ± 2,11	< 0,05*
ІМТ, кг/м ²	29,38 ± 1,72	32,42 ± 2,73	27,35 ± 2,10	24,28 ± 0,82	< 0,001*
Сироватковий цистатин С, мг/л	1,06 ± 0,07	1,34 ± 0,11	0,88 ± 0,03	0,69 ± 0,02	< 0,001*
Сироватковий креатинін, мкмоль/л	72,85 ± 3,41	78,54 ± 3,68	69,06 ± 4,94	61,11 ± 3,47	< 0,05*
Сироваткова сечовина, ммоль/л	2,96 ± 0,19	2,79 ± 0,34	3,07 ± 0,23	2,61 ± 0,14	> 0,05
ШКФ за цистатином С, мл/хв/1,73 м ²	80,75 ± 4,99	58,62 ± 4,11	95,5 ± 3,88	114,5 ± 2,7	< 0,001*
ШКФ за креатиніном, мл/хв/1,73 м ²	98,05 ± 4,53	88,25 ± 5,76	104,58 ± 5,94	112,5 ± 4,1	< 0,05*

Примітка: * — статистично значущі ($P < 0,05$).

порівняння проводилися одним зі способів ANOVA та за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

Рівні середнього значення сироваткового цистатину С (sCc) були значно вищими в основній групі — $1,06 \pm 0,07$ (95% ДІ 0,93–1,2) порівняно з контрольною групою — $0,69 \pm 0,02$ (95% ДІ 0,65–0,73) та значуще відрізнялись — d Коена 1,45 (95% ДІ 0,99–1,90) ($p < 0,001$). Середні значення сироваткового креатиніну (sCr) в основній групі становили $72,85 \pm 3,41$ (95% ДІ 66,17–79,53) та були вищими при порівнянні з контрольною — $61,11 \pm 3,47$ (95% ДІ 54,31–67,91) зі значною відмінністю — d Коена 0,84 (95% ДІ 0,45–1,23) ($p = 0,039$). Між рівнями середнього значення сироваткової сечовини (sU) в основній — $2,96 \pm 0,19$ (95% ДІ 2,58–3,33) та контрольній групі — $2,61 \pm 0,14$ (95% ДІ 2,33–2,89) статистичної різниці не відзначено — d Коена 0,47 (95% ДІ 0,09–0,84) ($p = 0,24$).

При порівнянні середніх показників у групі жінок, у яких у подальшому діагностували ПЕ ($n = 8$), із групою жінок без ПЕ ($n = 12$) рівні sCc, sCr та sU становили відповідно: $1,34 \pm 0,11$ (95% ДІ 1,13–1,55) проти $0,88 \pm 0,03$ (95% ДІ 0,81–0,95) та значуще відрізнялись для цистатину С ($p < 0,001$); $78,54 \pm 3,68$ (95% ДІ 71,32–85,75) проти $69,06 \pm 4,94$ (95% ДІ 59,38–78,74) та значимо відрізнялись для креатиніну ($p < 0,05$); $2,79 \pm 0,34$ (95% ДІ 2,13–3,45) проти $3,07 \pm 0,23$ (95% ДІ 2,62–3,51), і статистичної значимості не було відзначено ($p = 0,364$) (рис. 1, табл. 1).

У групі вагітних, у яких у подальшому діагностована ПЕ, розрахована за креатиніном ШКФ ($88,25 \pm 5,76$ (95% ДІ 76,96–99,54) ($p = 0,021$)) є фізіологічною, тоді як при розрахунку ШКФ за цистатином С ($58,62 \pm 4,11$ (95% ДІ 50,57–66,68) ($p < 0,001$)) виявлено значне зниження фільтраційної здатності нирок (табл. 1).

Діаграми робочих характеристик приймача (ROC) у групі вагітних, у яких у подальшому діагностували ПЕ, продемонстрували суттєву різницю площі під кривою (AUC) поміж sCc (0,99), sCr (0,78) та sU (0,42). У групі вагітних, у яких у подальшому розвинулась ПЕ, відмі-

чена кореляція показників sCc і sCr ($r = 0,044$), тоді як при порівнянні рівнів цистатину С та сечовини значення не корелюють ($r = -0,015$), але показники статистично незначущі ($p > 0,05$).

У групі вагітних із рівнем sCc більше 1,0 ($n = 10$) для значень цистатину С 1,08 щодо розвитку преєклампсії відзначені чутливість 87,5 % та специфічність 100 % (рис. 2).

Обговорення

Ниркова дисфункція, що виникає при ПЕ, пов'язана з розвитком ендотеліозу внаслідок плацентарної недостатності. Тому ретельне стеження за функцією нирок є пріоритетним у ранній діагностиці ПЕ. Дані нашого дослідження демонструють, що серед ниркових маркерів, таких як сироваткові цистатин С, креатинін та сечовина, на ранній стадії ПЕ

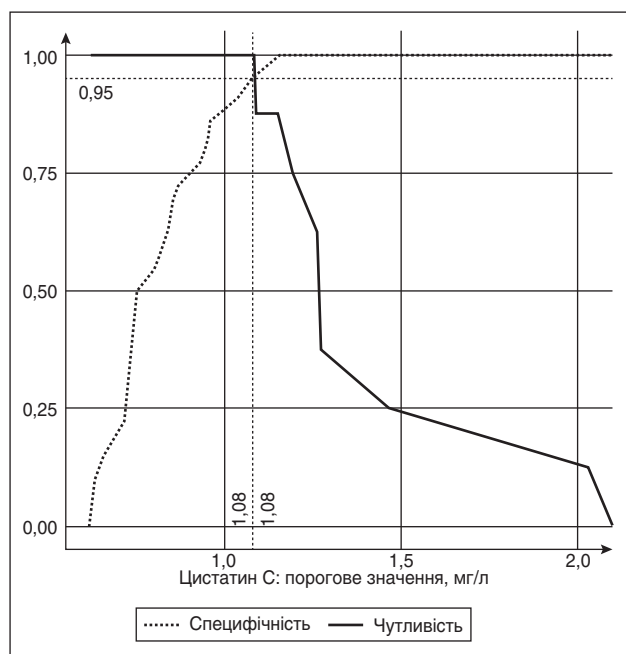


Рисунок 2. Графік специфічності та чутливості цистатину С у групі вагітних із рівнем більше 1,0 щодо розвитку преєклампсії

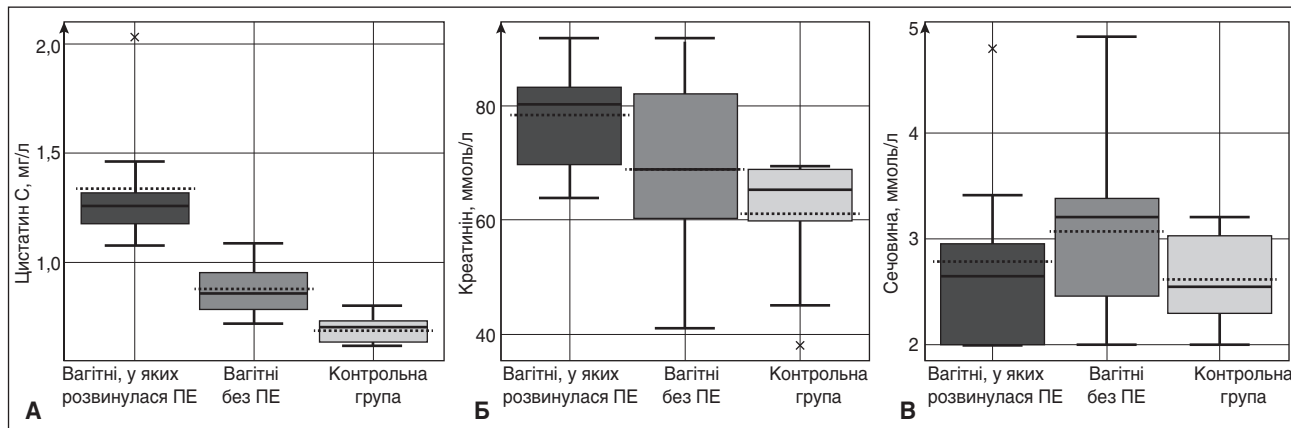


Рисунок 1. Порівняння рівнів цистатину С (А), креатиніну (Б) та сечовини (В) серед обстежених вагітних залежно від наявності преєклампсії та в контрольній групі

найбільш вірогідним є цистатин С, що узгоджується з припущенням інших авторів [6]. Рівні середнього значення цистатину С були значно вищими на відміну від креатиніну та сечовини в групі жінок, у яких у подальшому діагностовано преєклампсію порівняно з контрольною групою, та становили $1,34 \pm 0,11$ проти $0,69 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) для цистатину С, $78,54 \pm 3,68$ проти $61,11 \pm 3,47$ ($p < 0,05$) для креатиніну та $2,79 \pm 0,34$ проти $2,61 \pm 0,14$ ($p > 0,05$) для сечовини відповідно. Таким чином, нами виявлено, що рівень цистатину С у вагітних на доклінічному етапі реалізації преєклампсії був вищим від орієнтовного діапазону референтних значень для здорових вагітних та становив $1,08\text{--}2,03$ мг/л проти $0,59\text{--}1,00$ мг/л. Значення сироваткових креатиніну та сечовини у вагітних на доклінічному етапі реалізації преєклампсії не перевищили референтні значення для здорових вагітних та становили відповідно $63,9\text{--}92,1$ мкмоль/л проти $53,0\text{--}97,0$ мкмоль/л та $2,0\text{--}4,8$ ммоль/л проти $1,7\text{--}8,3$ ммоль/л, що доводить низьку інформативність та неефективність на доклінічному етапі реалізації преєклампсії. Розрахована ШКФ за креатиніном не свідчить про порушення ниркової функції та призводить до помилково негативних результатів у вагітних на ранньому етапі розвитку ПЕ. Це підтверджує неефективність використання сироваткового креатиніну в діагностиці ПЕ на доклінічному етапі. На протипагу ШКФ за креатиніном обчислення ШКФ за цистатином С вірогідно характеризує величину клубочкової фільтрації у вагітних із порушенням функції нирок, що, зі свого боку, дає змогу запідозрити початок розвитку ПЕ.

При ROC-аналізі площі під кривою відмічена різниця між трьома маркерами у вагітних щодо розвитку преєклампсії, а саме цистатин С як відмінний маркер (0,99), креатинін як добрий маркер (0,78) та сечовина (0,42) як незадовільний маркер щодо ранньої діагностики преєклампсії. Дані AUC нашого дослідження заперечують попередні висновки інших авторів, оскільки в їх аналізі різниця не виявлена [7]. Сироватковий цистатин С при значенні 1,08 має чутливість 87,5 % та специфічність 100 % щодо розвитку преєклампсії, що характеризує маркер як прогностично ефективний та вірогідний предиктор на доклінічному етапі реалізації в другому та третьому триместрі гестації.

Виявлені кореляція між показниками sSc і sCr та відсутність кореляції між sSc і sU вказують на підвищення цистатину С та креатиніну, тоді як рівні сечовини незмінні у вагітних на доклінічному етапі преєклампсії, але значення статистично невірогідні.

Також було відмічено значущу статистичну різницю середніх значень ІМТ у вагітних із ПЕ — $32,42 \pm 2,73$ порівняно з контрольною групою — $24,28 \pm 0,82$ ($p < 0,001$), значну статистичну різницю щодо віку — $32,0 \pm 2,3$ проти $23,90 \pm 0,77$ ($p < 0,05$) та зросту вагітних — $160,75 \pm 1,46$ проти $165,00 \pm 2,11$ ($p < 0,05$) (табл. 1). Виявлена залежність збільшення ризику розвитку ПЕ зі збільшенням віку та ІМТ вагітних узгоджується з дослідженнями інших авторів [8, 9].

Висновки

У нашому дослідженні доведено, що у вагітних на етапі доклінічної реалізації преєклампсії суттєво підвищені рівні сироваткового цистатину С, але не сироваткових креатиніну та сечовини. При проведенні ROC-аналізу було виявлено, що сироватковий цистатин С має кращу діагностичну точність щодо преєклампсії порівняно з креатиніном або сечовиною в сироватці крові та діагностична точність сироваткового креатиніну була кращою, ніж сечовини в сироватці крові.

Сироватковий цистатин С прогностично ефективний у вагітних у другому та третьому триместрі гестації та є вірогідним маркером щодо розвитку преєклампсії.

Ми вважаємо за доцільне припустити, що цистатин С є предиктором розвитку ПЕ та може бути запропонований для більш детального дослідження.

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

Список літератури

1. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019. 145(S1). P. 1–33.
2. Thomas C., Thomas L. Renal Failure — Measuring the Glomerular Filtration Rate. *Disch Arztebl.* 2009. 106(51–52). P. 849–54.
3. De Geus H.R.H., Betjes M.G., Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: A narrative review on current status and future challenges. *Clin. Kidney J.* 2012. 5(2). P. 102–8.
4. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL — маркеры преclinical ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная служба.* 2016. 2. С. 38–43.
5. Niraula A., Lamsal M., Baral N., Majhi S., Khan S.A., Basnet P. et al. Cystatin-C as a Marker for Renal Impairment in Pre-eclampsia. *J. Biomarkers.* 2017. Article ID 7406959, 7 pages; <https://doi.org/10.1155/2017/7406959>.
6. Dhokikar G.D., Ingale P. et al. Cystatin C in pre-eclampsia: A case control study. *Int. J. Curr. Res.* 2015. 7(7). P. 18226–30.
7. Padma Y., Aparna V.B., Kalpana B., Ritika V., Sudhakar P.R. Renal markers in normal and hypertensive disorders of pregnancy in Indian women: a pilot study. *Int. J. Reprod. Contracept. Obs. Gynecol.* 2014. 2(4). P. 514–20.
8. Khalil A., Syngelaki A., Maiz N., Zinevich Y., Nicolaidis K.H. Maternal age and adverse pregnancy outcome: A cohort study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. 42(6). P. 634–43.
9. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Фактори ризику розвитку преєклампсії. *Вісник морської медицини.* 2018. 1(78). P. 108–14. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240781> <http://www.herald.com.ua>

Отримано/Received 17.02.2020

Рецензовано/Revised 26.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2020 ■

Information about authors

V. Marichereda, Department of Obstetrics and Gynecology 1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

M. Holubenko, Department of Obstetrics and Gynecology 1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

L. Berlinska, MD, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology 1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Маричереда В.Г., Голубенко М.Ю., Берлинская Л.И.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Приоритетность цистатина С среди почечных биомаркеров в диагностике преэклампсии

Резюме. Актуальность. Существенными компонентами в патогенезе преэклампсии являются ишемия плаценты и почечная дисфункция. Для обеспечения своевременного родоразрешения и минимизации осложнений во время беременности важно тщательно контролировать функцию почек, что позволит диагностировать развитие преэклампсии на доклиническом этапе реализации. **Цель исследования:** исследовать показатели сывороточного цистатина С и оценить его эффективность в прогнозировании преэклампсии беременных по сравнению с креатинином и мочевиной сыворотки крови. **Материалы и методы.** В исследование были включены 30 женщин в первом триместре беременности, из них 20 женщин с анамнестическими факторами риска по развитию преэклампсии вошли в основную группу и контрольную группу составили 10 женщин без факторов риска преэклампсии — здоровые. Исследование уровней сывороточных цистатина С, креатинина и мочевины проводилось в период от 22 до 36 недель беременности. **Результаты.** При сравнении средних показателей в группе женщин, у которых в дальнейшем диагностировали преэклампсию ($n = 8$), с группой женщин без преэклампсии ($n = 12$) уровни цистатина С, креатинина и мочевины составили соответственно: $1,34 \pm 0,11$ против $0,88 \pm 0,03$ и значимо отличались для цистатина С ($p < 0,001$); $78,54 \pm 3,68$ против $69,06 \pm 4,94$ и значимо отличались для креатинина ($p < 0,05$); $2,79 \pm 0,34$

против $3,07 \pm 0,23$, и статистической значимости не было отмечено ($p = 0,364$). В группе беременных, у которых в дальнейшем диагностировали преэклампсию, рассчитанная по креатинину скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ($88,25 \pm 5,76$) является физиологической, тогда как при расчете СКФ по цистатину С ($58,62 \pm 4,11$) выявлено значительное снижение фильтрационной способности почек. В группе беременных с уровнем цистатина С более 1,0 ($n = 10$) для значения 1,08 относительно развития преэклампсии отмечены чувствительность 87,5 % и специфичность 100 %. При ROC-анализе площади под кривой отмечена разница между тремя маркерами в группе беременных, у которых в дальнейшем диагностировали преэклампсию, а именно: цистатин С как отличный маркер (0,99), креатинин как хороший маркер (0,78) и мочевина (0,42) как неудовлетворительный маркер в ранней диагностике преэклампсии. **Выводы.** В нашем исследовании доказано, что у беременных на этапе доклинической реализации преэклампсии существенно повышены уровни сывороточного цистатина С, но не сывороточных креатинина и мочевины. Сывороточный цистатин С — эффективный и достоверный маркер в прогнозе преэклампсии у беременных во втором и третьем триместре гестации.

Ключевые слова: преэклампсия; цистатин С; креатинин; мочевина

V.G. Marichereda, M.Yu. Holubenko, L.I. Berlinska
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine**Priority of cystatin C among other renal biomarkers for pre-eclampsia diagnosing**

Abstract. Background. Placental ischemia and renal dysfunction are crucial elements of pre-eclampsia development. Thorough renal function control enables timely delivery and minimization of complications during pregnancy. It also enables pre-eclampsia diagnosing at the pre-clinical stage. The purpose was to study serum cystatin C levels and to evaluate its efficacy in pre-eclampsia prognosis compared to creatinine and urea serum levels in pregnant patients. **Materials and methods.** Thirty females at their first trimester of pregnancy were enrolled. Twenty females with a history of pre-eclampsia risk factors were included into the study group, 10 healthy females without any pre-eclampsia risk factors were included into the control group. Serum levels of cystatin C, creatinine and urea were studied at 22–36 weeks of gestation. **Results.** Comparison of mean values in a group of females, who subsequently developed pre-eclampsia ($n = 8$), and average values in females without pre-eclampsia ($n = 12$) demonstrated following cystatin C, creatinine and urea levels: 1.34 ± 0.11 mg/l vs 0.88 ± 0.03 mg/l, a significant difference for cystatin C has been demonstrated ($p < 0.001$); 78.54 ± 3.68 μ mol/l vs 69.06 ± 4.94 μ mol/l, a significant difference for creatinine has been demonstrated ($p < 0.05$); 2.79 ± 0.34 mmol/l vs 3.07 ± 0.23 mmol/l, no statistically significant

difference for urea has been demonstrated ($p = 0.364$). In a group of pregnant females, who subsequently developed pre-eclampsia, glomerular filtration rate as calculated based on creatinine level (88.25 ± 5.76 ml/min/1.73 m²) was physiologic. However, glomerular filtration rate as calculated based on cystatin C level (58.62 ± 4.11 ml/min/1.73 m²) demonstrated a significant decrease of renal filtration capacity. In females with cystatin C level over 1.0 mg/l ($n = 10$), sensitivity of 87.5 % and specificity of 100 % regarding pre-eclampsia development has been demonstrated for 1.08 value. Area under the ROC curve analysis demonstrated the difference between these three markers in a group of pregnant females, who further developed pre-eclampsia. Namely, cystatin C level as a perfect marker (0.99), creatinine level as a good marker (0.78) and urea level as a poor marker (0.42) for early pre-eclampsia diagnosing. **Conclusions.** Our study demonstrated a significant elevation of cystatin C serum levels in pregnant patients at the pre-clinical stage of eclampsia without any increase in creatinine and urea serum levels. Cystatin C serum level is an effective and reliable marker for pre-eclampsia prognosis at second and third trimesters of pregnancy.

Keywords: pre-eclampsia; cystatin C; creatinine; urea

Вакуленко Л.І.

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

Нирки та вегетативна дисфункція у дітей і підлітків (частина I)

Резюме. У статті обговорюються механізми взаємодії, розвитку і прогресування серцево-судинних ускладнень у дітей та підлітків із хронічною хворобою нирок. Підкреслюється провідна роль вегетативних порушень у розвитку серцево-судинних порушень. Розглядаються механізми, за допомогою яких підвищення активності симпатичної частини вегетативної нервової системи призводить до ураження нирок. Взаємодія симпатичної нервової та ренін-ангіотензинової систем при формуванні порушень з боку серцево-судинної системи та нирок розглядається як складова адаптаційно-приспосувального процесу організму. Універсальним патогенетичним фактором, який неодмінно супроводжує розвиток вегетативних дисфункцій та хронічної хвороби нирок у дітей і підлітків, є активація ренін-ангіотензинової системи. Спільні механізми розвитку кардіоренальних порушень визначають подальший односпрямований підхід до діагностики та лікування.

Ключові слова: діти; хронічна хвороба нирок; вегетативна дисфункція; артеріальна гіпертензія

Вступ

Сучасна медицина приділяє значну увагу коморбідній патології, зокрема поєднанням захворювань нирок і серця, які мають загальні фактори ризику та взаємний вплив [1, 2]. Захворювання серця і нирок, при якому гостра або хронічна дисфункція одного органа може викликати гостру або хронічну дисфункцію іншого, сьогодні визначають як кардіоренальний синдром [1, 3–5]. Значну поширеність має кардіоренальна взаємодія у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (кардіоренальний синдром 4-го типу) [1, 4], однак у педіатрії, на жаль, їй приділяється мало уваги [5].

Встановлено, що діти з хронічною хворобою нирок (ХХН) мають високі серцево-судинні ризики, що значно перевищують ризики здорових однолітків [6, 7], а в термінальній стадії ХХН смертність від серцево-судинних захворювань в 30 разів вища, ніж у загальній популяції дітей [8].

Хоч причинні фактори ризику серцево-судинних захворювань у разі ХХН повністю не встановлені, однак вони часто класифікуються на традиційні та нетрадиційні. До традиційних факторів належать, у першу чергу, симпатичне перевантаження, артеріальна гіпертензія

(АГ), гіпер- і дисліпідемія, кальцій-фосфорні порушення та ін. Нетрадиційними факторами ризику в популяції із ХХН вважають чинники, пов'язані з уремією [6, 9].

В обсерваційному когортному дослідженні SKiD, до якого ввійшли 586 дітей віком від 1 до 16 років з 2–4-ю стадіями ХХН, встановлено, що 39 % пацієнтів мали принаймні один фактор ризику, 22 % — два фактори ризику і 13 % — три фактори ризику серцево-судинних захворювань [10]. Кількість факторів ризику збільшується в міру прогресування ХХН і найбільша у дітей з термінальною стадією захворювання [6].

У міру прогресування ХХН зниження серцевої функції відбувається через формування АГ, гіпертрофії шлуночків і діастолічної дисфункції, що пов'язані з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій [1, 2, 11].

Вегетативні порушення у дітей та підлітків із хронічною хворобою нирок

Останнім часом у літературі накопичуються дані про роль надмірної активності симпатичної нервової системи (СНС) у виникненні коморбідного ураження

нирок і серця, особливо у дорослих пацієнтів із ХХН, але досліджень у педіатричній популяції щодо цього недостатньо [12]. Також недостатньо вивчені у дітей механізми взаємодії гуморальних параметрів і їх вплив на таку важливу ендогенну систему, як ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) [13]. У недавньому проведеному дослідженні вегетативної нервової системи (ВНС) у дітей із ХХН отримано результати щодо розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків у дітей, аналогічних отриманим раніше у дорослих пацієнтів. Це доводить важливу роль дисфункції ВНС і надмірної активності СНС у розвитку АГ, пов'язаної з ХХН, до несприятливих серцево-судинних наслідків у дорослих і підкреслює походження порушень у дитинстві [12]. Комплексне знання гуморальних механізмів, що діють при РААС, у педіатричній популяції може сприяти більш ефективній та раціональній фармакотерапії у дітей [13].

З урахуванням зв'язку між гіперактивністю СНС і дисфункцією ВНС із результирующим підвищенням ризиком серцево-судинних захворювань і прогресуванням ХХН важливою є стратегія управління дитячою ХХН через зниження надмірної активності СНС [12].

Існують добре встановлені патофізіологічні зв'язки між дитячою АГ і ХХН. Певні форми ХХН можуть викликати АГ, а та, в свою чергу, може призвести до ХХН у дорослих [14].

Відповідно до попередніх досліджень, у дітей на ранніх стадіях ХХН підтверджено надзвичайно високу поширеність субклінічного перебігу серцево-судинних захворювань [7, 8]. При обстеженні дітей із ХХН I–III стадій нами зареєстровано підвищений артеріальний тиск (АТ) у 22,3 % хворих, АГ — у 34,1 % пацієнтів, максимально у пацієнтів із III стадією ХХН (58,8 %) [15]. Іншими дослідниками виявлено, що 63 % дітей із ХХН I–IV стадій мали відхилення показників АТ [8].

Згідно з епідеміологічними даними, у кожної другої дитини або підлітка ХХН має перебіг з АГ [16]. У дітей і підлітків із термінальною стадією ниркової недостатності від АГ страждають 48–79 %, а 20–70 % мають неконтрольовану АГ [17, 18]. У нещодавно проведеному дослідженні показано, що діти з неконтрольованою АГ мають більш високий ризик прогресування ХХН порівняно з дітьми із нормальним АТ або контрольованою АГ [19].

У термінальній стадії захворювання нирок симпатична нервова активація знаходиться на дуже високому рівні, вище, ніж при есенціальній гіпертензії, і дорівнює або перевищує таку, що спостерігається при серцевій недостатності [20].

Вегетативні дисфункції у дітей та підлітків

В основі патогенезу вегетативних дисфункцій (ВД) лежить порушення рівноваги між симпатичною і парасимпатичною системами, обумовлене дезінтеграцією вищих вегетативних центрів [21–24]. Структурно-функціональні зміни в ділянці надсегментарних утворень призводять до формування генератора па-

тологічно посиленого збудження, що сприяє хронізації вегетативних розладів, збереженню переважання активності одного з відділів ВНС (симпатичного або парасимпатичного) [21]. Якщо генератор збудження локалізується переважно в задніх відділах гіпоталамуса, то у дітей фіксується симпатикотонія, якщо в передніх — ваготонія.

Принципово важливим є забезпечення вегетативною нервовою системою двох основних глобальних функцій: підтримки гомеостазу (постійність внутрішнього середовища організму) та вегетативного забезпечення діяльності (мобілізація функціональних систем організму у відповідь на дію зовнішніх чинників з метою адаптації до мінливих умов навколишнього середовища) [21, 22].

З одного боку, 25–80 % всіх хронічних захворювань супроводжується вегетативними розладами [23, 24]. З іншого — ВД, що виникла в дитячому чи підлітковому віці, стає несприятливим тлом і передвісником багатьох захворювань. Отже, майже немає патологічних станів, розвиток яких не був би пов'язаний із розладами ВНС.

Вегетативні дисфункції як самостійне захворювання діагностують здебільшого в дитячому віці [26]. Частота і поширеність ВД у дітей і підлітків значна — 50–75 % випадків серед пацієнтів з неінфекційною патологією [27]. У дітей порівняно з дорослими у разі порушення вегетативної регуляції виникають більш помітні вегетативні зміни, але водночас у них важче запідозрити небезпечну для життя органічну патологію [22].

Однією з особливостей розладів ВНС є поява перших ознак ВД у періоді новонародженості, а максимальних проявів — у підлітковому віці [24–26]. Говорячи про розвиток ВД у підлітків, необхідно пам'ятати про нейроендокринну перебудову, що має активний перебіг у пубертаті. Тому нестійка вегетативна регуляція відзначається у 95 % підлітків [23].

Вегетативні дисфункції розвиваються внаслідок комбінованого впливу кількох етіологічних факторів, серед яких виділяють дві основні групи — вроджені та набуті [28]. Причинами розладів вегетативної регуляції є спадкова схильність, патологія перинатального періоду, наслідки черепно-мозкових травм і нейроінфекцій, осередки хронічного запалення і соматичні захворювання, надмірні фізичні навантаження, емоційні порушення, несприятливі умови зовнішнього середовища та ін. [9, 10, 23, 28].

Симпатична нервова система забезпечує адаптацію організму до умов зовнішнього середовища, підсилює ерготропні реакції через збільшення продукції стрес-реалізуючих гормонів і активацію катаболічних процесів, тоді як парасимпатична нервова система сприяє збереженню сталості внутрішнього середовища організму (гомеостазу), виконуючи в основному трофотропну функцію [22]. Взаємодію двох відділів ВНС під час розвитку ВД сформулював Е.В. Неудахин. Згідно з його гіпотезою, у дебюті ВД, після дії причинного фактора відзначається компенсаторне підвищення

активності симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС, що характеризує фазу напруженої адаптації. У подальшому, якщо подразник існує тривалий час (стан хронічного стресу), підвищується пристосувальна роль гормональних механізмів і відносно зменшується роль нервових механізмів (підвищення активності одного з відділів ВНС супроводжується компенсаторною односпрямованою, але недостатньою зміною іншого відділу). Це стадія відносної компенсації. Надалі, при збереженні підвищеної активності одного з відділів ВНС, замість односпрямованих змін іншого відділу виникає його протилежна спрямованість (наприклад, замість компенсаторного підвищення активності вона знижується), що на вегетативному рівні відображає фазу декомпенсації [22].

У багатьох дітей із ВД визначається збільшення вмісту в крові стрес-реалізуючих гормонів, що пов'язано з підвищенням активності гіпоталамо-гіпофізарної системи, яка мобілізує симпатoadреналову систему. У разі високої активності симпатoadреналової системи знижується чутливість периферичних тканин до інсуліну, внаслідок чого стимулюється його утворення. Під впливом стрес-реалізуючих гормонів пригнічується використання глюкози, посилюється ліполіз, в організмі накопичуються вільні жирні кислоти, холестерин тощо [22].

Вегетативні дисфункції можуть відзначитися порушенням регуляції різних органів і систем, але частіше за все страждає серцево-судинна система [23, 24, 34]. Один із найпоширеніших станів — вегетосудинна дисфункція за гіпертензивним (гіперсимпатикотонічним) типом, яка спричиняє розвиток артеріальної гіпертензії. Згідно з епідеміологічними даними, в загальній популяції пацієнтів з АГ гіперсимпатикотонія спостерігається у більше ніж 50 % [29].

Тобто витоки підвищеного АТ знаходяться в дитячому й підлітковому віці. Отже, нині АГ у дітей та підлітків перейшла з групи патології, що зустрічається рідко, в розряд поширеної. Артеріальна гіпертензія є найважливішою соціально-економічною і медичною проблемою, залишаючись головним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця і захворювань мозку, частка смертності від яких у структурі загальної смертності перевищує 50 % [30]. Наявна АГ також призводить до ураження нирок, яке відзначають у кожного третього дорослого пацієнта з понад 10-річним анамнезом підвищеного АТ [14]. Серед дітей із нормальною масою тіла поширеність АГ становить близько 3,5 % [31].

Патогенез гіперсимпатикотонії

Сьогодні існують неспростовні докази важливості хронічної активації СНС як при есенціальній, так і при нирковій гіпертензії [32]. Безсумнівно, гіперсимпатикотонія є першим універсальним кроком у розвитку серцево-судинного та кардіоренального континууму. Механізм гіперсимпатикотонії складний і до кінця не вивчений. Є декілька шляхів формування гіперсимпатикотонії (рис. 1).

З одного боку, слід відзначити активацію РААС, що збільшує секрецію в клітинах юктагломерулярного апарату нирок реніну, який перетворює ангіотензиноген в ангіотензин I (слабкий вазоконстриктор), а той, у свою чергу, за допомогою ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) перетворюється в ангіотензин (Ang) II. Ang II є потужним вазоконстриктором з безліччю периферичних і центральних впливів [33]. Він викликає пряму периферичну вазоконстрикцію, а також модулює периферичну СНС, потенціюючи вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових закінчень. Крім перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, АПФ руйнує брадікінін, сполучаючи РААС і калікреїн-кінінову систему [9, 13].

Сьогодні дискусійною в патогенезі АГ у пацієнтів із ХХН є роль ренолази — ниркової молекули, яка здійснює потужну нефро- і кардіопротекторну дію, не пов'язану з ферментативною активністю [9]. У дітей як із серцевою, так і з нирковою недостатністю виявлялися загалом більш високі концентрації Ang I, Ang II та Ang 1–7, ніж у здорових [13].

З іншого боку, механізми, відмінні від РААС, також беруть участь у симпатичній гіперактивності при ХХН — цей ефект здійснюється через симпатичну імпульсацію зі стовбура мозку [33].

Гіперактивність симпатичного відділу ВНС безпосередньо або опосередковано через активацію РААС збільшує синтез ендотеліну-1, потужного вазоконстриктора. Це, в свою чергу, знижує можливість розслаблення судинної стінки у відповідь на вазодилатуючі стимули і служить причиною системної зміни мікроциркуляції та порушення перфузії як одного з ключових неімунних механізмів прогресування ХХН [34]. Крім того, в судинному ендотелії виявлена власна РААС, яка підтримує вазоконстрикцію [34].

Гіперсимпатикотонія та ендотеліальна дисфункція

Гіперсимпатикотонія взаємопов'язана зі зниженням продукції оксиду азоту (NO) як однієї з патогенетичних ланок ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ХХН [34, 35]. Зниження біодоступності NO вважається основним несприятливим наслідком вільнорадикальних реакцій при оксидативному стресі у пацієнтів із ХХН [35]. Всі ці фактори сприяють розвитку вазомоторної форми ЕД у пацієнтів із ХХН. Тобто ЕД проявляється послабленням або відсутністю вазодилатуючої реакції ендотелію та вазоконстрикцією.

Наступним фактором формування ЕД при ХХН є зниження здатності ендотелію судин синтезувати і вивільняти NO [36–38]. NO, утворюючись з умовно незамінної амінокислоти L-аргініну за участю NO-синтази (NOS), має особливе значення в клінічній патофізіології нирок. Є дані про синтез NO в ендотеліальних і гладком'язових клітинах ниркових судин, мезангіальних і епітеліальних канальцевих клітинах, завдяки чому він відіграє важливу роль в регуляції ниркового кровотоку, екскреторної функції нирок, тубулогломерулярного балансу. Ці ефекти частково здійснюються

шляхом взаємодії NO з PAAC та іншими біорегуляторами функцій нирок.

Одним із механізмів дефіциту NO є обмеження доступності L-аргініну внаслідок зниження його синтезу в нирках або порушення транспорту в клітину, порушення ниркової тубулярної регенерації аргініну, утилізації аргініну аргіназою [37]. Низький рівень сироваткового аргініну та його диметиллових похідних може сприяти розвитку та/або прогресуванню ХХН у дітей [39]. Крім того, накопичення кінцевих продуктів глікозилювання при прогресуванні ХХН знижує доступ NO до його мішеней [36]. Наявність запального процесу в нирках на тлі оксидативного стресу спричиняє інактивацію NO-активними формами кисню (Reactive Oxygen Species — ROS), що не тільки призводить до втрати вазодилаторних, антиагрегаційних, антиадгезивних ефектів NO, але і створює умови для реаліза-

ції цитотоксичних властивостей NO і подальшого пошкодження ниркової тканини [40]. Отже, NO, активно взаємодіючи з іншими медіаторами запалення, бере активну участь у спрямованості запального процесу в нирковій тканині. Спостерігається кореляція між рівнем загальної продукції NO та концентрацією в плазмі крові ADMA — ендogenous інгібітора NO-синтази, що запобігає перетворенню аргініну в цитрулін, тобто порушує синтез NO [38, 41]. Такі зміни відбуваються вже на ранніх стадіях ХХН у дітей [42]. Структурні зміни, які порушують нормальний кровоток у нирці, призводять до ішемічних змін, аналогічних тим, які відбуваються при вазоконстрикції судин всередині паренхіми внаслідок збільшення вмісту ангіотензину II, ендотеліну-1 або зменшення вмісту NO [43].

Із літературних даних відомо, що ЕД у дітей з ХХН спостерігається, починаючи з I стадії розвитку захво-

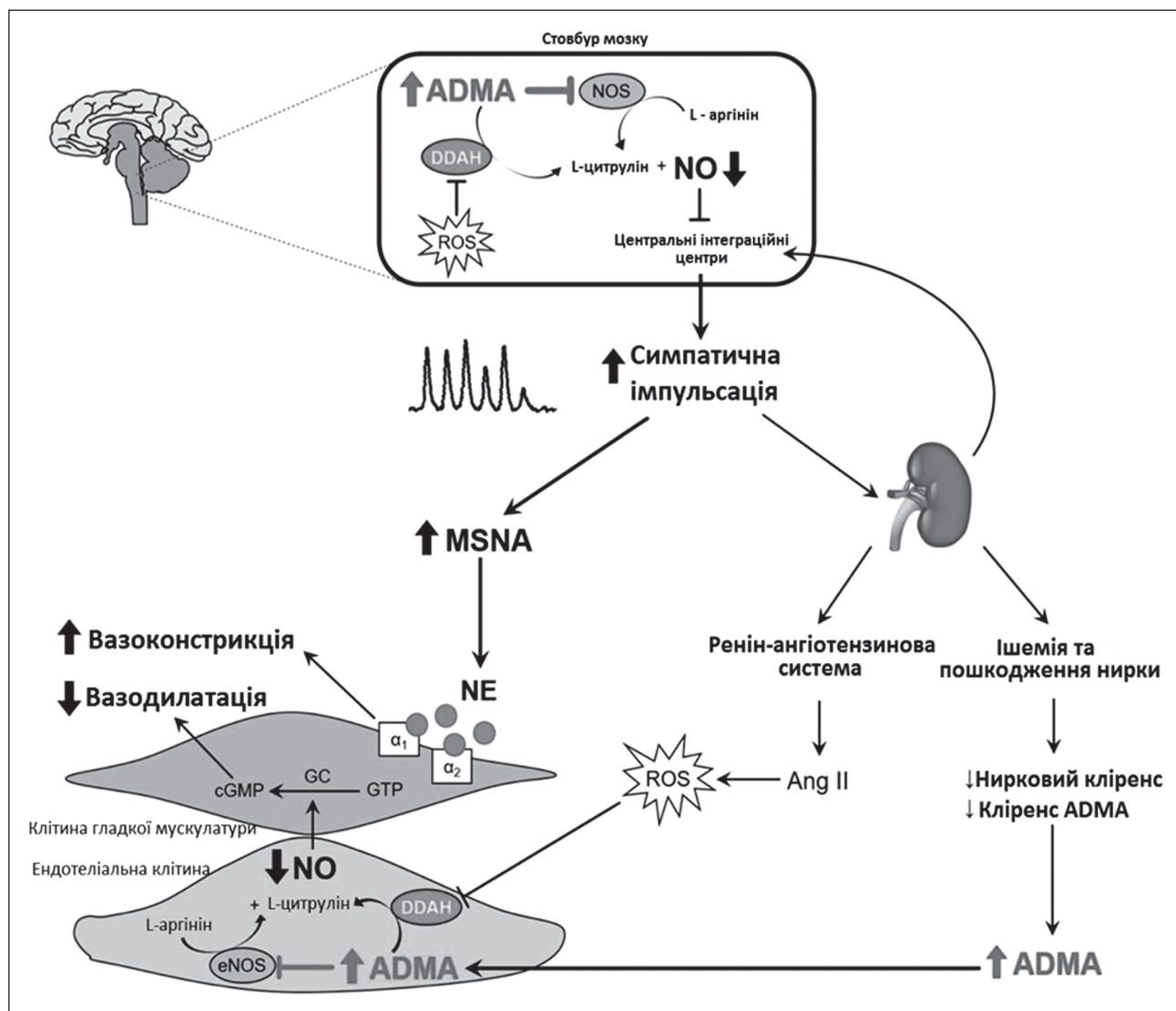


Рисунок 1. Патогенез гіперсимпатикотонії (згідно з [33]): ADMA — асиметричний диметиларгінін; Ang II — ангіотензин II; DDAH — диметиларгінін-диметиламіногідролаза; GC — гуанілатциклаза; GTP — гуанозин-5'-трифосфат; cGMP — циклічний гуанозинмонофосфат; NO — оксид азоту; NOS — синтаза оксиду азоту; eNOS — ендотеліальна синтаза оксиду азоту; NE — норадреналін; MSNA — активність симпатичного нерва; ROS — активні форми кисню

рювання. У пацієнтів реєструється збільшення вмісту потужного вазоконстриктора ендотеліну-1, що супроводжується зменшенням концентрації NO і зниженням відношення «NO/ендотелін-1» [34]. Взаємовідносини біомаркерів з множинними ЕД вказують на те, що у пацієнтів з ХХН присутні декілька порушень функції ендотелію [41].

Наступний компонент РААС — альдостерон

Наступним компонентом РААС є стероїдний гормон альдостерон, який є регулятором реабсорбції натрію в нирках і, відповідно, регулятором обсягу екстрацелюлярної рідини й метаболізму калію [13, 45]. Активація РААС стимулює посилену секрецію альдостерону клубочковою зоною кори надниркових залоз. У цілому секреція його в організмі контролюється РААС разом з іонами калію, передсердним натрійуретичним гормоном, адренкортикотропним гормоном і дофаміном. Альдостерон виявляє свою специфічну дію через мінералокортикоїдні рецептори, які експресуються в клітинах епітелію, що здійснюють транспорт натрію (епітеліальні клітини дистального відділу нефрона, дистального відділу товстого кишечника, прямої кишки, слинних і потових залоз) [13, 45].

Діючи на мінералокортикоїдні рецептори епітеліальних клітин дистальних ниркових каналців, альдостерон сприяє затримці іонів натрію в обмін на виведення іонів калію і магнію, що викликає затримку рідини і електролітний дисбаланс. Розвивається об'ємзалежна гіпертонія, об'ємне перевантаження серця, гіпокаліємія і гіпомagneмія [13, 45].

Це пояснює патофізіологічну роль ангіотензину II і альдостерону в розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань.

Окрім класичних, виявлено ефекти альдостерону на неепітеліальні клітини різних органів, включаючи серце і судини. Отримано докази дії альдостерону на процес ремоделювання і посилення формування колагену в органах і тканинах, вплив на ендотеліальну функцію, сприяння прогресуванню як ниркових, так і кардіоваскулярних уражень [45].

Підвищена ниркова аферентна імпульсація

Нирки значно іннервуються як нирковими аферентними сенсорними, так і еферентними симпатичними нервами і зв'язуються з ЦНС через сенсорні аферентні нерви [20, 46]. Підвищена ниркова аферентна імпульсація безпосередньо впливає на симпатичну імпульсацію в нирки через еферентні нерви, котрі мають вирішальне значення для синтезу норадреналіну, ключового ефектора СНС [46].

Дані досліджень, проведених як з участю тварин, так і людей, показують, що нервові сигнали, що йдуть від нирок, відіграють роль у посиленні симпатичного імпульсу в разі ХХН [33, 45]. Сьогодні є очевидним, що ниркові симпатичні нерви відіграють ключову роль в патогенезі експериментальної й есенціальної гіперто-

нії завдяки впливу на вивільнення реніну, швидкість клубочкової фільтрації і реабсорбцію натрію в ниркових каналцях [32]. В експериментальних дослідженнях показано, що пошкодження нирок без зниження ниркової функції також призводить до посилення симпатичної імпульсації. Крім того, такі ліганди, як сечовина і аденозин, рівень яких підвищений при ХХН, можуть стимулювати ниркові нерви, що також сприяє збільшенню симпатичної активації СНС [33].

Наслідки гіперсимпатикотонії

Тривала активація СНС призводить до чотирьох груп наслідків [46]:

1. Гемодинамічні ефекти проявляються підвищенням частоти серцевих скорочень і вазоконстрикцією. В міокарді гемодинамічні наслідки активації СНС супроводжуються підвищенням потреби в кисні і зниженням коронарного резерву, у нирках симпатична стимуляція в кінцевому підсумку реалізується у вигляді затримки натрію та води.

2. Метаболічні ефекти полягають у формуванні інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, розвитку порушень ліпідного обміну.

3. Трофічні ефекти полягають в індукції і подальшій стимуляції серцево-судинного ремоделювання, а також ендотеліальної дисфункції.

4. Зміни коагуляції включають підвищення рівня гематокриту, активацію тромбоцитів, прокоагуляційну дію.

Висновки

1. Взаємодія симпатичної нервової системи й ренін-ангіотензинової системи при формуванні порушень з боку серцево-судинної системи та нирок є складовою адаптаційно-приспосувального процесу організму.

2. Активація ренін-ангіотензинової системи є універсальним патогенетичним фактором, який неодмінно супроводжує розвиток вегетативних дисфункцій та хронічної хвороби нирок у дітей і підлітків.

3. Спільні механізми розвитку кардіоренальних порушень визначають односпрямований підхід до діагностики та лікування.

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

Список літератури

1. Raina R., Nair N., Chakraborty R., Nemer L., Dasgupta R., Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol. Res.* 2020. 11(2). 76-88. doi: 10.14740/cr955.
2. Иванов Д.Д., Курята А.В., Гармиш И.П. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск. *Почки.* 2018. 7(2). 81-90. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127393.
3. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J.E.A. et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019. 139(16). e840–e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.

4. Ronco C., Bellasi A., Di Lullo L. *Cardiorenal Syndrome: An Overview*. *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2018. 25(5). 382-390. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.004.
5. Olowu W.A. *Epidemiology, pathophysiology, clinical characteristics and management of childhood cardiorenal syndrome*. *World J. Nephrol.* 2012. 1(1). 16-24. doi: 10.5527/wjn.v1.i1.16.
6. Tian J., Niu L., An X. *Cardiovascular risks in chronic kidney disease pediatric patients*. *Exp. Ther. Med.* 2017. 14(5). 4615-4619. doi: 10.3892/etm.2017.5117.
7. Mitsnefes M.M. *Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease*. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. 23. 578-585. doi: 10.1681/ASN.2011111115.
8. Hsu C.N., Lu P.C., Lo M.H., Lin I.C., Tain Y.L. *The Association between Nitric Oxide Pathway, Blood Pressure Abnormalities, and Cardiovascular Risk Profile in Pediatric Chronic Kidney Disease*. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(21). 5301. doi: 10.3390/ijms20215301.
9. Skrzypczyk P., Okarska-Napierala M., Stelmaszczyk-Emmel A., Górska E., Pańczyk-Tomaszewska M. *Renalase in children with chronic kidney disease*. *Biomarkers.* 2019. 24(7). 638-644. doi: 10.1080/1354750X.2019.1642957.
10. Wilson A.C., Schneider M.F., Cox C. et al. *Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease*. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. 6. 2759-2765. doi: 10.2215/CJN.03010311.
11. Vidi SR. *Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children*. *Curr. Opin. Pediatr.* 2018. 30(2). 247-251. doi: 10.1097/MOP.0000000000000595.
12. Barletta G.M., Flynn J., Mitsnefes M. et al. *Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study*. *Pediatr. Nephrol.* 2014. 29(6). 1059-1065. doi: 10.1007/s00467-013-2737-8.
13. Suessenbach F.K., Burckhardt B.B. *Levels of angiotensin peptides in healthy and cardiovascular/renal-diseased paediatric population — an investigative review*. *Heart Failure Reviews.* 2019. 24. 709-723. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09797-y>.
14. Іванов Д.Д. *Нефрологія «під мікроскопом»: міждисциплінарні аспекти. Нирки і артеріальна гіпертензія. Український медичний часопис.* 2019. Т. VII/VIII. 4(132).
15. Vakulenko L.I. *24-hour blood pressure profile in children with chronic pyelonephritis and chronic kidney disease stages I—III*. *Kidneys.* 2019. 8(3). 66-72.
16. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. *Pediatrics.* 2017. 140. 1-72. e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
17. Wühl E., Schaefer F. *Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease*. In: Lurbe E., Wühl E. (eds). *Hypertension in Children and Adolescents*. 2019. *Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection*. Springer, Cham. P. 239-255.
18. Halbach S., Flynn J. *Treatment of hypertension in children with chronic kidney disease*. *Curr. Hypertension Rep.* 2015. 17(1). 503. doi: 10.1007/s11906-014-0503-3.
19. Kamath N., Iyengar A., George N., Luycck V.A. *Risk Factors and Rate of Progression of CKD in Children*. *Kidney Int. Rep.* 2019. 4(10). 1472-1477. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.06.004.
20. Becker B.K., Zhang D., Soliman R., Pollock D.M. *Autonomic nerves and circadian control of renal function*. *Auton. Neurosci.* 2019. 217. 58-65. doi: 10.1016/j.autneu.2019.01.003.
21. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. *Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: рук-во для врачей*. М.: МИА, 2010. 637 с.
22. Неудахин Е.В. *Обоснование энерготропной терапии вегетативных расстройств у детей*. *РМЖ.* 2018. 2(II). 107-112.
23. Чутко Л.С., Сурушкіна С.Ю., Яковенко Е.А., Корнишина Т.Л. *Вегетососудистая дистонія у дітей і підлітків. Клинико-психофизиологические проявления и терапия (обзор). Практика педиатра.* 2019. 3. 17-21.
24. Майданник В.Г. [та ін.]. *Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність*. Київ: Логос, 2017. 300 с.: табл., іл.
25. Борисова Т.П., Абатуров А.Е. *Клинические проявления и коррекция вегетативной дисфункции у детей и подростков. Здоровье ребенка.* 2018. 13(6). 588-594. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143165.
26. Міхеева Т.М., Нечитайло Д.Ю., Понюк В.В., Фоміна Т.П. *Особливості вегетативного стану та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастроудоденальною патологією*. *Запорожский медицинский журнал.* 2018. Т. 20. 5(110). 651-654. DOI: 10.14739/2310-1.
27. Беляева Л.М., Колупаева Е.А., Король С.М., Микульчик Н.В. *Синдром вегетативной дисфункции у детей: мифы и реальность*. *Медицинские новости.* 2013. 5. 5-15.
28. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Пишеничникова И.И. *Современные рекомендации по лечению и диагностике вегетативной дистонии у детей и подростков*. *Медицинский совет.* 2016. 16. 116-123.
29. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Гусева Т.Ф., Зыкова А.А. *Гиперсимпатикотония в патогенезе развития артериальной гипертензии и поражения сердца у лиц молодого и среднего возраста: возможности бисопролола в кардиопротекции*. *Кардиология.* 2018. 58(3). 63-72. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.3.10100>.
30. Агапатов Л.И., Черепнина И.В. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии*. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019. 64(4). 114-127. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-114-127.
31. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J. et al. *Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics — 2016 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation.* 2016. 133(4). 447-454. doi: 10.1161/CIR.0000000000000366.
32. Parati G., Esler M. *The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure*. *European Heart Journal.* 2012. 33(9). 1058-66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs041>.
33. Kaur J., Young E.B., Fadel J.P. *Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms*. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(8). 1682. <https://doi.org/10.3390/ijms18081682>.
34. Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. *Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей*. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018. 63(2). 48-52. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52.
35. Carlstrom M., Montenegro M.F. *Therapeutic value of stimulating the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway to attenuate oxidative stress and restore nitric oxide bioavailability in cardiorenal disease*. *J. Intern. Med.* 2019. 285(1). 2-18. doi: 10.1111/joim.12818.

36. Протопопов А.А., Нестеренко О.В., Бородулин В.Б., Шевченко О.В. Гипергомоцистеинемия как предиктор прогрессирования хронического пиелонефрита. *Клиническая нефрология*. 2013. 6. 33-36.

37. Martens C.R., Kirkman D.L., Edwards D.G. The Vascular Endothelium in Chronic Kidney Disease: A Novel Target for Aerobic Exercis. *Exerc Sport Sci Rev*. 2016. 44(1). 12-9. doi: 10.1249/JES.0000000000000065.

38. Reddy Y.S., Kiranmayi V.S., Bitla A.R., Krishna G.S., Rao P.V., Sivakumar V. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease. *Indian J. Nephrol*. 2015. 25(5). 287-91. doi: 10.4103/0971-4065.147376.

39. Chen J., Hamm L.L., Mohler E.R. et al. Interrelationship of Multiple Endothelial Dysfunction Biomarkers with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2015. 10(7). e0132047. doi: 10.1371/journal.pone.0132047.

40. Drozd D., Łatka M., Drozd T., Sztęfko K., Kwinta P. Thrombomodulin as a New Marker of Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease in Children. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2018. 1619293. DOI: 10.1155/2018/1619293.

41. Brooks E.R., Haymond S., Rademaker A. et al. Contribution of symmetric dimethylarginine to GFR decline in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol*. 2018. 33(4). 697-704. doi: 10.1007/s00467-017-3842-x.

42. Chien S.J., Lin I.C., Hsu C.N., Lo M.H., Tain Y.L. Homocysteine and Arginine-to-Asymmetric Dimethylarginine Ratio Associated with Blood Pressure Abnormalities in Children with Early Chronic Kidney Disease. *Circ. J*. 2015. 79(9). 2031-7. doi: 10.1253/circ.CJ-15-0412.

43. Иноземцева Н.Д., Захарова Н.Б., Россоловский А.Н. Значение молекулярных маркеров в изучении эндотелиальной дисфункции у больных МКБ (обзор литературы). *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2015. 5(6). 902-905.

44. Noh M.R., Jang H.S., Kim J., Padanilam B.J. Renal Sympathetic Nerve-Derived Signaling in Acute and Chronic Kidney Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. 21(5). pii: E1647. doi: 10.3390/ijms21051647.

45. Sata Y., Head G.A., Denton K., May C.N., Schlaich M.P. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Front Med. (Lausanne)*. 2018. 5. 82. doi: 10.3389/fmed.2018.00082.

46. Конради А.О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 2012. 18(6). 577-583.

Отримано/Received 02.04.2020

Рецензовано/Revised 10.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.04.2020 ■

Information about author

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

Вакуленко Л.И.

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

Почки и вегетативная дисфункция у детей и подростков (часть I)

Резюме. В статье обсуждаются механизмы взаимодействия, развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у детей и подростков с хронической болезнью почек. Подчеркивается главенствующая роль вегетативных нарушений в развитии сердечно-сосудистых нарушений. Рассматриваются механизмы, с помощью которых повышение активности симпатической части вегетативной нервной системы приводит к поражению почек. Взаимодействие симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем при формировании нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы

и почек рассматривается как составляющая адаптационно-приспособительного процесса организма. Универсальным патогенетическим фактором, который непременно сопровождает развитие вегетативных дисфункций и хронической болезни почек у детей и подростков, является активация ренин-ангиотензиновой системы. Общие механизмы развития кардиоренальных нарушений определяют дальнейший однонаправленный подход к диагностике и лечению.

Ключевые слова: дети; хроническая болезнь почек; вегетативная дисфункция; артериальная гипертензия

L.I. Vakulenko

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

Kidneys and autonomic dysfunction in children and adolescents (part I)

Abstract. The article discusses the mechanisms of interaction, development and progress of cardiovascular complications in children and adolescents with chronic kidney disease. The dominant role of autonomic dysfunction in the development of cardiovascular disorders is emphasized. The mechanisms are described by which an increase in the activity of sympathetic part of autonomic nervous system leads to kidney damage. Interaction of sympathetic nervous system and renin-angiotensin system during the formation of cardiovascular and kidney diseases

is considered as a component of adaptive process of the body. The universal pathogenetic factor that accompanies the development of autonomic dysfunction and chronic kidney disease in children and adolescents is activation of renin-angiotensin system. The general mechanisms for the development of cardio-renal disorders determine further unidirectional approaches to the diagnosis and treatment.

Keywords: children; chronic kidney disease; autonomic dysfunction; arterial hypertension

L.I. Vakulenko

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

Kidneys and autonomic dysfunction in children and adolescents (part I)

Abstract. *The article discusses the mechanisms of interaction, development and progress of cardiovascular complications in children and adolescents with chronic kidney disease. The dominant role of autonomic dysfunction in the development of cardiovascular disorders is emphasized. The mechanisms are described by which an increase in the activity of sympathetic part of autonomic nervous system leads to kidney damage. Interaction of sympathetic nervous system and renin-angiotensin system during the formation of cardiovascular and kidney diseases is considered as a component of adaptive process of the body. The universal pathogenetic factor that accompanies the development of autonomic dysfunction and chronic kidney disease in children and adolescents is activation of renin-angiotensin system. The general mechanisms for the development of cardiorenal disorders determine further unidirectional approaches to the diagnosis and treatment.*

Keywords: *children; chronic kidney disease; autonomic dysfunction; arterial hypertension*

Introduction

Modern medicine pays much attention to comorbid pathology, in particular the kidney and heart diseases combination with mutually shared risk factors [1, 2]. Heart and kidney comorbid state whereby acute or chronic dysfunction in one organ induces acute or chronic dysfunction of the other is now defined as a cardiorenal syndrome [1, 3–5]. Cardiorenal interactions are common in patients with chronic kidney disease (CKD) (cardiorenal syndrome type 4) [1, 4], but unfortunately, little attention has been so far paid to this issue in pediatrics [5].

Children with CKD have been found to have high cardiovascular risks that significantly exceed those among their healthy peers [6, 7], and in the terminal stage of CKD, cardiovascular mortality rates are 30 times higher than in the age-matched general pediatric population [8].

Although the causal and risk factors for cardiovascular disease in CKD have not been fully identified, they are usually classified as traditional and non-traditional ones. The traditional factors include, first of all, sympathetic hyperactivation, hypertension, hyper- and dyslipidemia, abnormal calcium-phosphorous metabolism, etc. Non-traditional risk factors are commonly consi-

dered as factors associated with uremia in the CKD population [6, 9].

The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) observational cohort study of 586 children aged 1–16 years with stage 2–4 CKD found that 39 % of patients had at least one risk factor, 22 % had two risk factors and 13 % had three cardiovascular risk factors [10]. The number of these risk factors increases as CKD progresses and is the greatest in children with end-stage CKD [6].

As CKD progresses, cardiac function decrease occurs owing to arterial hypertension (AH), ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction development which are associated with an increased risk of adverse cardiovascular events [1, 2, 11].

Autonomic disorders in children and adolescents with CKD

Recently, data on the role of the sympathetic nervous system (SNS) in the development of comorbid renal and cardiac dysfunction, particularly in adult patients with CKD, have been accumulated in the literature, but it has not been studied in detail among the pediatric population with CKD [12]. The mechanisms for humoral parameters interaction

and their effect on such an important endogenous system as the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) have not been well studied in children [13]. The results of a recent study on the autonomic nervous system (ANS) in children with CKD have shown the development of adverse cardiovascular effects similar to those previously encountered in adult patients. This demonstrates an important role of ANS dysfunction and SNS over-activity in the development of hypertension associated with CKD and adverse cardiovascular effects in adults as well as emphasizes its childhood origin [12]. A broad view of the humoral mechanisms existing in the pediatric RAAS might contribute to a more effective and rational pharmacotherapy in children [13].

Given the link between both the SNS over-activity and ANS dysfunction and the resultant increased risk for both cardiovascular diseases and CKD progression, a strategy developed to decrease SNS over-activity is essential in the management of pediatric CKD [12].

There are well ascertained pathophysiological links between pediatric hypertension and CKD. Some types of CKD can result in hypertension, which in turn can lead to CKD in adults [14].

According to previous studies, an extremely high prevalence of subclinical cardiovascular diseases has been confirmed in children with early stages of CKD [7, 8]. In the examination of children with I–III stage CKD, we observed elevated blood pressure (BP) in 22.3 % of patients, hypertension in 34.1 % of patients, while the highest rates were among patients with stage III CKD (58.8 %) [15]. Other researchers found that 63 % of children with I–IV stage CKD had abnormal BP [8].

According to epidemiological data, every second child or adolescent has CKD with AH [16]. Among children and adolescents with end-stage renal failure, 48 to 79 % are hypertensive, including 20 to 70 % of individuals having uncontrolled AH [17, 18]. A recent study has shown that children with uncontrolled AH have a higher risk of CKD progression than children with normal BP or controlled AH [19].

A high sympathetic nerve activity at the late stage of kidney disease greatly exceeds that in essential hypertension and is equal to or higher than that observed in heart failure [20].

Autonomic dysfunction in children and adolescents

The pathogenesis of autonomic dysfunction (AD) is based on the imbalance between the sympathetic and parasympathetic systems due to the disintegration of higher autonomic centers [21–24]. Structural and functional changes in the area of suprasegmental structures lead to a generation of pathologically intensified excitation resulting in the chronicity of autonomic disorders, maintaining the predominance of one ANS division activity over the other (sympathetic or parasympathetic) [21]. If the generator of pathologically intensified excitation is localized mainly in the posterior hypothalamus, then sympathicotonia is observed in children, if in the anterior hypothalamus — vagotonia.

An essential role of the ANS is ensuring two key global functions: to maintain homeostasis (the internal steady state within an organism) and the autonomic maintenance

of the activity (mobilization of body functional systems in response to external factors for an adaptation to changing environmental conditions) [21].

On the one hand, 25–80 % of all chronic diseases are accompanied by autonomic disorders [23, 24]. On the other hand, AD originated in childhood or adolescence becomes an adverse condition and a predictor of many diseases. Thus, there are almost no pathological conditions independent of the ANS disorders in which they are found.

AD as a separate disease is mainly diagnosed in childhood [26]. The incidence and prevalence of AD in children and adolescents is significant accounting for 50–75 % of cases in patients with non-communicable pathology [27]. Unlike adults, children appear predisposed to greater changes in the autonomic imbalance, while at the same time, a life-threatening organic pathology is more difficult to suspect in children [22].

One of the main features of ANS imbalance relates to the first symptoms of AD occurrence even in the neonatal period reaching maximum manifestations in adolescence [24–26]. Regarding the development of AD in adolescents, the neuroendocrine remodeling that is actively occurring during puberty would also need to be borne in mind. Therefore, unstable autonomic regulation is observed in 95 % of adolescents [23].

AD results from a combined influence of several etiological factors, among which there are two main groups: congenital and acquired [28]. The causes of autonomic imbalance are hereditary predisposition, pathology of the perinatal period, consequences of traumatic brain injuries and neuroinfections, chronic inflamed lesion foci and somatic diseases, extreme physical activity, emotional disturbances, hostile environments, etc. [9, 10, 23, 28].

SNS overall function is that of performing the body adaptation responses when faced with changes in the external and internal environment, enhancing ergotropic regulation by increasing production of stress hormones and activation of catabolic processes, while the parasympathetic system is the main controller of the internal environment (homeostasis) owing to trophotropic effects [22]. Neudakhin E.V. formulated the interaction between two divisions of the ANS in AD development. This hypothesis stated a compensatory increase in the activity of both sympathetic and parasympathetic ANS divisions with characteristic of intensive adaptation stage at the onset of AD following a causative agent action. Thereafter, if a trigger exists for a long time (a state of chronic stress), the adaptive activity of hormonal mechanisms reinforces and the role of neuromechanisms is relatively reduced (an increase in one of the ANS division activity is accompanied by a compensatory unidirectional but insufficient change in the other division). This is a stage of relative compensation. With further maintaining the increased activity of one division of the ANS, instead of unidirectional changes in the other division, its inverse response occurs (for example, rather than enforcing compensatory activity, its decreases) indicating the decompensated stage at the autonomic level [22].

In many children with AD, an increased blood content of stress hormones is determined, which is associated with an enhancement of the hypothalamic-pituitary system ac-

tivity followed by the sympathoadrenal system mobilization. The sympathoadrenal hyperactivity contributes to a decrease in insulin sensitivity in peripheral tissues resulting in stimulation of insulin production and secretion. Stress hormones act to reduce glucose disposal, stimulate lipolysis, thus contributing to free fatty acids, cholesterol, and other accumulation in the body [22].

AD may manifest itself as an impaired regulation of various organs and systems, but cardiovascular system is typically affected [23, 24, 34]. One of the most common conditions is hypertensive type of dysautonomia (hypersympathicotonic) that causes AH development. On epidemiological evidence, hypersympathicotonia is observed in more than 50 % within the general population of AH patients [29].

That is, elevated BP arises from childhood and adolescence. Thus, at present, AH in children and adolescents has graduated from the group of rare pathology to the category of common diseases. AH is a major socio-economic and medical problem while remaining a crucial risk factor

for coronary heart disease and brain diseases with overall mortality rate exceeding 50 % [30]. AH also leads to kidney damage, which is diagnosed in every third adult patient with a more than 10-year history of elevated BP [14].

Among normal-weight children, the prevalence of AH is about 3.5 % [31].

Pathogenesis of hypersympathicotonia

Currently, there is overwhelming evidence to support a great importance of SNS chronic activation in both essential and renal hypertension [32]. Undoubtedly, hypersympathicotonia is the first universal step in cardiovascular and cardiorenal disease continuum.

The mechanism of hypersympathicotonia is complex and has not been completely studied. There are several ways of hypersympathicotonia development (Fig. 1).

First of all, it is worth noting the renin-angiotensin-aldosterone system activation. The latter increases renin synthesis in cells of the renal juxtaglomerular apparatus, which

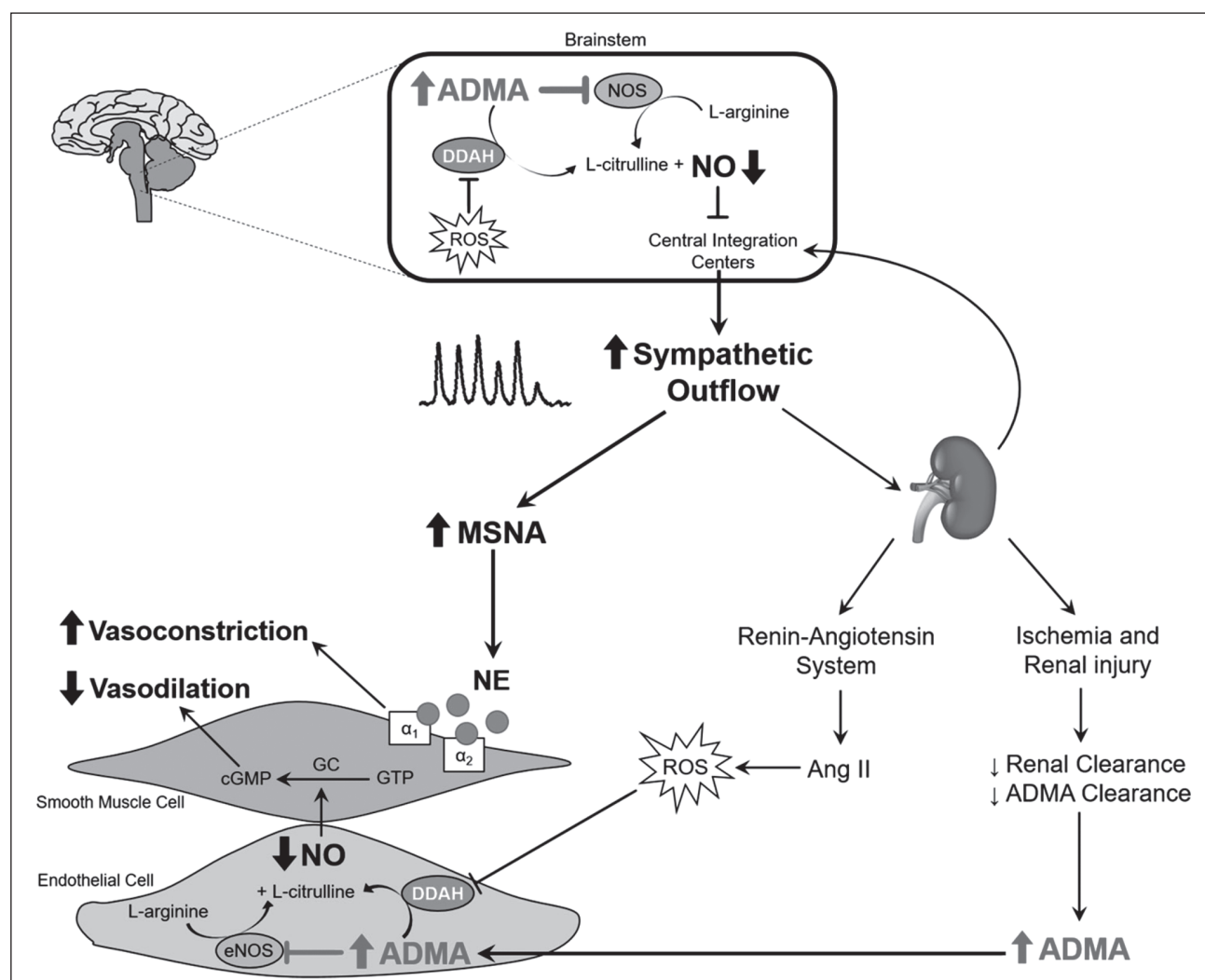


Figure 1. Pathogenesis of hypersympathicotonia (according to [33])

Notes: ADMA — asymmetric dimethylarginine; Ang II — angiotensin II; DDAH — dimethylarginine dimethylaminohydrolase; GC — guanylate cyclase; GTP — guanosine-5'-triphosphate; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; NO — nitric oxide; NOS — nitric oxide synthase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; NE — noradrenaline; MSNA — muscle sympathetic nerve activity; ROS — reactive oxygen species.

cleaves angiotensinogen to angiotensin I (Ang I) (weak vasoconstrictor), and that, in its turn, is further cleaved into angiotensin II (Ang II) by the action of angiotensin-converting enzyme (ACE). Ang II is a potent vasoconstrictor with numerous peripheral and central actions [33]. It causes direct vasoconstriction of the peripheral vessels and also modulates peripheral SNS by stimulating norepinephrine release from sympathetic nerve terminals. In addition to converting Ang I into Ang II, ACE inactivates bradykinin, integrating RAAS and kallikrein-kinin system [9, 13].

The role of reninase, which is a kidney-derived molecule exerting potent nephro- and cardioprotective effects not related to its enzymatic activity, is controversial in the pathogenesis of AH in CKD patients [9].

In children with both cardiac and renal failure, in general, higher levels of Ang I, Ang II and Ang 1–7 were found than in healthy subjects [13].

However, mechanisms other than RAAS are also involved in sympathetic hyperactivity in CKD and this effect is mediated by sympathetic outflow from the brainstem [33].

Hyperactivity of the sympathetic division of the ANS directly or indirectly via RAAS activation increases the synthesis of endothelin-1 which is a potent vasoconstrictor. This, in its turn, reduces the vascular wall ability to relax in response to vasodilating stimuli and causes systemic microcirculation alteration and impaired perfusion as one of the key non-immune mechanisms of CKD progression. In addition, a local RAAS promoting vasoconstriction has been revealed in the vascular endothelium [34].

Hypersympathicotonia and endothelial dysfunction

Hypersympathicotonia is associated with a decrease in the production of nitric oxide (NO) as one of the pathogenetic links of endothelial dysfunction (ED) in CKD patients [34, 35]. Reduction in NO bioavailability has been associated with major adverse effect of free radical reactions in oxidative stress in CKD patients [35]. All these factors contribute to the vasomotor type of ED development in patients with CKD. That is, ED manifests itself in an attenuation or absence of endothelial vasodilating reaction and vasoconstriction.

The next mechanism in the development of ED in CKD is a reduced ability of vascular endothelium to synthesize and release NO [36–38]. NO is synthesized from a semi-essential amino acid L-arginine by NO synthase (NOS) and it is of particular importance in a clinical kidney pathophysiology. There is evidence of NO synthesis in endothelial and smooth muscle cells of renal vessels, glomerular mesangial cells and renal tubular cells, so it is an absolutely essential part in the regulation of renal blood flow, kidney excretory function, tubuloglomerular feedback. These effects are partially realized by means of interactions between NO and RAAS, and other bioregulators of renal function.

One of the NO deficiency mechanisms is a reduction in L-arginine availability due to a decrease in its generation in renal tubular cells and impaired transport or cellular uptake as well as depleted arginine pool and increased breakdown of arginine both by arginases and NOS [37]. Low levels of serum arginine and its dimethyl derivatives were found to

be associated with CKD development and/or progression in children [39]. Moreover, the accumulation of glycosylation end-products as CKD progresses may reduce NO effect on its targets [36]. Renal inflammatory process and oxidative stress are responsible for NO inactivation by reactive oxygen species, not only resulting in the loss of endothelial vasorelaxing, antiaggregant and antiadhesive properties of NO, but also mediates the realization of its cytotoxic properties worsening a damage to the renal tissue [40]. Thus, NO actively interacts with other inflammatory mediators and is greatly involved in the tendency of renal inflammatory process. A correlation has been found between the total level of NO production and plasma concentration of asymmetric dimethyl arginine, an endogenous inhibitor of NOS, which prevents the conversion of arginine to citrulline, thus inhibiting NO synthesis [38, 41]. These changes occur from the early stages of CKD in children [42]. Structural changes violating normal renal blood flow are conducive to ischemic changes similar to those that are typical for vasoconstriction in the parenchyma due to increased levels of Ang II, endothelin-1 or reduced NO levels [43].

The literature suggests that ED was observed since stage I CKD in children, the patients demonstrated an increase in plasma concentrations of the most potent endogenous vasoconstrictor endothelin-1, which was accompanied by a decrease in both NO levels and NO/endothelin-1 ratio [34]. Interrelations between biomarkers and ED indicate that CKD patients present with multiple mechanisms of endothelial function disorders [41].

Aldosterone as an important element and mediator of the RAAS effects

The next component of RAAS is the steroid hormone aldosterone which stimulates renal sodium reabsorption and thereby regulates an extra-cellular fluid volume and potassium metabolism [13, 45]. Aldosterone release from the zona glomerulosa of the adrenal cortex is driven by RAAS activation. In general, its secretion in the body is controlled by RAAS along with potassium ions, atrial natriuretic hormone, adrenocorticotrophic hormone and dopamine. The specific effects of aldosterone are mediated via cell-membrane mineralocorticoid receptors expressed in epithelial cells for sodium transport across the cell membranes (epithelial cells of the distal nephron, distal colon, rectum, salivary and sweat glands) [13, 45].

Aldosterone binds to the mineralocorticoid receptors in the distal tubular epithelial cells of the kidney and promotes sodium ions retention in return of potassium and magnesium ions excretion resulting in fluid retention and electrolyte imbalance. Consequently, it causes a volume-dependent hypertension, cardiac volume overload, hypokalemia and hypomagnesemia [13, 45].

This explains the pathophysiological role of Ang II and aldosterone in the development and progression of cardiovascular diseases.

Besides the classic effects of aldosterone, non-epithelial cells of various organs are also targets for its actions, including the heart and blood vessels. Aldosterone-induced processes of remodeling and enhancement of collagen synthe-

sis in organs and tissues, influence on endothelial function contributing to both renal and cardiovascular diseases progression have been proven [45].

Increased renal afferent impulses

The kidneys are densely innervated by both renal afferent sensory and efferent sympathetic nerves and interlinked with the CNS via sensory afferent nerves [20, 46]. Increased renal afferent impulses directly influence the sympathetic impulses into the kidney via the efferent nerves that is a decisive factor for synthesis of norepinephrine, a key effector of the SNS [46].

Studies conducted both in animals and among humans have shown that neural signals emanating from the kidneys play a role in enhancing sympathetic impulses in CKD [33, 45]. It seems clear nowadays that the renal sympathetic nerves are central to the pathogenesis of experimental and essential hypertension owing to the effects on renin release, glomerular filtration rate, and sodium reabsorption in the renal tubules [32]. Experimental studies have shown that kidney damage without reduced renal function also leads to increased sympathetic impulses. Furthermore, ligands such as urea and adenosine, which are elevated in CKD, are considered responsible for stimulation of the renal nerves, additionally increasing the sympathetic activation of the ANS [33].

Outcomes of hypersympathicotonia

Prolonged activation of the SNS causes four types of effects [46]:

1. Hemodynamic effects manifest itself in increased heart rate and vasoconstriction. The hemodynamic effects of the SNS activation in the myocardium are accompanied by an increase in oxygen demand and a decrease in coronary reserve; renal sympathetic stimulation is eventually realized as sodium and water retention.
2. Metabolic effects involve developing insulin resistance, hyperinsulinemia and lipid metabolism disorders.
3. Trophic effects lie in an induction and subsequent stimulation of cardiovascular remodeling as well as ED.
4. Coagulation changes include increased hematocrit, platelet activation, procoagulative action.

Conclusions

1. The interaction between sympathetic nervous system and renin-angiotensin system in the pathogenesis of cardiovascular and renal disorders is an integral part of the body adaptive adjustment.

2. Activation of the renin-angiotensin system is a universal pathogenic factor that necessarily accompanies the development of autonomic dysfunction and chronic kidney disease in children and adolescents.

3. Common mechanisms for the development of cardio-renal disorders determine convergent approaches to diagnosis and treatment.

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

References

1. Raina R., Nair N., Chakraborty R., Nemer L., Dasgupta R., Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardio-renal Syndrome. *Cardiol. Res.* 2020. 11(2). 76-88. doi: 10.14740/cr955.
2. Иванов Д.Д., Курята А.В., Гармиш И.П. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостеронової системи: хронічна хвороба нирок і серцево-судинний ризик. *Почки.* 2018. 7(2). 81-90. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127393.
3. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J.E.A. et al. *Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association.* *Circulation.* 2019. 139(16). e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
4. Ronco C., Bellasi A., Di Lullo L. *Cardiorenal Syndrome: An Overview.* *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2018. 25(5). 382-390. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.004.
5. Olowu W.A. *Epidemiology, pathophysiology, clinical characteristics and management of childhood cardiorenal syndrome.* *World J. Nephrol.* 2012. 1(1). 16-24. doi: 10.5527/wjn.v1.i1.16.
6. Tian J., Niu L., An X. *Cardiovascular risks in chronic kidney disease pediatric patients.* *Exp. Ther. Med.* 2017. 14(5). 4615-4619. doi: 10.3892/etm.2017.5117.
7. Mitsnefes M.M. *Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease.* *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. 23. 578-585. doi: 10.1681/ASN.2011111115.
8. Hsu C.N., Lu P.C., Lo M.H., Lin I.C., Tain Y.L. *The Association between Nitric Oxide Pathway, Blood Pressure Abnormalities, and Cardiovascular Risk Profile in Pediatric Chronic Kidney Disease.* *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(21). 5301. doi: 10.3390/ijms20215301.
9. Skrzypczyk P., Okarska-Napierala M., Stelmaszczyk-Emmel A., Górska E., Pańczyk-Tomaszewska M. *Renalase in children with chronic kidney disease.* *Biomarkers.* 2019. 24(7). 638-644. doi: 10.1080/1354750X.2019.1642957.
10. Wilson A.C., Schneider M.F., Cox C. et al. *Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease.* *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. 6. 2759-2765. doi: 10.2215/CJN.03010311.
11. Vidi S.R. *Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children.* *Curr. Opin. Pediatr.* 2018. 30(2). 247-251. doi: 10.1097/MOP.0000000000000595.
12. Barletta G.M., Flynn J., Mitsnefes M. et al. *Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study.* *Pediatr. Nephrol.* 2014. 29(6). 1059-1065. doi: 10.1007/s00467-013-2737-8.
13. Suessenbach F.K., Burckhardt B.B. *Levels of angiotensin peptides in healthy and cardiovascular/renal-diseased paediatric population — an investigative review.* *Heart Failure Reviews.* 2019. 24. 709-723. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09797-y>.
14. Иванов Д.Д. *Нефрологія «під мікроскопом»: міждисциплінарні аспекти. Нирки і артеріальна гіпертензія.* *Український медичний часопис.* 2019. Т. VII/VIII. 4(132).
15. Vakulenko L.I. *24-hour blood pressure profile in children with chronic pyelonephritis and chronic kidney disease stages I–III.* *Kidneys.* 2019. 8(3). 66-72.
16. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents.* *Pediatrics.* 2017. 140. 1-72. e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.

17. Wühl E., Schaefer F. Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease. In: Lurbe E., Wühl E. (eds). *Hypertension in Children and Adolescents*. 2019. *Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection*. Springer, Cham. P. 239-255.
18. Halbach S., Flynn J. Treatment of hypertension in children with chronic kidney disease. *Curr. Hypertension Rep.* 2015. 17(1). 503. doi: 10.1007/s11906-014-0503-3.
19. Kamath N., Iyengar A., George N., Luuyckx V.A. Risk Factors and Rate of Progression of CKD in Children. *Kidney Int. Rep.* 2019. 4(10). 1472-1477. doi: 10.1016/j.ekir.2019.06.004.
20. Becker B.K., Zhang D., Soliman R., Pollock D.M. Autonomic nerves and circadian control of renal function. *Auton. Neurosci.* 2019. 217. 58-65. doi: 10.1016/j.autneu.2019.01.003.
21. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: рук-во для врачей. М.: МИА, 2010. 637 с.
22. Неудахин Е.В. Обоснование энерготропной терапии вегетативных расстройств у детей. *РМЖ*. 2018. 2(II). 107-112.
23. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Корнишина Т.Л. Вегетососудистая дистония у детей и подростков. Клинико-психофизиологические проявления и терапия (обзор). *Практика педиатра*. 2019. 3. 17-21.
24. Майданник В.Г. [та ін.]. Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність. Київ: Логос, 2017. 300 с.: табл., іл.
25. Борисова Т.П., Абатуров А.Е. Клинические проявления и коррекция вегетативной дисфункции у детей и подростков. *Здоровье ребенка*. 2018. 13(6). 588-594. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143165.
26. Міхеева Т.М., Нечитайло Д.Ю., Понюк В.В., Фоміна Т.П. Особливості вегетативного стану та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією. *Запорожський медичний журнал*. 2018. Т. 20. 5(110). 651-654. doi: 10.14739/2310-1.
27. Беляева Л.М., Колупаева Е.А., Король С.М., Микulich Н.В. Синдром вегетативной дисфункции у детей: мифы и реальность. *Медицинские новости*. 2013. 5. 5-15.
28. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Пишеничникова И.И. Современные рекомендации по лечению и диагностике вегетативной дистонии у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2016. 16. 116-123.
29. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Гусева Т.Ф., Зыкова А.А. Гиперсимпатикотония в патогенезе развития артериальной гипертензии и поражения сердца у лиц молодого и среднего возраста: возможности бисопролола в кардиопротекции. *Кардиология*. 2018. 58(3). 63-72. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.3.10100>.
30. Агапитов Л.И., Черепнина И.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019. 64(4). 114-127. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-114-127.
31. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics — 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016. 133(4). 447-454. doi: 10.1161/CIR.0000000000000366.
32. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European Heart Journal*. 2012. 33(9). 1058-66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs041>.
33. Kaur J., Young E.B., Fadel J.P. Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(8). 1682. <https://doi.org/10.3390/ijms18081682>.
34. Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. 63(2). 48-52. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52.
35. Carlstrom M., Montenegro M.F. Therapeutic value of stimulating the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway to attenuate oxidative stress and restore nitric oxide bioavailability in cardiorenal disease. *J. Intern. Med.* 2019. 285(1). 2-18. doi: 10.1111/joim.12818.
36. Протопопов А.А., Нестеренко О.В., Бородулин В.Б., Шевченко О.В. Гипергомоцистеинемия как предиктор прогрессирования хронического пиелонефрита. *Клиническая нефрология*. 2013. 6. 33-36.
37. Martens C.R., Kirkman D.L., Edwards D.G. The Vascular Endothelium in Chronic Kidney Disease: A Novel Target for Aerobic Exercise. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2016. 44(1). 12-9. doi: 10.1249/JES.0000000000000065.
38. Reddy Y.S., Kiranmayi V.S., Bitla A.R., Krishna G.S., Rao P.V., Sivakumar V. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease. *Indian J. Nephrol.* 2015. 25(5). 287-91. doi: 10.4103/0971-4065.147376.
39. Chen J., Hamm L.L., Mohler E.R. et al. Interrelationship of Multiple Endothelial Dysfunction Biomarkers with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2015. 10(7). e0132047. doi: 10.1371/journal.pone.0132047.
40. Drozd D., Łatka M., Drozd T., Sztęfko K., Kwinta P. Thrombomodulin as a New Marker of Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease in Children. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018. 1619293. doi: 10.1155/2018/1619293.
41. Brooks E.R., Haymond S., Rademaker A. et al. Contribution of symmetric dimethylarginine to GFR decline in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2018. 33(4). 697-704. doi: 10.1007/s00467-017-3842-x.
42. Chien S.J., Lin I.C., Hsu C.N., Lo M.H., Tain Y.L. Homocysteine and Arginine-to-Asymmetric Dimethylarginine Ratio Associated with Blood Pressure Abnormalities in Children with Early Chronic Kidney Disease. *Circ. J.* 2015. 79(9). 2031-7. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0412.
43. Иноземцева Н.Д., Захарова Н.Б., Россоловский А.Н. Значение молекулярных маркеров в изучении эндотелиальной дисфункции у больных МКБ (обзор литературы). *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2015. 5(6). 902-905.
44. Noh M.R., Jang H.S., Kim J., Padanilam B.J. Renal Sympathetic Nerve-Derived Signaling in Acute and Chronic Kidney Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(5). pii: E1647. doi: 10.3390/ijms21051647.
45. Sata Y., Head G.A., Denton K., May C.N., Schlaich M.P. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018. 5. 82. doi: 10.3389/fmed.2018.00082.
46. Конради А.О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 2012. 18(6). 577-583.

Received 02.04.2020

Revised 10.04.2020

Accepted 28.04.2020 ■

Information about author

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

Вакуленко Л.І.

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

Нирки та вегетативна дисфункція у дітей і підлітків (частина I)

Резюме. У статті обговорюються механізми взаємодії, розвитку і прогресування серцево-судинних ускладнень у дітей та підлітків із хронічною хворобою нирок. Підкреслюється провідна роль вегетативної дисфункції в розвитку серцево-судинних порушень. Розглядаються механізми, за допомогою яких підвищення активності симпатичної частини вегетативної нервової системи призводить до ураження нирок. Взаємодія симпатичної нервової та ренін-ангіотензинової систем при формуванні порушень з боку серцево-судинної системи та

нирок розглядається як складова адаптаційно-приспосувального процесу організму. Універсальним патогенетичним фактором, який неодмінно супроводжує розвиток вегетативних дисфункцій та хронічної хвороби нирок у дітей і підлітків, є активація ренін-ангіотензинової системи. Спільні механізми розвитку кардіоренальних порушень визначають подальший односпрямований підхід до діагностики та лікування.

Ключові слова: діти; хронічна хвороба нирок; вегетативна дисфункція; артеріальна гіпертензія

Вакуленко Л.И.

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

Почки и вегетативная дисфункция у детей и подростков (часть I)

Резюме. В статье обсуждаются механизмы взаимодействия, развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у детей и подростков с хронической болезнью почек. Подчеркивается главенствующая роль вегетативной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых нарушений. Рассматриваются механизмы, с помощью которых повышение активности симпатической части вегетативной нервной системы приводит к поражению почек. Взаимодействие симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем при формировании нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы

и почек рассматривается как составляющая адаптационно-приспособительного процесса организма. Универсальным патогенетическим фактором, который непременно сопровождает развитие вегетативных дисфункций и хронической болезни почек у детей и подростков, является активация ренин-ангиотензиновой системы. Общие механизмы развития кардиоренальных нарушений определяют дальнейший однонаправленный подход к диагностике и лечению.

Ключевые слова: дети; хроническая болезнь почек; вегетативная дисфункция; артериальная гипертензия

Іванов Д.Д.¹, Дядик О.О.¹, Ротова С.О.¹, Іванова М.Д.²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Університет Мілано-Біокка, м. Мілан, Італія

10-річний особистий досвід застосування ритуксимабу в нефрологічних пацієнтів

Резюме. У статті наведені дані 10-річних спостережень авторів щодо призначення ритуксимабу при хронічній хворобі нирок, що була викликана гломерулонефритом, системним червоним вовчаком або васкулітом. 27 дорослих пацієнтів (34 ± 6 років, 10 (37 %) чоловіків, 17 (63 %) жінок, тривалість ниркового захворювання становила 3,2 ± 0,3 року), 2 — із трансплантованою ниркою і 6 дітей отримували ритуксимаб у дозі 1 г двічі з перервою 2 тижні і потім через півроку. Середня доза ритуксимабу становила 2,4 г на курс лікування на одного хворого. 86 % (23) хворих була проведена біопсія, 17 % (4) — двічі, 4 % (1) — тричі, CD20-позитивні клітини в нефробиоптаті визначали 17 пацієнтам (74 %). Перед другим введенням ритуксимабу (через 6 місяців після першого введення) проводилось дослідження CD20 у сироватці крові, за наявності будь-якої кількості клітин або збереженні активного процесу доза ритуксимабу становила повторно по 1 г двічі. У 3 пацієнтів (11 %) під час введення препарату на 2,00 ± 0,25 години була алергічна реакція на нього. Для контролю артеріального тиску в гіпертензивних пацієнтів додатково призначали торасемід та моксонідин після введення метилпреднізолону. Супроводжувальна терапія включала призначення інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та сечогінні. Для оцінки ефективності терапії ритуксимабом використовували 2 показники: рівень протеїнурії (на початок лікування становив 3,7 ± 1,0 г/добу) та розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (EPI) (на початок лікування — 55,50 ± 3,33 мл/хв). Загальна ефективність лікування ритуксимабом у досягненні ремісії становила 74 % серед нефрологічних пацієнтів, проте суттєво відрізнялась при різних нозологічних формах: найвища спостерігалась при люпус-нефриті (до 80 %), у половини пацієнтів із фокально-сегментарним гломерулосклерозом і мембранозною нефропатією, та абсолютно неефективною терапією була при гранулематозі з поліангітом при синдромі Гудпасчера. Прогностична значимість виявлення CD20 у нефробиоптаті для обґрунтування призначення ритуксимабу потребує подальших досліджень, проте їх велика кількість є прогностично несприятливим фактором. Визначення CD20 у крові може бути додатковим інструментом для обґрунтування строків другого/третього введення ритуксимабу.

Ключові слова: ритуксимаб; хронічна хвороба нирок; ритуксимаб при хронічній хворобі нирок; CD20 і терапія ритуксимабом

Вступ

Ритуксимаб на сьогодні є найбільш часто вживаним імунобіологічним препаратом в нефрології. Його застосовують у разі, коли попередня терапія вичерпала свої можливості. Відомо, що патологічна продукція надмірної кількості антитіл В-лімфоцитами притаманна для численних первинних та вторинних гломерулопатій. Тому необхідні специфічні та менш токсичні методи лікування, спрямовані на В-клітини, що про-

дукують антитіла. Ритуксимаб вибірково виснажує CD20, тому є варіантом вибору лікування для опосередкованих антитілами захворювань нирок [1].

Ритуксимаб був затверджений для медичного використання в 1997 році [2]. Ритуксимаб — це химерне (миша/людина) моноклональне антитіло проти білка CD20, яке в основному знаходиться на поверхні В-клітин імунної системи. Він руйнує (комплементзалежна цитотоксичність) як нормальні, так і злоякісні

В-клітини, які мають кластер диференціювання CD20 на своїх поверхнях, і тому використовується для лікування захворювань, які характеризуються надлишком кількості В-клітин, надактивних В-клітин або дисфункціональних В-клітин. Це обумовлює його офіційне призначення за інструкцією при В-клітинних неходжкінських лімфомах, а також при хронічному лімфолейкозі, ревматоїдному артриті, гранулематозі з поліангіїтом і мікроскопічному поліангіїті [3]. Ритуксимаб був першим моноклональним антитілом проти CD20, схваленим FDA для лікування В-клітинних пухлин, а пізніше — для автоімунних захворювань [4–7].

Поза показаннями ритуксимаб застосовували при автоімунній гемолітичній анемії, тромботичній та ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі, синдромі Еванса, бульозних шкірних захворюваннях, цукровому діабеті 1-го типу, синдромі Шегрена, хворобі Девіка, офтальмопатії Грейвса, автоімунному панкреатиті, IgG4- та IgA-опосередкованих хворобах, трансплантації [8]. За наявності захворювань нирок найчастіше ритуксимаб використовували при вовчаковому нефриті, мембранозній нефропатії, нефротичному синдромі (гормонозалежному і гормонорезистентному) та прогресуючих хворобах нирок.

Мета дослідження: оцінити досвід 10-річного лікування ритуксимабом та його ефективність у пацієнтів із прогресуючим перебігом нефрологічного захворювання.

Матеріали та методи

У табл. 1 наведена клінічна характеристика 27 пацієнтів, які отримували ритуксимаб у зв'язку з прогресуючим перебігом нефрологічного захворювання або ураженням нирок на тлі васкуліту [9]. Середній вік хворих — 34 ± 6 років, розподіл за статтю — 10 (37 %) чоловіків, 17 (63 %) жінок. Тривалість ниркового захворювання становила $3,2 \pm 0,3$ року.

Пацієнти отримували ритуксимаб за схемою 1 г двічі з перервою 2 тижні два рази на рік. Середня доза ритуксимабу становила 2,4 г на курс лікування на одного хворого. Окрім наведених у табл. 1 даних, 4 дитини (3 хлопчики, 1 дівчинка) отримували лікування ритуксимабом у зв'язку з гормонозалежною формою безперервно рецидивуючого нефротичного синдрому, 2 дитини — із приводу системного червоного вовчак (СЧВ). Двом дорослим пацієнтам проводилась синхронізація ритуксимабу з плазмаферезом у лікуванні кризи відторгнення трансплантованої нирки.

У жодного пацієнта, який проходив лікування ритуксимабом, не було розвитку онкологічної патології.

Протокол призначення ритуксимабу передбачав попереднє внутрішньовенне введення метилпреднізолону в дозі 0,50–0,75 г, потім ритуксимабу 1 г протягом 6–8 годин інфузоматом двічі з інтервалом у 2 тижні. Через 6 місяців вводили повторно 1–2 г, за потреби проводили третє введення в дозі 0,5–1,0 г. Один пацієнт із мембранозною нефропатією отримав 4 введення, один ВІЛ-інфікований — 6 разів. Дітям доза препаратів розраховувалась на 1 кг маси тіла, максимальна кількість

введень — 3 (двічі на початку й одна доза повторно) протягом року. Усі пацієнти давали інформовану згоду на ведення препарату.

Перед другим введенням ритуксимабу (через 6 місяців після першого введення) проводилось дослідження CD20 у сироватці крові, за наявності будь-якої кількості клітин або збереженні активного процесу доза ритуксимабу становила повторно по 1 г двічі.

У трьох пацієнтів (11 %) під час введення на $2,00 \pm 0,25$ години спостерігалась алергічна реакція на ритуксимаб у вигляді висипу, лихоманки та головного болю, у зв'язку з чим їм припинили призначення препарату. У всіх інших пацієнтів переносимість препарату була доброю. Для контролю артеріального тиску в гіпертензивних пацієнтів додатково призначали торасемід та моксонідин після введення метилпреднізолону.

Супроводжувальна терапія включала призначення інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, сечогінні. Глюокортикоїди за наявності їх прийому повністю відміняли протягом 2 місяців, за виключенням пацієнтів із СЧВ, у яких залишали мінімальну дозу 8 мг метипреду через добу.

Для оцінки ефективності терапії ритуксимабом використовували 2 показники: рівень протеїнурії (на початку лікування становив $3,7 \pm 1,0$ г/добу) та рШКФ (ЕРІ) (на початку лікування — $55,50 \pm 3,33$ мл/хв). Додатково оцінювали рівень артеріального тиску. У пацієнтів із прогресуючим перебігом фіксували початок нирково-замісної терапії.

86 % (23) пацієнтів було проведено біопсію, 17 % (4) — двічі, 4 % (1) — тричі, CD20-позитивні клітини в нефробіоптаті визначили в 17 пацієнтів (74 %) (рис. 1, 2).

Результати та обговорення

Загальна ефективність ритуксимабу у вигляді досягнення ремісії/часткової ремісії становила 74 %: із 27 дорослих у 2 поступово знижувалась рШКФ, 4 пацієнти перейшли на нирково-замісну терапію, 1 померла, серед дітей: усі 4 дитини досягли повної клініко-лабораторної ремісії. Серед пацієнтів, у яких був позитивний результат, динаміка протеїнурії до/після лікування становила $3,4 \pm 0,8$ г/добу та $0,3 \pm 0,1$ г/добу, рШКФ — $55,50 \pm 3,33$ та $64,10 \pm 2,33$ мл/хв відповідно. У двох пацієнтів із трансплантованою ниркою застосування плазмаферезу з ритуксимабом дозволило припинити кризу відторгнення.

За нозологічними одиницями найгірший результат лікування був при гранулематозі Вегенера — обидва пацієнти перейшли на нікотинзамісну терапію (одна померла від ускладнень), синдромі Гудпасчера — пересаджена нирка з наступним відторгненням. Аналіз окремих нозологічних форм поданий у табл. 2.

Прогностична роль наявних CD20-позитивних клітин у біоптаті була виявлена тільки для пацієнтів із великою кількістю клітин у клітинних інфільтратах, в інтерстиції та в гломерулах. Чутливість методу становила 82 %, специфічність — 67 %.

У позитивній оцінці ефективності застосування ритуксимабу можна виділити два варіанти: позитивна динаміка клініко-лабораторних показників, що супроводжується зниженням протеїнурії та стабілізацією/покращанням рШКФ, та клінічний ефект без покращання лабораторних показників. Якщо перший варі-

ант є цілком зрозумілим та бажаним, другий, на наш погляд, теж виправдовує призначення ритуксимабу. У 3 пацієнтів із СЧВ застосування ритуксимабу не дозволило зупинити прогресивної втрати функції нирок та запобігти застосуванню НЗТ. Проте шкірні та судинні прояви повністю ліквідувались.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів, які отримували терапію ритуксимабом

Пацієнт	Клінічний діагноз	Морфологічний діагноз	Початковий/кінцевий рівень протеїнурії	Доза ритуксимабу, г	рШКФ до/після, мл/хв
М.	ГН, НС	1. ОГН 2. ФСГС (NOS тип), велика кількість В-лімфоцитів	5/1,7 Рецидив НС через 3 міс.	3	45/58
Д.	СЧВ, НС	ЛН IV типу	7/0,1	1	48/68
М.	НС, СПІД	ФСГС, 50% склероз, CD20 поодинокі	4/0,1	4,5	45/54
К.	ГН, ИСС, НС	Двічі: ФСГС, CD20 поодинокі	3,5/2,8	2	56/32
М.	ГН, НС	ФСГС	8/1,0	3	52/56
П.	СЧВ, НС	ЛН IV типу	3/1,3	2	52/58
Г.	Гранулематоз при поліангіїті		6/0,5	2,5	36/НЗТ
Т.	СЧВ, НС	Двічі: ЛН IV типу з ТІК	8/2,5	2	82/63
Н.	СЧВ, НС	ЛН IV типу	4/0,2	3	52/67
Д.	ГН, НС	МН, CD20 поодинокі	5/0	3	67/90
Ж.	ГН, НС	ВГН IV типу + МЗГН	4/0,1	3	42/68
М.	СЧВ, ИСС	ЛН IV типу	0,8/0,1	2,5	76/75
К.	Синдром Гуд-пасчера	ГН із напівмісяцями	5/1,5	3	33/НЗТ
Л.	ГН, ИСС	Двічі: МН, CD20 поодинокі	1,5/0,3	2	67/69
М.	ГН, НС	Двічі, МЗКГН із ТІК	5/5	2	46/НЗТ
П.	СЧВ, НС	ЛН V типу	2/0,1	3	52/68
Б.	СЧВ, ИСС	–	0,6/0,1	1,5	72/74
В.	ЛН, НС	ВГН IV типу	3/0,1	2	66/74
У.	ГН, ИСС	–	1,5/0,3	3	36/42
Р.	ГН, НС	МЗКГН	4/0,1	2	46/63
К.	СЧВ, НС	ЛН IV типу	3/0,3	2	47/57
С.	ГН, НС	IgA-нефропатія	3/0,2	2	84/87
С.	ГН, НС	МЗКГН	8/2	2	22/32
К.	ГН, ИСС	–	2,7/0,6	3	76/32
Л.	ГН, НС	МЗКГН, велика кількість (CD20+??) В-лімфоцитів	6/3	3	42/НЗТ
О.	АНЦА-асоційований васкуліт — гранулематоз із поліангіїтом	Швидкопрогресуючий ГН (pauci-immune варіант) із ТІК, велика кількість (CD20+??) В-лімфоцитів	4	2	35/ех (ускладнення терапії — пневмоцистна пневмонія)
Р.	ГН, НС із криоглобулінемією	МН із ТІК	12/0,5	2	36/61

Примітки: ВГН — вовчаковий гломерулонефрит; ГН — гломерулонефрит; ИСС — інфекція сечової системи; СЧВ — системний червоний вовчак; МЗКГН — мезангіокапілярний ГН; ЛН — люпус-нефрит; НЗТ — нирково-замісна терапія; НС — нефротичний синдром; МН — мембранозна нефропатія, ТІК — тубулоінтерстиціальний компонент; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ФСГС — фокально-сегментарний гломерулосклероз.

Загальне враження від застосування ритуксимабу позитивне, акуратне призначення препарату не викликає негативних вражень навіть за відсутності очікуваного ефекту. На жаль, при гранулематозі з поліангітом наш досвід виявився абсолютно негативним. Отримані нами дані збігаються за окремими нозологіями з оглядами літератури [10, 11]. Так, ремісію при СЧВ досягнуто в 67 %, при МН — у 76 %, при ФСГС — у 74 %. В іншому обзорі 78% ефективність ритуксимабу документована при СЧВ, люпус-нефриті при окремих морфологічних типах (III–V), 50–60 % — при МН та 71 % — при ФСГС, проте виявилась значно нижчою при гранулематозі з поліангітом (негативний результат проти 76 %) [11].

Слід відзначити, що тільки 2 пацієнти, що були з трансплантованою ниркою, отримували ритуксимаб у комбінації із цитостатиками та невеликою дозою гормона. У всіх інших випадках циклофосфан, мофетилу мікофенолат були відмінені перед призначенням

ритуксимабу, крім 6–8 мг метипреду для осіб із СЧВ. Таким чином, наведені дані — це монотерапія ритуксимабом.

Разом із тим така терапія не була ефективною у всіх пацієнтів. Як можна підвищити її результат? На нашу думку, перспективними є 2 підходи: комбінація з мофетилу мікофенолатом або хлорамбуцилом або використання обинутузумабу — рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла другого типу (ритуксимаб 1-го типу). Так, є декілька робіт, в яких стверджується про ефективність обинутузумабу при МН, одна з них — [12]. Можливо, є доцільним тестування антитіл до рецептора фосфоліпази А2 — рецептора М-типу для визначення ефективності такої терапії.

Ще один аспект є важливим. В інструкції до препарату не вказані нозології, при яких нерідко успішно застосовують препарат. Тому інформована згода, пояснення про те, як діє препарат, та можливий його ефект є складовою лікування [13].

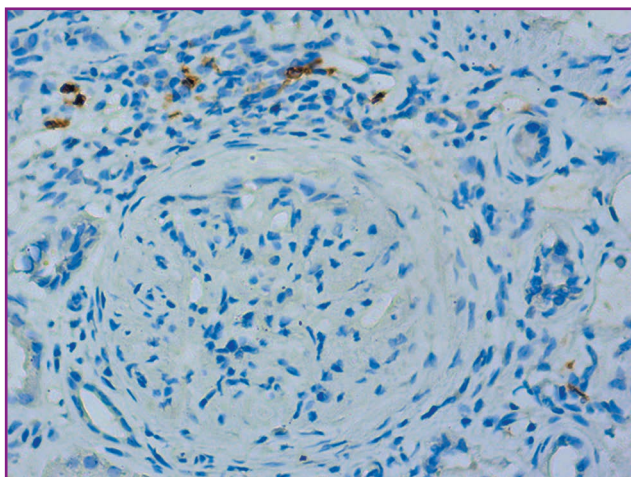


Рисунок 1. Пацієнт М., 33 р. ФСГС. Навколо клубочка, у ділянках клітинного інфільтрату, поодинокі CD20-позитивні В-лімфоцити. Імуногістохімічне дослідження з моноклональним антитілом до CD20, збільшення $\times 400$

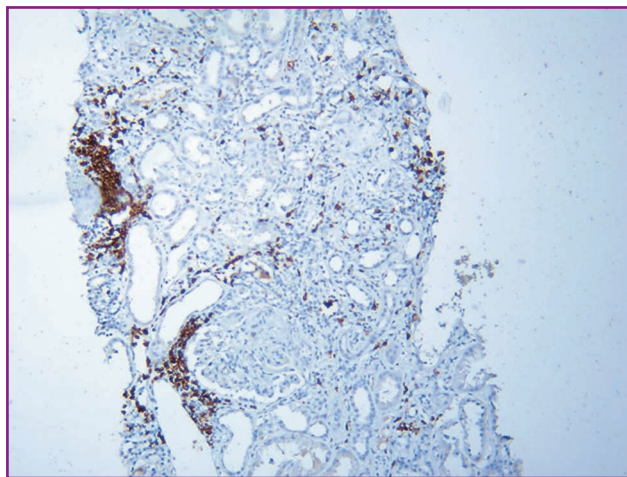


Рисунок 2. Пацієнтка О., 54 р. Гранулематоз із поліангітом — швидкопрогресуючий ГН (раусіттипе варіант). Велика кількість CD20-позитивних В-лімфоцитів у клітинних інфільтратах різної локалізації. Імуногістохімічне дослідження з моноклональним антитілом до CD20, збільшення $\times 100$

Таблиця 2

Нозологія	Добова протеїнурія до/після лікування, г/добу	Статистична значущість	рШКФ до/після лікування, мл/хв	Статистична значущість	Примітка
Гранулематоз із поліангітом, синдром Гудпасчера, n = 3	2,5 \pm 0,5/ 4,1 \pm 1,1	н/д	34,0 \pm 0,9/ 7,0 \pm 3,1	P \leq 0,05	Негативний результат
МН, n = 3	6,00 \pm 3,05/ 0,3 \pm 0,1	P \leq 0,05	56,0 \pm 10,3/ 63,00 \pm 2,84	н/д	66% результат
ФСГС, n = 4	5,1 \pm 1,0/ 1,40 \pm 0,57	н/д	50,0 \pm 2,7/ 50,0 \pm 6,0	н/д	70% результат
ЛН IV типу, n = 8	4,1 \pm 0,5/ 0,5 \pm 0,3	P \leq 0,05	62,0 \pm 5,8/ 68,0 \pm 3,7	н/д	78% результат
НС, гормонозалежний	3,7 \pm 1,0/0	P \leq 0,05	87,0 \pm 3,1/ 91,0 \pm 2,2	н/д	100% результат

Примітка: н/д — немає даних.

Висновки

1. Загальна ефективність лікування ритуксимабом у досягненні ремісії становила 74 % серед нефрологічних пацієнтів, проте суттєво відрізнялась при різних нозологічних формах: найвища спостерігалась при люпус-нефриті (до 80 %), у половини пацієнтів із ФСГС і МН, та абсолютно неефективним лікування було при гранулематозі з поліангіїтом при синдромі Гудпасчера.

2. Прогностична значимість виявлення CD20-позитивних клітин у нефробиоптаті для обґрунтування призначення ритуксимабу потребує подальших досліджень, проте їх велика кількість є прогностично несприятливим фактором.

3. Визначення CD20 у крові може бути додатковим інструментом для визначення строків другого/третього введення ритуксимабу.

4. Лікування ритуксимабом є ефективною та безпечною (?) опцією переважно для пацієнтів із ЛН, опцією вибору при МН та ФСГС.

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

Вклад авторів: Іванов Д.Д. — 32 клінічні спостереження; Ротова С.О. — 3 клінічні спостереження; Дядик О.О. і Іванова М.Д. — патоморфологічний аналіз.

Список літератури

1. Ramanath V., Nistala R., Chaudhary K. Update on the role of rituximab in kidney diseases and transplant. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012 Feb. 12(2). P. 223-233. doi: 10.1517/14712598.2012.646984. Epub 2011 Dec 21.
2. Bosch X., Ramos-Casals M., Khamashta M.A. *Drugs Targeting B-Cells in Autoimmune Diseases.* Springer Science & Business Media, 2013. P. 1-4. Archived from the original on 5 November 2017.
3. <https://chemoteka.com.ua/ua/instructions/substance/201>
4. Мельник А.А. Иммунобиологические препараты в терапии ревматических заболеваний. *Роски.* 2019. 8(3). P. 174-188. doi: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176456.

5. Rovin B.H., Furie R., Latinis K., Looney R.J., Fervenza F.C., Sanchez-Guerrero J., Maciuga R., Zhang D., Garg J.P., Brunetta P., Appel G. LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr. 64(4). P. 1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.

6. Jónsdóttir T., Zickert A., Sundelin B., Henriksson E.W., van Vollenhoven R.F., Gunnarsson I. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab — clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford).* PubMed PMID: 23287364. 2013 May. 52(5). P. 847-855. doi: 10.1093/rheumatology/kes348. Epub 2013 Jan 3.

7. Merrill J.T., Newwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Latinis K.M., Oates J.C., Utset T.O., Gordon C., Isenberg D.A., Hsieh H.J., Zhang D., Brunetta P.G. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and Rheum.* 2010 Jan. 62(1). P. 222-233. doi: 10.1002/art.27233.

8. <https://en.wikipedia.org/wiki/Rituximab>

9. Іванов Д.Д., Мордовець Е.М., Тухоненко Н.О., Томін К.В. Люпус-нефрит: досвід лікування ритуксимабом. *Роски.* 2012. 1(2). P. 53-55.

10. Chauhan K., Mehta A.A. Rituximab in kidney disease and transplant. *Animal models and experimental medicine.* March 2019. <https://doi.org/10.1002/ame2.12064>.

11. Ramanath, Vinayak & Nistala, Ravi & Chaudhary, Kunal. Update on the role of rituximab in kidney diseases and transplant. *Expert opinion on biological therapy.* 2011. 12. P. 223-233. doi: 10.1517/14712598.2012.646984.

12. Klomjit N., Fervenza F.C., Zand L. Successful Treatment of Patients With Refractory PLA 2 R-Associated Membranous Nephropathy With Obinutuzumab: A Report of 3 Cases. *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation.* 2020, April 17.

13. <https://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/files/34610Prituximab.pdf>

Отримано/Received 09.04.2020

Рецензовано/Revised 20.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2020 ■

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

Olena O. Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pathologic and topographic anatomy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Svitlana O. Rotova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

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

Іванов Д.Д.¹, Дядик О.О.¹, Ротова С.О.¹, Іванова М.Д.²

¹Національна медичинська академія послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

²Университет Милано-Бикокка, г. Милан, Италия

10-летний личный опыт применения ритуксимаба у нефрологических пациентов

Резюме. В статье приведены данные 10-летних наблюдений авторов по использованию ритуксимаба при хронической болезни почек, вызванной гломерулонефритом, системной красной волчанкой или васкулитом. 27 взрослых пациентов (34 ± 6 лет, 10 (37 %) мужчин, 17 (63 %) женщин; продолжительность почечного заболевания составила 3,2 ± 0,3 года),

2 — с трансплантированной почкой и 6 детей получали ритуксимаб в дозе 1 г дважды с перерывом 2 недели и потом через полгода. Средняя доза ритуксимаба составила 2,4 г на курс лечения на одного больного. 86 % (23) больных была проведена нефробиопсия, 17 % (4) — дважды, 4 % (1) — трижды, CD20-позитивные клетки в нефробиоптате определяли 17 па-

циентам (74 %). Перед вторым введением ритуксимаба (через 6 месяцев после первого введения) проводилось исследование CD20 в сыворотке крови, при наличии любого количества клеток или сохранении активного процесса доза ритуксимаба составляла повторно по 1 г дважды. У 3 пациентов (11 %) при введении препарата на $2,00 \pm 0,25$ часа была аллергическая реакция на ритуксимаб. Для контроля артериального давления у гипертензивных пациентов дополнительно назначали тора-семид и моксонидин после введения метилпреднизолона. Со-проводительная терапия включала назначение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и мочегонные. Для оценки эффективности терапии ритуксимабом использо-вали 2 показателя: уровень протеинурии (до начала лечения составил $3,7 \pm 1,0$ г/сут) и расчетную скорость клубочковой фильтрации (ЕРІ) (до начала лечения — $55,50 \pm 3,33$ мл/мин). Общая эффективность лечения ритуксимабом в достижении

ремиссии составила 74 % среди нефрологических пациентов, однако существенно отличалась при разных нозологических формах: самая высокая наблюдалась при люпус-нефрите (до 80 %), у половины пациентов с фокально-сегментарным гло-мерулосклерозом и мембранозной нефропатией, и абсолютно неэффективным лечение было при гранулематозе с полианги-итом при синдроме Гудпасчера. Прогностическая значимость выявления CD20 в нефробиоптате для обоснования назначе-ния ритуксимаба требует дальнейших исследований, однако большое количество CD20 является прогностически неблаго-приятным фактором. Определение CD20 в крови может быть дополнительным инструментом для обоснования сроков вто-рого/третьего введения ритуксимаба.

Ключевые слова: ритуксимаб; хроническая болезнь почек; ритуксимаб при хронической болезни почек; CD20 и терапия ритуксимабом

D.D. Ivanov¹, O.O. Dyadyk¹, S.O. Rotova¹, M.D. Ivanova²

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

²Universita di Milano-Bicocca, Milan, Italy

10-year personal experience of rituximab use in nephrological patients

Abstract. The article presents 10-year authors' experience of rituximab use in chronic kidney disease caused by glomerulone- phritis, systemic lupus erythematosus, or vasculitis. Twenty-seven adult patients (34 ± 6 years, 10 (37 %) men, 17 (63 %) women, du- ration of renal disease 3.2 ± 0.3 years), 2 people with transplanted kidney and 6 children received rituximab at a dose of 1 g twice with an interval of 2 weeks and then after six months. The average dose of rituximab was 2.4 g per treatment course per patient. Twenty- three (86 %) individuals underwent nephrobiopsy, four (17 %) — twice, and one (4 %) person — three times, CD20-positive cells in the renal biopsy specimen were determined in 17 patients (74 %). Before the second injection of rituximab (6 months after the first injection), a blood serum CD20 was studied; in the presence of any number of cells or evidence for an active process, the dose of rituximab was repeated 1 g twice. Three patients (11 %) had an allergic reaction to the drug for 2.00 ± 0.25 hours. To control blood pressure in hypertensive patients, torasemide and moxo- nidine were additionally prescribed after administration of me- thylprednisolone. The therapy included administration of renin-

angiotensin system inhibitors and diuretics. Two criteria were used to evaluate the effectiveness of rituximab therapy: the level of proteinuria (before treatment initiation it was 3.7 ± 1 g/day) and estimated glomerular filtration rate (before treatment ini- tiation it was 55.50 ± 3.33 ml/min). The overall effectiveness of rituximab treatment in achieving remission was 74 % among nephrological patients; however, it differed significantly in vari- ous nosological forms: it was highest in lupus nephritis (up to 80 %), in half of patients with focal segmental glomerulosclero- sis and membranous nephropathy and was absolutely ineffective in granulomatosis with polyangiitis and Goodpasture syndrome. The prognostic significance of detecting CD20 in the renal biopsy specimen to justify the prescription of rituximab requires further researches; however, a large amount of CD20 is a prognostically unfavorable factor. Determination of CD20 in the blood can be an additional tool to justify the timing of the second/third adminis- tration of rituximab.

Keywords: rituximab; chronic kidney disease; rituximab in chronic kidney disease; CD20 and rituximab therapy

УДК 618.1/2:616.6-002-022

Медведь В.І.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

Безсимптомна бактеріурія та рецидивуючий цистит у жінок: що нового?

Резюме. У статті йдеться про останні дані з питань лікування інфекцій сечових шляхів у жінок. Основні положення, рекомендації взято з матеріалів конгресів Європейської асоціації урологів останніх років, у тому числі 2019 року.

Ключові слова: інфекції сечових шляхів; безсимптомна бактеріурія; рецидивуючий цистит

У назві цієї статті неконкретним і неточним є поняття «нове». Нове наскільки? Нове для якого періоду часу? Нове, врешті, для кого?

У XIX сторіччі, та й на початку XX, нове в медицині трималося не менше 50 років, а вже за 80–90 років цей термін скоротився вдсятеро. Відповідно, оновлювати клінічні настанови наприкінці XX — початку XXI століття необхідно було принаймні що п'ять років. Але відтоді процес ще прискорився, і вже у минулому ті часи, коли гайдлайни треба було суттєво переглядати що три роки, а тепер це необхідно робити вже щороку, а то й двічі на рік.

Уявлення про інфекції сечових шляхів, їх клінічне значення та підходи до лікування й профілактики рецидивів обов'язково розглядаються на щорічному конгресі Європейської асоціації урологів (ЕАУ). Не був би винятком і цьогорічний конгрес в Амстердамі, якби його не скасували через світову пандемію COVID-19. Тож основні положення, рекомендації, про які йтиметься у цій статті, взято з матеріалів конгресів ЕАУ останніх років, у тому числі 2019 року.

Проблема антибіотикорезистентності

Резистентність до протимікробних препаратів — це глобальна клінічна проблема, особливо у випадку інфекцій сечових шляхів чи, дещо ширше, уrogenітальних інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги. 2014 року на прохання уряду Великої Британії Джим О'Ніл та його співробітники оприлюднили огляд «Резистентність до протимікробних препаратів: подолання кризи здоров'я та благополуччя нації», у якому, зокрема, було наведено цифру — 10 млн смертей на рік до 2050 року. Саме таку кількість летальних випадків, за розрахунками авторів, мають спричинити мультирезистентні збудники інфекцій. Було навіть пораховано, скільки саме людей загине на різних континентах. Так, із цих 10 мільйонів на азійські країни має припа-

дати 4,73 млн, на країни Африки — 4,15 млн, Латинської Америки — 392 тис., Європи — 390 тис., Північної Америки — 317 тис., Австралії й Океанії — 22 тис. смертей. Звісно, такі шокуючі дані спричинили дуже бурхливу реакцію не лише експертного середовища, а й суспільства в цілому. Зокрема, авторам дорікали, що вони у своїх розрахунках базувалися на статистичних припущеннях, а не на реальних даних світової статистики, проте було цілком очевидно, що резистентність до антимікробних засобів найближчим часом буде однією з найпоширеніших причин смертності населення. Саме тому боротьба з антибіотикорезистентністю (АБР) стала пріоритетом діяльності Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

2015 року ВООЗ прийняла Глобальний план дій щодо подолання АБР (who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibioticresistance), у якому названо п'ять стратегічних цілей:

- 1) підвищення обізнаності та розуміння резистентності до антимікробних препаратів;
- 2) поліпшення контролю та досліджень;
- 3) зниження частоти виникнення інфекційних захворювань;
- 4) оптимізація застосування протимікробних препаратів (раціональна антибіотикотерапія);
- 5) забезпечення постійних інвестицій у заходи з протидії АБР.

Цілком відповідає глобальній стратегії ВООЗ зміна останнім часом двох фундаментальних урологічних парадигм. Зміна першої парадигми базується на наукових мікробіологічних дослідженнях високого методичного рівня, які довели, що вміст сечового міхура здорової людини не є стерильним. Тобто в нормі сеча містить певний спектр різноманітних мікроорганізмів (табл. 1). Отже, прагнення досягти стерильності сечі у здорових осіб позбавлене не лише медичного, а й фізіологічного сенсу.

Безсимптомна бактеріурія

Друга стійка і багаторічна парадигма полягає в уявленні про патогенність безсимптомної бактеріурії (ББУ). Її зміна пов'язана з результатами клінічних спостережень, згідно з якими у жінок з рецидивуючим циститом лікування ББУ призводило до почастішання епізодів симптомної інфекції (Cai T., 2015). Стало зрозумілим, що лікування (ерадикація) ББУ завдає шкоди хазяїну. Подальші дослідження довели, що ББУ є доброякісним станом, навіть виконує певну позитивну функцію, а саме, з одного боку, захищає сечову систему хазяїна від інфікування агресивнішою флорою, суперінфекції, з іншого — підтримує в активному, напруженому стані місцевий імунітет слизової оболонки сечового міхура. Таким чином, на сьогодні стандартним вважається такий підхід: за наявності ББУ антибактеріальні засоби призначати не слід.

Одним зі спеціальних питань конгресу ЄАУ-2017 в Лондоні було саме ставлення до ББУ в окремих категорій пацієнтів. Експерти підтвердили, що лікувати її не слід: у жінок з рецидивуючим циститом, жінок перименопаузального віку, хворих на цукровий діабет,

«спінальних» хворих, пацієнтів, які отримують хіміотерапію, постійних мешканців будинків літніх людей, хворих, яким застосовують катетеризацію сечового міхура. Отже, навіть у таких осіб, яких справедливо вважали контингентом високого ризику щодо інфекцій сечових шляхів, ББУ, за сучасними уявленнями, не підлягає лікуванню. Є тільки два винятки — вагітні жінки і хворі, на яких чекає інвазивне урологічне втручання (наприклад, діагностична пункція передміхурової залози).

Безсимптомна бактеріурія — це наявність бактерій у середній порції сечі в кількості $> 10^5$ КУО*/мл за повної відсутності клінічних симптомів, з можливою наявністю лейкоцитурії. Вважається, що бактеріологічне дослідження сечі — це золотий стандарт виявлення ББУ. Проте це не єдиний метод. У «Рекомендаціях ВООЗ щодо надання допологової допомоги для формування позитивного досвіду вагітності» (2017) наведено ще дві можливості: забарвлення середньої порції сечі за Грамом з підрахунком кількості бактерій на предметному склі (> 1 у полі зору) та використання аптечних експрес-смужок (нітрити + та лейкоцити +).

Таблиця 1. Результати розширеного бактеріологічного дослідження сечі здорових людей (Kogan M.I. et al., 2015)

Мікроорганізм	Група I: жінки (n = 24)		Група II: чоловіки (n = 28)	
	Частота виявлення, %	Концентрація**, КУО/мл	Частота виявлення, %	Концентрація**, КУО/мл
Факультативні аероби				
<i>Coagulase-negative st.</i>	83,3	10^3	89,3	10^2
<i>Corynebacterium sp.</i>	75,0	10^2	78,6	10^2
<i>Enterobacteriaceae</i>	16,7	10^2	10,7	10^2
<i>S. aureus</i>	16,7	10^2	10,7	10^2
<i>Enterococcus sp.</i>	12,5	10^2	50,0	10^2
<i>Micrococcus sp.</i>	12,5	10^2	0	0
<i>Streptococcus sp.</i>	8,3	10^2	0	0
<i>Candida sp.</i>	33,3	10^2	0	0
<i>Bacillus sp.</i>	20,8	10^2	0	0
Некlostридіальні анаероби				
<i>Lactobacillus sp.</i>	83,3	10^4	0	0
<i>Peptococcus sp.</i>	75,0	10^3	21,4	10^2
<i>Propionibacterium sp.</i>	58,3	10^4	10,7	10^2
<i>Eubacterium sp.</i>	41,7	10^5	78,6	10^3
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	41,7	10^3	50,0	10^2
<i>Bacteroides sp.</i>	25,0	10^4	21,4	10^3
<i>Veillonella sp.</i>	16,7	10^3	10,7	10^2
<i>Prevotella sp.</i>	12,5	10^2	0	0
<i>Actinomyces sp.</i>	8,3	10^2	0	0
<i>Megasphaera</i>	0	0	21,4	10^2
<i>Mobiluncus sp.</i>	0	0	10,7	10^3
<i>Fusobacterium sp.</i>	0	0	10,7	10^2

Примітка: ** — найвища концентрація потрібного тесту.

* КУО — колонієутворюючі одиниці.

За всіма існуючими тепер рекомендаціями, у тому числі відповідно до нашої національної нормативної бази, надання медичної допомоги вагітним, виявлення ББУ слід проводити скринінгово у I триместрі, а в разі виявлення — здійснювати лікування. Останнє передбачає 3–5-денний (ЕАУ) або 7-денний (ВООЗ) курс антибактеріального засобу. Можливим є однократне призначення антибіотика фосфоміцину трометамолу.

Через 7–14 днів після закінчення прийому повторно проводять бактеріологічне дослідження сечі. У разі повторного виявлення ББУ призначають курс антибактеріальної терапії іншим препаратом. У подальшому вагітну спостерігають, не призначаючи більше антибактеріальні засоби, за винятком випадку гострої симптомної інфекції сечових шляхів — циститу чи пієлонефриту. З приводу ББУ під час вагітності курсове лікування не призначають більше двох разів, антибактеріальні препарати застосовують тільки в амбулаторних умовах. Інші варіанти дій вважаються лікарською помилкою.

Гострий цистит

Гострий цистит у здорових жінок — це хвороба, що не загрожує життю, але суттєво погіршує його якість. Саме такий цистит, за сучасною термінологією, називають неускладненим, що означає, з одного боку, що він розвивається без будь-яких несприятливих фонових чинників (анатомічних чи функціональних порушень сечової системи, тяжких соматичних хвороб), з іншого — що перебіг його не асоціюється з високим ризиком виникнення ускладнень, зокрема уросепсису. Нерідко перший епізод циститу настає відразу після початку статевого життя, а подальші рецидиви також бувають пов'язані зі статевою близькістю, хоча ця закономірність не 100-відсоткова. Неускладнений цистит проявляється переважно місцевою симптоматикою: часті імперативні позиви на сечовипускання;

болючість, відчуття печіння, інколи утруднення під час сечовипускання; біль над лоном. В аналізі сечі — лейкоцитурія та бактеріурія. При цьому загальних проявів інтоксикації, високої температури, запальних змін периферичної крові, порушень ниркової уродинаміки немає. Отже, місцева проблема — місцеві прояви. Але це — проблема, вона негативно впливає на життя жінки, її треба вирішувати.

Настанова ЄАУ-2019 містить такі рекомендації щодо лікування неускладненого циститу (табл. 2). Хочемо звернути увагу, що позиції 5 і 7 є абсолютно недоступними для українських лікарів через те, що ані півмецилінам, ані триметоприм як монокомпонентний препарат у нас не зареєстровані. Нітрофурантоїн в Україні зареєстрований, він цілком доступний, але це не макрокристалічний варіант цього засобу, а саме такий рекомендовано європейськими експертами (позиції 2–4). Застосування стандартної комбінації триметоприму із сульфаметоксазолом обмежує досить значна поширеність резистентності серед актуальних штамів уропатогенів. В Україні фактичні дані щодо резистентності збудників інфекцій сечових шляхів до триметоприму/сульфаметоксазолу відсутні, тож лікарю складно приймати рішення про призначення препарату в гострій клінічній ситуації, коли треба швидко досягти клінічного результату. До того ж українські лікарі традиційно уникають призначення сульфаніламідів під час вагітності, причому не тільки у I триместрі.

Отже, вибір україномовний, проте певні можливості в нас є. Серед уроантисептиків сьогодні в Україні найчастіше використовується інший представник нітрофуранів — ніфуратель (Макмірор). Його переваги над іншими похідними нітрофурану полягають: 1) у дуже низькій токсичності й, відповідно, добрій переносимості; 2) відсутності пригнічувального впливу на нормальну кишкову й вагінальну флору, тобто здатності не порушувати і навіть відновлювати нормальний

Таблиця 2. Режими антимікробної терапії за неускладненого циститу (ЄАУ-2019)

№	Антимікробний препарат	Спосіб застосування	Тривалість, дні	Коментарі
Перша лінія				
1	Фосфоміцину трометамол	3 г однократно	1	—
2	Нітрофурантоїн макрокристалічний	50–100 мг 4 рази/день	5	—
3	Нітрофурантоїн моногідрат/ макрокристалічний	100 мг 2 рази/день	5	—
4	Нітрофурантоїн мікрокристалічний продовженого вивільнення	100 мг 2 рази/день	5	—
5	Півмецилінам	200 мг 3 рази/день	3–5	—
Альтернативна терапія				
6	Цефалоспорини (наприклад, цефадроксил)	500 мг 2 рази/день	3	Або інші аналогічні препарати
Якщо регіональна (локальна) резистентність E. coli < 20 %				
7	Триметоприм	200 мг 2 рази/день	5	Виключаючи I триместр
8	Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази/день	3	Виключаючи I триместр

біоценоз; 3) практично повній на сьогодні відсутності резистентності. Крім протимікробної активності, ніфурателю має антипротозойний та антимікотичний ефекти, і це робить препарат високоефективним при поєднаних уrogenітальних інфекціях. Його з успіхом застосовують як у разі першого епізоду гострого циститу (тривалість лікування зазвичай 5 днів), так і при рецидивуючому циститі (7 днів), а також для профілактики рецидивів циститу та загострень пієлонефриту (посткоітально або щовечора перед сном упродовж 3–6 місяців). Щодо можливості застосування ніфурателю під час вагітності, то він належить до категорії С за класифікацією FDA, так само як нітрофурантоїн. Тобто його можна призначати у випадках, коли ймовірна користь напевно перевищує потенційний ризик.

Варто також зазначити, що європейські експерти-урологи категорично наполягають на тому, що у разі неускладненого циститу не можна призначати фторхінолони та амінопеніциліни, слід максимально утримуватися від призначення цефалоспоринов. Порушення цих рекомендацій призводить до невинновданого зростання й без того катастрофічної АБР уропатогенів.

Настанова ЄАУ містить також рекомендації з альтернативних немедикаментозних методів запобігання рецидивам інфекції сечових шляхів. Вони передбача-

ють тривалу імуноактивну терапію, питний режим зі значним водним навантаженням, корекцію рН сечі, застосування сучасних рослинних лікарських засобів з особливими уроантисептичними властивостями.

Отже, неускладнені інфекції сечових шляхів у жінок залишаються досить частою проблемою, що впливає на якість життя. Попри нульову летальність і відсутність необоротних змін сечової системи, з приводу цих хвороб лікарі найчастіше призначають антибіотики. Викладені вище принципи лікування ББУ та гострого циститу спрямовані на стримування росту антибіотикорезистентності.

Список літератури

1. Naber K. UTI — quo vadis? New alternatives to treat uncomplicated urinary tract infections. *Clin. Phytoscience*. 2019. № 5. P. 40-48.

2. EAU Guidelines 2019. <http://www.urowed.org/guidelines>

3. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO, 2017. 174 p. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>

Вперше надруковано в журналі «Жіночий лікар». 2020. № 2 (88) ■

Медведь В.И.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина

Бессимптомная бактериурия и рецидивирующий цистит у женщин: что нового?

Резюме. В статье речь идет о последних данных по вопросам лечения инфекций мочевых путей у женщин. Основные положения, рекомендации взяты из материалов конгрессов Европей-

ской ассоциации урологов последних лет, в том числе 2019 года.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей; бессимптомная бактериурия; рецидивирующий цистит

V.I. Medved

SI "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Asymptomatic bacteriuria and recurrent cystitis in women: what's new?

Abstract. The article deals with the recent data on the treatment of urinary tract infections in women. The main conceptions, recommendations are taken from the proceedings of the congresses of the

European Association of Urologists in recent years, including 2019.

Keywords: urinary tract infections; asymptomatic bacteriuria; recurrent cystitis

УДК 616.613-003.7

Цитратный препарат БЛЕМАРЕН[®] — эффективное лечение и метафилактика мочекаменной болезни

Резюме. Европейская ассоциация урологов рекомендует применение цитратных препаратов для лечения и метафилактики мочекаменной болезни. Среди них центральное место занимает БЛЕМАРЕН — специально разработанный препарат, содержащий тщательно подобранную буферную композицию: безводную лимонную кислоту, безводный тринатрия цитрат и калия гидрокарбонат. Он воздействует на все ключевые факторы образования уратных, оксалатных и смешанных камней: уменьшает количество литогенных веществ, снижает агрегационную активность мочи, нормализует рН, восстанавливает содержание цитрата мочи. Эффективность и безопасность препарата БЛЕМАРЕН в лечении мочекаменной болезни до и после проведения дистанционной литотрипсии изучена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, результаты которых подтверждают целесообразность назначения препарата при мочекаменной болезни.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; метафилактика; цитратные смеси; БЛЕМАРЕН

Мочекаменная болезнь (МКБ) — это болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, проявляющаяся образованием камней в почках и других органах мочевыделительной системы и занимающая одно из ведущих мест среди урологических заболеваний по частоте распространения [1]. Развитие МКБ не зависит от пола, возраста и расовой принадлежности, заболеваемость ею имеет стойкую тенденцию к росту [3]. При этом отмечается высокая частота рецидивирования заболевания, достигающая 50–75 % в интервале 5–10 лет [5].

На протяжении десятилетий для лечения и метафилактики мочекаменной болезни с большим успехом применяются цитратные препараты, являющиеся единственным патогенетическим лечением, обеспечивающим литолиз. Эти препараты, являясь буферными системами в организме человека, восстанавливают и стимулируют естественную буферную систему почек, помогая им длительное время поддерживать оптимальное значение кислотности мочи и стабильно функционировать в режиме, максимально приближенном к нормальному. Кроме того, их назначение после дистанционной литотрипсии, чрескожной нефролитотрипсии либо самопроизвольного отхождения камня обеспечивает надежную метафилактику МКБ, предупреждающую повторное камнеобразование [6, 7].

Мочекаменная болезнь: воздействие на патогенез определяет эффективность консервативной терапии

Мочекаменная болезнь возникает под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов, включающих особенности питания и жизни современного человека, прием лекарственных препаратов, инфекции мочевых путей, эндокринопатии, анатомические изменения в верхних и нижних мочевых путях, приводящие к нарушению оттока мочи, заболевания внутренних органов и генетическую предрасположенность [10].

Под воздействием этих факторов происходит нарушение метаболизма в биологических средах, что сопровождается повышением уровня камнеобразующих веществ (кальций, мочевая кислота и т.д.) в сыворотке крови. В свою очередь, это приводит к увеличению их выделения почками и к перенасыщению мочи с выпадением солей в виде кристаллов, что может в дальнейшем служить фактором образования сначала микролитов, а затем, за счет оседания новых кристаллов, — мочевых камней. Данному процессу способствует подонокисление рН мочи, гипоцитратурия и снижение темпа диуреза [10, 11].

Установлено, что важнейшая роль в развитии уратного нефролитиаза принадлежит именно рН мочи. Это объясняется тем фактом, что растворимость мочевой кислоты возможна только в слабокислой и щелочной

среде. При $\text{pH} \geq 6,5$ мочевая кислота хорошо диссоциирует и выделяется в растворимой форме. При pH мочи $\leq 5,5$ растворимость мочевой кислоты резко уменьшается и происходит ее кристаллизация. Кристаллы мочевой кислоты выпадают в осадок и служат остовом для образования камня. Таким образом, стойкий ацидоз мочи способствует образованию конкрементов [11].

Также немаловажное значение в образовании камней принадлежит недостаточному содержанию в моче ингибиторов камнеобразования, блокирующих процесс кристаллизации мочевых солей, среди которых основополагающее место занимает цитрат. В митохондриях эпителия почечных канальцев под влиянием метаболического ацидоза происходит интенсивное подкисление цитрата, усиление его реабсорбции и снижение содержания в моче (гипоцитратурия) [13]. Гипоцитратурия в сочетании с гиперурикозурией, гипероксалурией и низким значением pH мочи значительно увеличивают риск образования камней в мочевых путях [12].

Цитратные препараты воздействуют на все звенья патогенеза камнеобразования: обеспечивают ощелачивание мочи, повышают растворимость кристаллов мочевой кислоты и оксалата кальция, связывают ионы кальция в желудочно-кишечном тракте и мочевых путях, увеличивают выделение цитрата почками. Эти свойства цитратных препаратов позволяют использовать их при всех формах уролитиаза — уратных, оксалатных и смешанных камнях [14, 15] — как для их растворения при консервативном лечении МКБ, так и перед дистанционной литотрипсией для уменьшения структурной плотности и объема камня, снижения травматизации мочевыводящих путей благодаря менее острым осколкам камня, а также в послеоперационном периоде для предупреждения повторного камнеобразования [16].

Согласно результатам проведенных исследований, эффективность цитратной терапии для растворения уратных камней составляет 96,4 % [17]. Профилактическая терапия с применением цитратных смесей после дистанционной литотрипсии в 100 % случаев предотвращает рецидивирование мочекаменных, в 96,7 % — комбинированных камней из оксалата и фосфата кальция и в 86,7 % случаев — кальций-оксалатных камней [18]. Назначение цитратных препаратов до проведения дистанционной литотрипсии уменьшает среднюю плотность конкрементов и размер камня [19].

Все вышеперечисленное нашло отражение в рекомендациях Европейской ассоциации урологов, согласно которым применение цитратных препаратов является единственным патогенетическим способом лечения мочекаменной болезни для растворения уратных камней при мочекаменной нефролитиазе, что позволяет избежать проведения литотрипсии или оперативного лечения. Также цитратные препараты являются обязательной составляющей ведения больных после экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии, чрескожной нефролитотрипсии, эндоуретеролитотрипсии или открытого хирургического вмешательства [20].

БЛЕМАРЕН — стандарт цитратной терапии для лечения и метафилактики мочекаменной болезни

БЛЕМАРЕН — специально разработанная цитратная композиция, содержащая безводную лимонную кислоту, безводный тринатрия цитрат и калия гидрокарбонат в точно выверенных пропорциях. В настоящее время БЛЕМАРЕН является единственным в Украине представителем цитратных препаратов, эффективность и безопасность которого доказана результатами экспериментальных и клинических исследований [32].

Доказано, что БЛЕМАРЕН оказывает влияние на все основные механизмы образования уратных, оксалатных и смешанных конкрементов. Благодаря оптимальному составу этот препарат, являясь буферной композицией на основе цитратов, восстанавливает и стимулирует естественную буферную систему почек, помогая им функционировать в режиме, максимально приближенном к нормальному, а также устраняет последствия метаболических нарушений, приводящих к образованию конкрементов [22]. Его применение способствует восстановлению нормального уровня цитрата в моче, что, в свою очередь, также способствует снижению кристаллизации солей и предупреждает камнеобразование [23].

Для начала процесса образования уратных, оксалатных или смешанных камней необходимо изменение pH мочи в кислую сторону (pH 4,8–5,5). Такая среда создает условия для кристаллизации солей мочевой и щавелевой кислот. При применении препарата БЛЕМАРЕН происходит дозозависимое смещение pH мочи от кислых до нейтральных или слабощелочных значений, что позволяет значительно повысить растворимость уратных и прекратить рост оксалатных конкрементов [23].

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

Таким образом, комплексное влияние препарата БЛЕМАРЕН на физико-химическое состояние мочи обуславливает уменьшение содержания литогенных веществ, снижает агрегационную активность мочи, нормализует ее pH , способствует торможению камнеобразования и растворению уже сформировавшихся конкрементов [25].

Использование цитратного препарата БЛЕМАРЕН перед проведением сеансов дистанционной литотрипсии позволяет серьезно повредить кристаллическую структуру камней. Конкременты становятся более рыхлыми, менее плотными, уменьшаются их размеры и объем. Все эти изменения позволяют уменьшить количество сеансов дробления, использовать щадящие режимы при воздействии на почку (уменьшение мощности ударной волны). В случаях предварительного

использования БЛЕМАРЕНа камень после дробления распадается на более мелкие и сглаженные фрагменты, что при отхождении его осколков снижает риск повреждения мочевых путей [24].

БЛЕМАРЕН выпускается в виде шипучих таблеток в комплекте с индикаторными полосками для определения рН мочи и контрольным календарем. Это позволяет пациенту контролировать подбор необходимой дозы препарата. БЛЕМАРЕН обладает хорошими органолептическими качествами: приятным вкусом и запахом, что увеличивает приверженность больных к терапии [26].

Для растворения уратно-оксалатных смешанных конкрементов принимать БЛЕМАРЕН следует в количестве, которое обеспечит значение рН мочи в пределах от 6,8 до 7,4. Суточную дозу равномерно распределяют в течение дня на 2–3 приема. В том случае, если уровень рН ниже необходимого, дозу БЛЕМАРЕНа увеличивают до достижения требуемого значения. Для растворения уратных камней рН мочи следует поддерживать в пределах 7,0–7,2 [26].

Терапия цитратными препаратами проводится длительное время, обычно 1–6 месяцев и более, при этом растворение камней чаще всего отмечается уже через 2–3 месяца лечения [24].

Эффективность препарата БЛЕМАРЕН для лечения мочекаменной болезни

Цитратный препарат БЛЕМАРЕН обеспечивает эффективное и безопасное растворение мочекислых и кальций-оксалатных камней. Так, в одном из исследований с участием 154 пациентов в возрасте 21–66 лет [27], страдающих мочекаменной болезнью (46 — мочекислотой и 88 — кальций-оксалатной формой заболевания), было показано, что назначение БЛЕМАРЕНа в дозе от 2 до 6 шипучих таблеток в сутки в сочетании с аллопуринолом в дозировке 0,1 г 3–4 раза в сутки и диетотерапией обеспечивает эффективное растворение камней в 99,5 % случаев. При этом были отмечены хорошая переносимость и высокий профиль безопасности исследуемого препарата.

Оценка эффективности литолитической терапии препаратом БЛЕМАРЕН с участием 35 пациентов с уратными камнями почек от 0,4 до 3,7 см проводилась в исследовании Е.В. Шпоть [17]. Для литолиза использовался цитратный препарат БЛЕМАРЕН в течение 2–6 месяцев. Контрольные обследования для оценки эффективности цитратной терапии проводили с интервалом 2 месяца.

При анализе клинических показателей было обнаружено, что в группе пациентов, принимающих БЛЕМАРЕН, уже через 4 месяца наблюдалась значительная динамика растворения камней. У 54,3 % больных уратным нефролитиазом при контрольном обследовании констатировано полное растворение камней. Особенно высокая эффективность цитратной терапии отмечена в группе с резидуальными камнями почек после оперативного лечения. У 34,2 % больных размеры камней уменьшились, что подтверждено результа-

тами ультразвукового исследования, с перспективой их дальнейшего растворения при продлении сроков литолитической терапии.

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

Целесообразность назначения препарата БЛЕМАРЕН перед дистанционной ударно-волновой литотрипсией

Назначение цитратной терапии препаратом БЛЕМАРЕН оправданно как метод подготовки больного к предстоящей дистанционной литотрипсии. Доказано, что ее проведение до дробления как уратных, так и оксалатных камней позволяет снизить их плотность и уменьшить риск травматизации почечной паренхимы как высокочастотными импульсами, так и продуктами разрушения камней [7].

В исследовании С.Х. Аль-Шукри и соавт. [19] проводилась оценка применения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) у 59 больных с уратными камнями почек в сочетании с литолитической терапией препаратом БЛЕМАРЕН. В зависимости от методов лечения пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 30 больных, которым перед выполнением ДУВЛ проводили литолитическую терапию препаратом БЛЕМАРЕН. Группу сравнения составили 29 больных нефролитиазом, которым выполняли ДУВЛ без предварительной литолитической терапии.

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

В работе Ю.Л. Демидко [29] были проанализированы результаты клинического применения препарата БЛЕМАРЕН у 30 пациентов в возрасте от 33 до 62 лет с плотностью конкрементов от 700 до 1500 НУ. После терапии БЛЕМАРЕНом в течение 3 недель было зарегистрировано уменьшение плотности конкремента и уменьшение его объема у 86,7 % пациентов. Это позволило авторам исследования прийти к выводу, что проведение цитратной терапии препаратом БЛЕМАРЕН перед дистанционной литотрипсией уменьшает структурную плотность камня, изменяет его макро- и микроструктуру, а за счет стабилизации рН мочи уменьшает кристаллизационные процессы в моче.

БЛЕМАРЕН — эффективная и безопасная метафилактика мочекаменной болезни

Большое количество исследований подтверждают высокую эффективность цитратной терапии препаратом БЛЕМАРЕН в метафилактике рецидивного камнеобразования после хирургического удаления камней, дистанционной ударно-волновой литотрипсии, а также при самопроизвольном отхождении камня.

По данным рандомизированного исследования T. Soyugur et al. [30] ($n = 110$ пациентов), проведенного среди больных с полным отхождением конкрементов после ДЛТ и лечением цитратным препаратом БЛЕМАРЕН, через 12 месяцев отсутствовали рецидивные камни, а в контрольной группе без лечения последние встречались в 28,1 % случаев ($p < 0,05$). Похожие результаты наблюдались в группе больных с резидуальными камнями. При лечении препаратом БЛЕМАРЕН частота ремиссии была значительно выше, чем в группе, в которой больные не получали лечения (44,5 и 12,5 % соответственно, $p < 0,05$). Как считают авторы, терапия цитратными препаратами важна в профилактике уролитиаза после ДЛТ, что подтверждено статистической достоверностью полученных результатов.

В отечественном исследовании В.С. Дзюрак и соавт. [31] изучалась возможность цитратной терапии препаратом БЛЕМАРЕН для профилактики повторного камнеобразования у больных оксалатным нефролитиазом. Установлено, что у больных с самостоятельным отхождением камня и применением БЛЕМАРЕНа коррекция всех параметров до физиологической нормы наступает через 2 месяца лечения, тогда как после применения малоинвазивных и хирургических методик удаления камня нормализация изучаемых величин наблюдается через 6 месяцев противорецидивной терапии препаратом БЛЕМАРЕН. На основании этого авторы делают вывод о минимальной длительности курсов метафилактической цитратной терапии — 2 и 6 месяцев соответственно. Впечатляет разница в эффективности лечения исследовательской и контрольной групп: в данной работе отмечалось, что частота рецидивного камнеобразования в 5 раз реже в группе БЛЕМАРЕНа по сравнению с группой контроля.

В обзоре, проведенном R. Phillips et al. [22], анализировалась эффективность и безопасность применения цитратного препарата БЛЕМАРЕН в качестве литолитической терапии при оксалатных камнях мочеочечников. В него были включены 7 исследований и 477 пациентов, страдающих данной патологией.

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

Выводы

Мочекаменная болезнь занимает ведущее место среди всех урологических заболеваний, имеет стойкую тенденцию к росту заболеваемости и высокий риск рецидивирования камнеобразования, составляющий 50–75 % в интервале 5–10 лет.

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

Центральное место среди всех цитратных средств занимает БЛЕМАРЕН — специально разработанный препарат, содержащий тщательно подобранную буферную композицию: безводную лимонную кислоту, безводный тринатрия цитрат и калия гидрокарбонат.

БЛЕМАРЕН воздействует на все ключевые факторы образования уратных, оксалатных и смешанных камней: уменьшает количество литогенных веществ, снижает агрегационную активность мочи, нормализует pH, восстанавливает содержание цитрата мочи. Таким образом, устраняются последствия метаболических нарушений, приводящие к образованию конкрементов.

Дозозависимая оптимизация pH при регулярном приеме препарата БЛЕМАРЕН позволяет достичь растворения уратных и смешанных камней, добиться эффективной метафилактики оксалатных камней.

Эффективность и безопасность препарата БЛЕМАРЕН в лечении мочекаменной болезни, а также его применения до и после проведения дистанционной литотрипсии доказана многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями.

Список литературы

1. Авдошин В.П., Андрухин М.И., Исрафилов М.Н. Комплексное лечение и метафилактика уратного и смешанного уролитиаза: Методическое пособие для врачей. М., 2013.
2. Lieske J.C., Pena de la Vega L.S., Slezak J.M., Bergstralh E.J., Leibson C.L., Ho K.L. et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int.* 2006. 69 (4). 760-764.
3. Scales C.D., Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur. Urol.* 2012. 62. 160-165.
4. Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev. Urol.* 2010. 2 (2–3). e86-e96.
5. Turney B.W., Reynard J.M., Noble J.G., Keoghane S.R. Trends in urological stone disease. *BJU Int.* 2012. 109 (7). 1082-1087.
6. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Цитратная терапия с целью подготовки к литотрипсии. *Урология.* 2002. № 4.
7. Лялюк А.В., Стусь В.П., Дніпрова О.А., Молчанов Р.Н. Вплив Блемарена на результати дистанційної литотрипсії у хворих на уратний та оксалатний уролітіаз. *Науково-практичний журнал урологів, нефрологів та андрологів України.* 1999. № 4.
8. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Рапопорт Л.М., Васильев П.В. Показания к цитратной терапии с целью подготовки к дистан-

ционной литотрипсии. *Материалы пленума правления Российского общества урологов. М., 2003. С. 59-60.*

9. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и лечения. *Врачебное сословие. 2004. № 2. С. 4-9.*

10. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Филофорова Е.В. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью. *РМЖ. 2004. № 8. С. 53-54.*

11. Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Саенко В.С., Фролова Е.А. Уратный нефролитиаз: Справочник поликлинического врача. 2016. № 2. 52-56.

12. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. К вопросу применения консервативной терапии у больных уратным нефролитиазом. *Материалы 4-й литовской конф. урологов. Каунас, 1987. С. 66-68.*

13. Pak C.Y.C. Citrate and renal calculi. *Miner. Electrolite Metab. 1987. Vol. 13. P. 257-266.*

13. Hamm L.L., Simon E.E. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion. *Am. J. Physiol. 1987. Vol. 253. P. 595-605.*

14. Preminger G.M., Sakhaee K., Pak C.Y. Alkali action on the urinary crystallization of calcium salts: contrasting responses to sodium citrate and potassium citrate. *J. Urol. 1988. 139. 240.*

15. Preminger G.M., Sakhaee K., Skurla C., Pak C.Y. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J. Urol. 1985. 134. 20.*

16. Руденко В.И., Рапопорт Л.М., Кузьмичева Г.М. Современные аспекты цитратного литолиза. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2008. № 2 (24).*

17. Константинова О.В., Яненко Э.К., Шадеркина В.А. Метафилактика мочекаменных камней почек. *Экспериментальная и клиническая урология. 2016. 3. 8-11.*

18. Ли Й.Х., Хуан В.Ц., Цай Е.Ю., Хуан Й.Х. Эффективность цитрата калия для медикаментозной профилактики камней в верхних мочевыводящих путях: среднесрочное динамическое исследование. *Международный медицинский журнал. 2000. Т. 6. № 4. С. 330-336.*

19. Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза. *Урология. 2016. 2. 23-27.*

20. Tiselius H.G. et al. *Guidelines on Urolithiasis. EAU. 2007.*

21. Сергиенко Н.Ф., Шаплыгин Л.В., Кучиц С.Ф. Цитратная терапия в лечении уратного нефролитиаза. *Урология и нефрология. 1999. № 2. С. 34-36.*

22. Phillips R., Hanchanale V.S., Myatt A., Somani B., Nabi G., Biyani C.S. Citrate salts for preventing and treating calciumcontaining kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst. Rev. 2015. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439475.*

23. Блемарен в профилактике и лечении мочекаменной болезни. *Рецепт. 2008. № 4 (60).*

24. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А., Багиров Р.И., Байбарин К.А. Современный подход к лечению уратного нефролитиаза. *Лечащий врач. 2005. № 10.*

25. Чепуров А.К., Пронкин Е.А., Болотов А.Д. Современная перспектива применения цитратных смесей в лечении мочекаменной болезни. *Урология. 2015. 3. 93-96.*

26. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Блемарен®.

27. Константинова О.В., Яненко Э.К. Опыт применения Блемарена® в лечении больных мочекаменной и кальций-оксалатным уролитиазом. *Урология. 2015. № 5.*

28. Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Цитратная терапия мочекаменной болезни. *Медицинские аспекты здоровья мужчины. 2015. № 3 (18).*

29. Демидко Ю.Л., Руденко В.И. Применение Блемарена при нефролитиазе. *Фарматека. 2015. 3. 71-75.*

30. Soygur T., Akbay A., Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J. Endourol. 2002. 16 (3). 149-150.*

31. Дзюрка В.С., Крикун А.С., Козут В.В., Бойко А.І. Патологія цитратів та їх роль у виникненні каменів у сечових шляхах. *Здоров'я людини. 2006. № 3. С. 98-107.*

32. Информационная система «Лекарственные средства Украины». *Морион, 08.2019–02.2020.*

Підготувала **Татьяна Чистик** ■

Чистик Т.

Цитратний препарат БЛЕМАРЕН® — ефективно лікування і метафілактика сечокам'яної хвороби

Резюме. Європейська асоціація урологів рекомендує застосування цитратних препаратів для лікування і метафілактики сечокам'яної хвороби. Серед них центральне місце займає БЛЕМАРЕН — спеціально розроблений препарат, що містить ретельно підбрану буферну композицію: безводну лимонну кислоту, безводний тринатрію цитрат і калію гідрокарбонат. Він впливає на всі ключові фактори утворення уратних, оксалатних і змішаних каменів: зменшує кількість літогенних речовин,

знижує агрегаційну активність сечі, нормалізує рН, відновлює вміст цитрату сечі. Ефективність та безпеку препарату БЛЕМАРЕН у лікуванні сечокам'яної хвороби до і після проведення дистанційної литотрипсії вивчена в численних рандомізованих клінічних дослідженнях, результати яких підтверджують доцільність призначення препарату при сечокам'яній хворобі.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба; метафілактика; цитратні суміші; БЛЕМАРЕН

T. Chistyuk

BLEMAREN® citrate preparation — effective treatment and metaphylaxis of urolithiasis

Abstract. The European Association of Urology recommends the use of citrate drugs for the treatment and metaphylaxis of urolithiasis. Among them, a central place belongs to BLEMAREN®, a specially developed preparation containing a carefully selected buffer composition: anhydrous citric acid, anhydrous trisodium citrate and potassium bicarbonate. It influences all key factors of the formation of urate, oxalate and mixed stones: it reduces the amount of

lithogenic substances, decreases the aggregation activity of urine, normalizes pH, and restores the content of urine citrate. The efficacy and safety of BLEMAREN® in the treatment of urolithiasis before and after extracorporeal shock wave lithotripsy has been studied in numerous randomized clinical trials, the results of which confirm the advisability of prescribing this drug in urolithiasis.

Keywords: urolithiasis; metaphylaxis; citrate mixtures; BLEMAREN®

Швидкорозчинні шипучі таблетки **Блемарен**®

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



**Позбавлення
каменів
БЕЗ ОПЕРАЦІЇ**



ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ

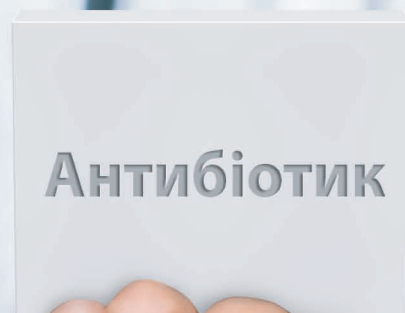
Р.П. № UA/9419/01/01. Інформація для професійної діяльності медичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Склад: кислота лимонна безводна 1197 мг, тринатрію цитрат безводний 835,5 мг, калію гідрокарбонат 967,5 мг. Лікарська форма. Таблетки шипучі. Замовник: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



www.esparma.com.ua

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

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



Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н (BNO 1045) за ефективністю порівняний з лікуванням антибіотиками

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

Канефрон® Н

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

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

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

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

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

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина).

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

Kurt G. Naber¹, Zafer Tandogdu^{2,3}, Bela Koves⁴, Gernot Bonkat⁵, Florian Wagenlehner⁶

¹Department of Urology, Technical University of Munich, Straubing, Germany

²Institute for Clinical Medicine, Oslo University, Oslo, Norway

³Department of Urology, University College London Hospitals, London, UK

⁴Department of Urology, Jahn Ferenc South Pest Teaching Hospital, Budapest, Hungary

⁵alta uro AG, Merian Iselin Klinik, Center of Biomechanics & Calorimetry (COB), University Basel, Basel, Switzerland

⁶Clinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany

ІСШ — у якому напрямі рухатися? Нові альтернативи лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів

Резюме. Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є однією з найпоширеніших проблем в урологічній практиці. Європейська асоціація урологів (EAU) ініціює поширення найновіших клінічних даних, організуючи щорічні конгреси EAU. У рамках цього річного конгресу (EAU, Барселона, 2019 р.) були організовані різноманітні сателітні симпозиуми, що приділяють першочергову увагу специфічним питанням у галузі урології. «ІСШ — у якому напрямку рухатися? Нові альтернативи лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів» був одним із симпозиумів, що спонсоруються індустрією, організованим з метою оцінки нинішнього сценарію, а також висвітлення зміни парадигми лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів (нІСШ). Під час цього симпозиуму було висвітлено декілька пов'язаних між собою тем. Темі охоплювали антибіотикорезистентність, включно з оприлюдненням сучасних даних дослідження GPIU (дослідження глобальної поширеності інфекційних захворювань в урології). Це обговорення супроводжувалося розглядом клінічних випадків впливу антибіотикорезистентності на ведення пацієнтів з ІСШ/нІСШ і варіантів лікування ІСШ/нІСШ відповідно до сучасних рекомендацій. Ключовим моментом симпозиуму була презентація найновіших даних еталонного клінічного дослідження III фази (подвійне сліпе з подвійною імітацією рандомізоване дослідження), що демонструють відсутність відмінності фітотерапії (BNO 1045) і антибіотикотерапії (фосфоміцину трометамол одноразово 3 г) при лікуванні гострого неускладненого циститу.

Ключові слова: інфекція сечовивідних шляхів; неускладнена інфекція сечовивідних шляхів; Канефрон® Н; фосфоміцину трометамол; антибіотикорезистентність; шкала оцінки симптомів гострого циститу; дослідження глобальної поширеності інфекційних захворювань в урології

Вступ ІСШ — у якому напрямку рухатися? Нові альтернативи лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів

Симпозіум був організований у рамках 34-го щорічного конгресу EAU, Барселона, Іспанія, 16 березня 2019 р.

Метою цього симпозиуму був розгляд нинішнього сценарію, а також висвітлення зміни парадигми лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів (нІСШ). Під час цього симпозиуму було висвітлено декілька пов'язаних між собою тем. Темі охоплювали антибіотикорезистентність, включно із сучасними даними дослідження GPIU (дослідження глобальної поширеності інфекційних захворювань в урології), клінічні випадки впливу антибіотикорезистентності на ведення пацієнтів з ІСШ/нІСШ і варіанти

лікування ІСШ/нІСШ відповідно до сучасних рекомендацій.

Ключовим моментом симпозиуму була презентація найновіших даних еталонного клінічного дослідження III фази (подвійне сліпе з подвійною імітацією рандомізоване дослідження), що демонструють відсутність відмінностей фітотерапії (BNO 1045) і антибіотикотерапії фосфоміцину трометамолом (ФТ) при лікуванні гострого неускладненого циститу. Спікерами були: д-р Зафер Тандогду (Zafer Tandogdu) (Единбург, Великобританія, і Осло, Норвегія), д-р Бела Ковес (Bela Koves) (Будапешт, Угорщина), проф. Гернот Бонкат (Gernot Bonkat) (Базель, Швейцарія) і проф. Флоріан Вагенленер (Florian Wagenlehner) (Гіссен, Німеччина). Очолив симпозіум проф. Курт Г. Набер (Kurt G. Naber) (Штраубінг, Німеччина).

Резистентність до протимікробних препаратів: роль дослідження GRIU (дослідження глобальної поширеності інфекційних захворювань в урології)

в покращанні терапевтичного ефекту

Д-р Тандогду навів резистентність до протимікробних препаратів як глобальну клінічну проблему, особливо у випадку урологічних інфекцій.

Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПМД), зокрема, асоціюються з високим рівнем резистентності до протимікробних препаратів. Урогенітальні інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (УІПМД), належать до найпоширеніших ІПМД з приблизною частотою 7–11,0 %. Рівень загрози, зумовлений УІПМД, може бути надзвичайно серйозним для пацієнтів, особливо з огляду на захворюваність і смертність. Кількість моніторингових досліджень, проведених у минулому сторіччі з метою накопичення вірогідних даних щодо УІПМД, дуже невелика. З іншого боку, декілька провідних досліджень, таких як дослідження EARS-Net Європейського центру з профілактики й контролю захворюваності (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDPC]), окремо не відстежують інфекції сечовивідних шляхів або урологічних пацієнтів (<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>).

Факт перетворення резистентності до протимікробних препаратів (AMR) на загрозу здоров'ю вже не є сенсацією. У 2014 році лорд Джим О'Ніл (Lord Jim O'Neill) і його команда на прохання уряду Сполученого Королівства опублікували огляд, що називався «Резистентність до протимікробних препаратів: подолання кризи здоров'я та благополуччя нації» (огляд AMR, рис. 1) [2]. Огляд встановив, що AMR може стати причиною 10 мільйонів смертей на рік до 2050 року. Велика дискусія щодо цифри в 10 мільйонів смертей,

наведеної у звіті AMR, оскільки це припущення спирається на статистичні екстраполяції без урахування реальних світових даних. Проте вже зрозуміло, що AMR стане однією з найпоширеніших причин смерті людей, якщо не вжити рішучих заходів у найближчому майбутньому [1].

З метою накопичення більш вірогідних даних щодо УІПМД у 2003 р. Європейським підрозділом урологічних інфекційних захворювань (ESIU) було розпочато дослідження глобальної поширеності інфекційних захворювань в урології за підтримки Європейської асоціації урологів (EAU).

GRIU — це єдине багатоцентрове багатонаціональне дослідження, розпочате більше ніж 15 років тому, що відстежує УІПМД серед урологічних хворих в усьому світі в рамках протоколу регулярних спостережень, яке може допомогти надати дані щодо адекватної емпіричної антибіотикотерапії серед госпіталізованих урологічних хворих відповідно до керівних рекомендацій.

Основними цілями дослідження є оцінка урологічної практики на предмет контролю за госпітальною інфекцією і практики застосування антибіотиків, а також оцінка частоти й обставин виникнення ІСШ і хірургічних ранових інфекцій у госпіталізованих урологічних пацієнтів, включно із задіяними патогенами та їх протимікробною резистентністю [3].

Глобальний план дій ВООЗ

Боротьба з антибіотикорезистентністю є найвищим пріоритетом ВООЗ. Глобальний план дій для боротьби з AMR, включно з антибіотикорезистентністю, був затверджений на Всесвітній асамблеї ВООЗ у травні 2015 р. Глобальний план дій націлений на забезпечення профілактики й лікування інфекційних захворювань безпечними й ефективними лікарськими засобами (who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance).



Рисунок 1. Щорічна кількість смертельних випадків, пов'язаних з AMR, до 2050 р. [1]

«Глобальний план дій для боротьби з резистентністю до протимікробних препаратів» має 5 стратегічних цілей:

- підвищувати обізнаність і розуміння резистентності до протимікробних препаратів;
- покращувати контроль і дослідження;
- знижувати частоту виникнення інфекційних захворювань;
- оптимізувати застосування протимікробних препаратів;
- забезпечити постійні інвестиції в протидію резистентності до протимікробних препаратів.

Чи може рятувати життя оптимізація антибіотиків?

Частота резистентних до лікарських засобів інфекцій становить приблизно 35 %, проте може залежати від географічного регіону й проведення місцевої політики щодо контролю за інфекціями. Екстраполяція різних параметрів продемонструвала майже 50 % розходження за типом захворювання й застосовуваним антибіотиком. Було підраховано, що у відділеннях із прихильністю до політики контролю за інфекціями було в 1,5 раза більше доступних для застосування антибіотиків для лікування складних інфекцій через нижчі рівні резистентності. Зрештою, контрольований і скерований вибір антибіотиків покращує стан хворих — до 12 % пацієнтів. Отже, резистентні до антибіотиків інфекції є щораз більшою проблемою в середовищі надання медичної допомоги, що вимагає негайних коригувальних заходів. З наявною практикою нам менш ймовірно вдасться забезпечити вибір адекватного антибіотика для лікування пацієнта, якщо не дотримуватися програм контролю за інфекціями й не застосовувати дані моніторингу. Дослідження GPIU є прекрасною платформою, що надає підтримку урологам.

Вплив антибіотикорезистентності на ведення пацієнтів з ІСШ

Той факт, що Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ) оголосила AMR однією з найбільших загроз глобальному здоров'ю, ілюструє масштаб AMR і її вплив на людство (who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance). Проблема AMR також впливає на лікування пацієнтів з ІСШ: частота ІСШ, викликаних грамнегативними бактеріями, резистентними до фторхінолонів, і мультирезистентними (МР) мікроорганізмами, постійно зростає. Зрештою, з'являється все більша кількість терапевтичних невдач, навіть в емпіричному лікуванні позалікарняних ІСШ. Це призводить до виникнення діагностичних завдань, які стають усе більш і більш значущими в світі МР-інфекцій. Як нам слід лікувати гострий епізод інфекції нижніх відділів сечовивідних шляхів, якщо її викликають МР-бактерії, а карбапенеми є єдиними ефективними антибіотиками? Чи є в нас якісь альтернативи? Який підхід є найкращим для пацієнта з рецидивуючою безсимптомною бактеріурією, спричиненою патогеном, який продукує бета-лактамазу розширеного спектра (БЛРС)?

Клінічний випадок: звичайний випадок рецидивуючого циститу

Дуже цікавий клінічний випадок, наведений проф. Кьовес під час симпозиуму, включав типовий випадок у 26-річної жінки з рецидивуючою ІСШ із початку її статевого життя. Вона страждала від 3–6 епізодів щорічно, а загалом була здоровою. Жінка лікувалася в лікаря загальної практики, уролога й гінеколога, які зазвичай рекомендують терапію різними класами антибіотиків, а саме: хінолонами, пеніцилінами й цефалоспоринами. Що цікаво, належна профілактика ніколи не розглядалася для цієї пацієнтки.

Звичайно, це суперечило керівним настановам EAU, у яких наполегливо рекомендується не лікувати неускладнений цистит амінопеніцилінами, цефалоспоринами й фторхінолонами.

Варіантами лікування, які можна розглянути в таких випадках, є або застосування передусім антибіотиків старших поколінь, як рекомендовано EAU, або лікування не антибіотиками. Звичайно, терапія не антибіотиками повинна спиратися на достатні докази, що показують її не меншу ефективність у забезпеченні полегшення симптомів, ніж терапія антибіотиками, зазначеними в рекомендації EAU щодо лікування неускладненого циститу. Рекомендованим підходом для такого терапевтичного режиму може бути застосування фітотерапевтичного препарату, що підтримується адекватним рівнем доказовості, тобто комбінації кореня любистку, трави золототисячнику й листя розмарину (BNO 1045) [4].

До стратегій профілактики, що також можуть призвести до зниження кількості епізодів, як продемонстровано в цьому клінічному спостереженні, належали:

- a) підвищення вживання рідини;
- b) імуноактивна профілактика;
- c) відновлення вагінальної мікрофлори;
- d) уникнення різних факторів ризику;
- e) самолікування без застосування антибіотиків.

Результати, наведені в цьому клінічному випадку, показали, що заходи дозволили досягнути зниження кількості епізодів лише до 2–3 на рік. Незважаючи на обмеження, а саме дослідження клінічного випадку, результати чітко продемонстрували, що належне лікування епізодів рецидивуючої ІСШ обов'язкове, щоб уникнути МР. Лікування гострого циститу, викликаного БЛРС-продукуючими бактеріями, із застосуванням терапевтичних підходів відповідно до рекомендацій або шляхом доказового симптоматичного лікування без антибіотиків є підходом, що заслуговує на довіру.

Чи можемо ми змінити нашу практику лікування гострого неускладненого циститу?

В усьому світі ІСШ є одним із найчастіших показань для призначення антибіотиків [5]. Через рідкісність ускладнень неускладнені інфекції нижніх відділів сечовивідних шляхів вважаються доброякісними й самовиліковними, основною метою є досягнення швидкого полегшення симптомів. Симптоми надокучливі, а

отже, потенційно вони докорінно порушують щоденну активність і знижують якість життя [6]. Типові симптоми, що вказують на гострий цистит, можуть проявлятися частим сечовипусканням, імперативними позивами до сечовипускання, пекучим боєм при сечовипусканні, відчуттям неповного спорожнення сечового міхура після сечовипускання, боєм у нижніх відділах живота й видимою кров'ю в сечі [7].

За останні десять років деякі загальноприйняті концепції в галузі урології почали ставитися під сумнів.

Наприклад, достатньо шкідливий вплив лікування безсимптомної бактеріурії в здорових невагітних жінок, які не проходять селективні урологічні процедури [8], зараз прийнятий і відображений у рекомендаціях [9]. Тим паче що середовище сечового міхура більше не вважається стерильним [10, 11].

Останні дані тепер також показують, що лікування без застосування протимікробних препаратів може бути привабливим варіантом і забезпечує альтернативу використанню антибіотика як терапії першої лінії [4]. І все ж таки, чому нам необхідно замінювати антибіотикотерапію? Чи матиме пацієнт будь-які ризики від альтернативи? І які варіанти терапії без застосування протимікробних препаратів можна розглядати для гострого циститу?

Без сумніву, належна антибіотикотерапія має місце в лікуванні ІСШ. На жаль, лікування також призводить до антибіотикорезистентності уропатогенів і бактерій-коменсалів. Крім того, надмірне й неправильне застосування гальмує ефективність антибіотиків при загрозливих для життя станах, таких як уросепсис. Небажані впливи застосування антибіотиків на мікробіом кишечника й вагінальну флору широко визнаються [12].

Зрештою, практики, що розвиваються, проводять пошук для досягнення доброго контролю симптомів гострого неускладненого циститу, одночасно скорочуючи застосування антибіотиків. Хворі жінки стають все більш обізнаними щодо проблем, пов'язаних із надмірним і неправильним застосуванням антибіотиків, а отже, мають більше бажання відстрочити антибіотикотерапію при гострому циститі або навіть уникнути її. Knottnerus et al. [13] повідомляли, що більше ніж третина жінок із симптомами ІСШ мали бажання відкласти антибіотикотерапію, якщо їх просив це зробити сімейний лікар. Крім того, більшість із цих жінок повідомляли про спонтанне покращання симптомів через 1 тиждень.

Проф. Вагенленер навів чотири порівняльні дослідження, які показують, що стартова терапія нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП) може зменшувати застосування антибіотиків у жінок із неускладненою ІСШ (табл. 1) [14–17]. Якщо ігнорувати пілотне дослідження з невеликим розміром вибірки, що порівнювало ібупрофен 400 мг 3 р/д протягом 3 днів із ципрофлоксацином 250 мг 2 р/д протягом 3 днів [15], у трьох більших дослідженнях ібупрофену в дозі 400 мг або 600 мг 3 р/д протягом 3 днів порівняно з фосфоміцину трометамолом (3 г фосфоміцину) одноразово або з півмецилінамом 200 мг 3 р/д протягом 3

днів відповідно НПЗП показали гірші результати, ніж ті, що досягалися застосуванням антибіотиків [14, 16]. Це було справедливо й для порівняння диклофенаку 75 мг 2 р/д із норфлоксацином 400 мг 2 р/д протягом 3 днів [17]. Проте в усіх трьох дослідженнях спостерігалось помітне зменшення застосування антибіотиків. Найбільше зменшення застосування антибіотиків спостерігалось для мультимодальної фітотерапевтичної комбінації трьох рослин (BNO 1045) із полегшенням симптомів, порівняним у групах фітотерапії і антибіотиків [4].

У чотирьох більших дослідженнях [4, 14, 16, 17] у групі лікування без антибіотиків у 5–7 випадках на одне дослідження виникав пієлонефрит на відміну від 0–1 випадку при антибіотикотерапії.

Попередження з минулого: варто практикувати обачне застосування антибіотиків при ІСШ

Проф. Бонкат, приватний лектор в Університеті Базеля й голова Європейської комісії протоколів для урологічних інфекцій, навів варіанти лікування ІСШ/ніСШ відповідно до теперішніх європейських міжнародних (і національних) протоколів. Неускладнений цистит спостерігається лише в невагітних жінок без відомих значимих анатомічних або функціональних відхилень сечовидільної системи або супутньої патології [9].

У рамках цієї конкретної дискусії висвітлювалися минулі попередження. Винахідник пеніциліну Александр Флемінг скоро зрозумів не лише те, наскільки корисними є препарати, що мають антибактеріальний ефект, але й те, наскільки небезпечним може бути майбутнє без них, з огляду на його цитату: «У цьому разі людина, яка бездумно грає з лікуванням пеніциліном, морально відповідальна за смерть людини, яка помирає від пеніцилінорезистентної інфекції. Я сподіваюся, що біди можна запобігти» [18]. Із сучасної точки зору Александр Флемінг передбачав проблеми, пов'язані з мультирезистентними мікроорганізмами, резистентними щонайменше до одного класу протимікробних препаратів. Друга проблема полягає в тому, що все більше й більше великих фармацевтичних компаній оголошують відмову від досліджень антибіотиків (<https://www.busi-nessinsider.de/major-pharmaceutical-companies-drop-ping-antibiotic-projects-superbugs-2018-7?r=US&IR=T>). Насправді асортимент розроблюваних антибіотиків достатньо вузький, з малою кількістю або без новітніх та інноваційних антибіотиків, а також антибіотиків для лікування захворювань, що найчастіше викликаються антибіотикорезистентними бактеріями, таких як ІСШ (reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/year-2018/whats-cooking-in-the-antibiotic-pipeline/).

Клінічно доведені альтернативи антибіотикам для лікування ІСШ

Проф. Вагенленер повідомив про нещодавно опубліковане дослідження ефективності, яке порівнювало комбінацію трав BNO 1045 та одноразовий прийом

Таблиця 1. Огляд клінічних досліджень із варіантами симптоматичної терапії (комбінована фітотерапія і НПЗП) порівняно з антибіотикотерапією при неускладнених інфекціях нижніх відділів сечовивідних шляхів

	Wagenlehner et al., 2018 [4]	Gágyor et al., 2015 [14]	Bleidorn et al., 2010 [15]	Vik et al., 2018 [16]	Kronenberg et al., 2017 [17]
1	2	3	4	5	6
Препарат	BNO 1045 проти фосфоміцину (ФТ)	Ібупрофен проти фосфоміцину	Ібупрофен проти ципрофлоксацину	Ібупрофен проти півмецилінаму	Диклофенак проти норфлоксацину
Дизайн дослідження ^a	Подвійне сліпе контрольоване з подвійною імітацією в паралельних групах рандомізоване багаточентрове мізоване багаточентрове багатонаціональне III фази	Подвійне сліпе рандомізоване багаточентрове дослідження порівняльної ефективності з двома паралельними групами лікування активним препаратом	Подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження еквівалентності	Подвійне сліпе рандомізоване багаточентрове дослідження не меншої ефективності в паралельних групах	Подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження не меншої ефективності
Критерії включення ^b	Сумарна оцінка трьох основних симптомів ІСШ (дизурия, полакіурія та імперативні позиви до сечовипускання), визначена за типовою шкалою АССS, в день 1 > 6, лейкоцитурія в день 1, підтверджена позитивним результатом аналізу з тест-смужками	Дизурия і/або часте/імперативне болоче сечовипускання з болем у нижній частині живота або без нього	Щонайменше один з основних симптомів ІСШ, дизурия і частота	Дизурия в поєднанні або з підвищенням частоти сечовипускання, або з імперативними позивами до сечовипускання, або з обома, з видимою гематурією або без неї	Один або більше симптомів гострої нижньої ІСШ (дизурия, часте сечовипускання, макрогематурія, каламутність або неприємний запах сечі) або діагностований самостійно симптомний цистит
Критерії виключення ^b	Рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів в анамнезі	ІСШ протягом минулих 2 тижнів	ІСШ протягом останніх 2 тижнів	Симптоми ІСШ протягом останніх 4 тижнів	Рецидивуюча ІСШ (> 3 епізоди за останні 12 місяців)
Вік	18–70	18–65	18–85	18–60	18–70
Число пацієнтів	n = 325 (BNO 1045), n = 334 (ФТ)	n = 241 (ібупрофен), n = 243 (ФТ)	n = 40 (ібупрофен), n = 39 (ципрофлоксацин)	n = 194 (ібупрофен), n = 189 (півмецилінам)	n = 133 (диклофенак), n = 12 (норфлоксацин)
Розташування	Багатонаціональне	Німеччина	Німеччина	Багатонаціональне	Швейцарія
Тривалість, днів	1–38	0–28	0–28	0–28	0–30
Дозування й тривалість прийому	BNO 1045, 7 днів, 2 таблетки 3 р/д. Фосфоміцину трометамол одноразово в день 1 (3 г)	Ібупрофен 3 дні, 1 таблетка (400 мг) 3 р/д. Фосфоміцину трометамол одноразово в день 1 (3 г)	Ібупрофен 3 дні, 1 таблетка (400 мг) 3 р/д. Ципрофлоксацин 3 дні, 1 таблетка (250 мг) 2 р/д	Ібупрофен 3 дні, 1 таблетка (600 мг) 3 р/д. Півмецилінам 3 дні, 1 таблетка (200 мг) 3 р/д	Диклофенак 3 дні, 1 таблетка (75 мг) 2 р/д. Норфлоксацин 3 дні, 1 таблетка (400 мг) 2 р/д
Парацетамол	Дозволяється	Не повідомляється	Не повідомляється	На розсуд пацієнта. Існує можливість того, що прийом парацетамолу може маскувати посилення симптомів інфекції верхніх відділів сечовивідних шляхів	Не повідомляється
Візити/дзвінки* (дні)	1, 4*, 8, 38	1*, 3*, 5*, 7*, 28	0, 4, 7, 28	?	30*

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
Шкала симптомів	Опитувальник ACSS: середні сумарні оцінки за типовою шкалою ACSS між днями 1 і 38. Типові симптоми (n = 6) нижніх ІСШ (ACSS-типові), де 0 = відсутні симптоми, 1 = легкого ступеня, 2 = середнього ступеня та 3 = тяжкі симптоми	Дизурія, часте/імперативне болоче сечовипускання та біль у нижній частині живота, кожен за п'ятибальною шкалою від 0 до 4	Інтенсивність основних симптомів — дизурії, частого сечовипускання, болю в нижній частині живота — фіксувалася з оцінкою кожного симптому від 0 (відсутній) до 4 (сильно виражений)	Щоденник пацієнта для запису щоденних симптомів (щоденник був розроблений на основі раніше затвердженої редакції)	Опитувальник для самостійного заповнення, що застосовується для встановлення тяжкості симптомів, був розроблений на основі опитувальників, описаних Clayson et al. і Little et al. Жінки оцінювали тяжкість п'яти симптомів ІСШ (дизурія, часте сечовипускання, імперативні позиви до сечовипускання, біль у животі при сечовиділенні, біль або болочистість у нижній частині живота чи в попереку) щоденно з дня 0 до дня 10 у щоденнику та в день 30 під час бесіди по телефону за шкалою Likert від 0 до 6 балів із сумарним балом у діапазоні від 0 до 30 балів. Зникнення симптому визначалося 2 або менше балами (незначне, дуже незначне або проблеми відсутні) для всіх п'яти компонентів. Повна відсутність симптомів визначалася як 0 балів для всіх компонентів
Первинна(-) кінцева(-) точка(-и)	Додатковий прийом антибіотиків між днями 1–38	Загальна кількість курсів антибіотиків у дні 0–28, титр симптомів у дні 0–7 як площа під кривою	Зникнення симптомів у день 4	Частина пацієнтів, що вважали себе вилікуваними до дня 4, на основі оцінки за щоденником пацієнта	Зникнення симптомів у день 3 (72 год після рандомізації і 12 год після прийому останньої дози досліджуваного препарату)
Вторинні кінцеві точки ^b	Оцінки за опитувальником ACSS у дні 4, 8 і 38	Кількість небажаних явищ	Комплексна непереносимість симптомів у дні 4 і 7 (на основі сумарної оцінки всіх симптомів), зникнення симптому в день 7 і частота рецидивів	Частина пацієнтів, які потребують вторинного лікування антибіотиками, і випадки післянефриту	Застосування будь-якого антибіотика (включно з норфлоксацином і фосфоміцином як досліджуваними препаратами) до дня 30 (ПТ)
Статистичні дані	Межа не меншої ефективності (–15 %)	Більша ефективність за першою й не менша ефективність (125 %) за другою співпервинною кінцевою точкою	Груба оцінка еквівалентності ібупрофену та ципрофлоксацину для зникнення симптомів нІСШ		Межа не меншої ефективності (–15 %)

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
<p>Основний результат</p>	<p>Зниження при лікуванні антибіотиком на 85 %. Продемонстрована не менша ефективність. Клінічна користь від зникнення основних ACSS-типів симптомів спостерігалася після 3 днів лікування. Більше випадків пієлонефриту в групі, що не лікувалася антибіотиками</p>	<p>Фосфоміцин: 243 — досліджуваній антибіотик + 34 додатково для ICШ. Ібупрофен: 81 додатково для ICШ → зниження при лікуванні антибіотиком на 67 %. Сумарний бал комплексної непереносимості симптомів знизився в обох групах (день 0: 6 → день 7: < 1) → межа не меншої ефективності перевищила 125 %. Вища комплексна непереносимість симптомів. Більше випадків пієлонефриту в групі, що не лікувалася антибіотиками</p>	<p>Припущення про не меншу ефективність підтверджується, проте існує необхідність підтвердження шляхом проведення подальших досліджень</p>	<p>Ібупрофен був менш ефективним, ніж півмециклам, для лікування ICШ і, ймовірно, асоціюється з підвищенням ризику виникнення пієлонефриту</p>	<p>Диклофенак менш ефективний, ніж норфлоксацин, для симптоматичного лікування ICШ і, ймовірно, асоціюється з підвищенням ризику виникнення пієлонефриту</p>
<p>Симптоми</p>	<p>Зменшення симптомів порівнянне в обох групах (статистична значущість на користь фосфоміцину в день 4)</p>	<p>Симптоми тривали на 1 день довше в групі ібупрофену. День 4: 56 % без симптомів у групі фосфоміцину проти 39 % у групі ібупрофену</p>	<p>Стосовно зникнення симптомів: 58,3 % пацієнтів у групі ібупрофену та 51,5 % у групі ципрофлоксацину повністю звільнилися від симптомів у день 4 (різниця не значуща). У день 7 частина пацієнтів без симптомів ще зростає в обох групах, без значущої різниці між групами. Розвиток симптомів у вигляді середніх сумарних оцінок симптомів: відносно дня 4 оцінками становила -0,33 бала (95% ДІ (-1,13; +0,47)) у рамках PR-аналізу (первинного аналізу). Відповідний аналіз ITT показав відмінність у 0,50 (95% ДІ: (-1,31; +0,31)). Стосовно загального погіршення було значущих відмінностей між групами ібупрофену й ципрофлоксацину. Особливим чином не було продемонстровано різниці між групами за розвитком дизурії</p>	<p>Пацієнти в групі півмецикламу загалом швидше відчували себе лікуваними, ніж пацієнти в групі ібупрофену. Середня тривалість симптомів становила 6 днів у групі ібупрофену й 3 дні в групі півмецикламу</p>	<p>Середній час до зникнення симптомів становив 4 дні в групі диклофенаку порівняно з 2 днями в групі норфлоксацину</p>
<p>Безпека</p>	<p>5 випадків пієлонефриту (BNO 1045) проти 1 випадку (фосфоміцин)</p>	<p>5 випадків пієлонефриту (ібупрофен) проти 1 випадку (фосфоміцин).</p>	<p>58 несерйозних небажаних явищ (32 — ібупрофен, 26 — ципрофлоксацин)</p>	<p>7 серйозних небажаних явищ протягом дослідження,</p>	<p>6 випадків пієлонефриту (диклофенак) проти 0 випадків (норфлоксацин)</p>

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6
Рецидивування	Частота антибіотикотерапії була порівнянною для різних причин додаткового прийому антибіотиків під час клінічного дослідження (періодичності або погіршення симптомів: BNO 1045: 66,0 % і ФТ: 67,7 %; рецидивуючі симптоми: BNO 1045: 23,4 % і ФТ: 25,8 %; відсутні повідомлення про симптоми: BNO 1045: 10,6 % і ФТ: 6,5 %)	Порівнянні для обох груп, проте значно більше рецидивів після дня 14 у групі ФТ (11 % проти 6 %)	Неочікувано висока кількість пацієнтів, у яких знову виникають персистуючі/рецидивуючі симптоми під час прийому ципрофлоксацину (18 %), може вказувати на те, що у випадку антибіотикотерапії знадобиться декілька днів, щоб симптоми зникли. Факт, який міг занепокоїти пацієнтів, які брали участь у дослідженні й не знали, який препарат вони приймають	При порівнянні підгрупи з рецидивуючими ІСШ (тобто 3 або більше епізодів) із підгрупою 3 0 ± 2 епізодами ІСШ за останні 12 місяців найвища частота рецидивів непереносимість симптомів за 6 днів спостерігалася серед пацієнтів із рецидивуючою ІСШ, які лікувалися ібупрофеном. Різниця за комплексною непереносимістю симптомів між групами лікування була вищою для пацієнтів із рецидивуючими ІСШ, але значущою в обох підгрупах	Рецидивуюча ІСШ: 4 % для диклофенаку проти 3 % для норфлоксацину. Рецидивуюча ІСШ визначалася як додаткові візити після дня 14 ІСШ після їх зникнення до дня 10, а лікар приймав рішення проводити антибіотикотерапію
Обмеження	Дані мікробіологічного дослідження (проте не обов'язково для нІСШ)	Критерії включення орієнтувалися на пацієнтів із менш тяжкими симптомами → ймовірно лише для пацієнтів із симптомами легкого/середнього ступеня, а не для всіх випадків нІСШ. НІ шкала симптомів, ні вимірювання площі під кривою не були валідовані → вірогідність для задіяних пацієнтів формально не була доведена	Невеликий розмір вибірки, пілотне дослідження	Високі дози ібупрофену, низькі дози півмецилінаму	Антибіотик резерву (фосфоміцин) слід приймати на розсуд пацієнта після дня 3. Зникнення симптомів ≠ повній відсутності симптомів
Висновок	Дослідження може дати інформацію про стратегії лікування й стимулювати ширше застосування альтернатив антибіотикам, таких як BNO 1045, для лікування нижніх нІСШ у рутинній клінічній практиці	Не досягається не менша ефективність, відсутня загальна рекомендація «першого підходу із застосуванням ібупрофену»	Результати підтверджують припущення про не меншу ефективність, проте необхідно проведення подальші дослідження або адекватно підкріплене дослідження	Допоки ми не зможемо виявити жінок, які потребують антибіотикотерапії для запобігання розвитку ускладнень, ібупрофен сам по собі не може бути рекомендований жінкам із нІСШ	Дослідження не змогло виявити не меншу ефективність НПЗП порівняно з антибіотиками для контролю симптомів. Симптоматичне лікування інфекції нижніх відділів сечовидної системи подовжує тривалість симптомів і, ймовірно, асоціюється з підвищеним ризиком виникнення пієлонефриту

Примітки: ^a — як повідомляється в публікаціях; ^b — неловний список.

фосфоміцину (у вигляді фосфоміцину трометамолу) серед жінок із гострими неускладненими інфекціями нижніх відділів сечовивідних шляхів. BNO 1045 являє собою таблетку з оболонкою, що містить порошок трави золототисячнику (*Centaurei herba*) 18 мг, корінь любистку (*Levistici radix*) 18 мг і листя розмарину (*Rosmarini folium*) 18 мг. Рандомізоване подвійне сліпе багатонаціональне дослідження III фази серед 659 жінок із гострими неускладненими інфекціями нижніх сечовивідних шляхів (AUC) показало, що фітофармацевтичний препарат BNO 1045 має не меншу ефективність, ніж антибіотикотерапія з одноразовим прийомом фосфоміцину трометамолу, щодо терапевтичного ефекту й зменшення симптомів. Фітоекстракт із його багатоспрямованою активністю є корисним варіантом симптоматичного лікування.

Протизапальний [19], знеболювальний [20], спазмолітичний [21] та антиадгезивний ефекти [19] цього спеціального екстракту BNO 1045 були продемонстровані в різноманітних доклінічних дослідженнях *in vivo* та *in vitro*.

Зрештою, віднесення цих фармакологічних ефектів до клінічних переваг висвітлене в цьому рандомізованому контрольованому подвійному сліпому з подвійною імітацією багаточетровому багатонаціональному дослідженні III фази, що включало 659 жінок віком 18–70 років із типовими симптомами вперше діагностованого гострого неускладненого циститу [4]. Пацієнти в групі BNO 1045 одержували протягом 7 днів 2 таблетки BNO 1045 3 р/д плюс одноразово ФТ-плацебо, а пацієнти в групі ФТ одноразово одержували ФТ плюс 7 днів плацебо BNO 1045 (= дизайн дослідження з подвійною імітацією). Після періоду лікування був 30-денний період спостереження. Первинною кінцевою точкою була не менша ефективність BNO 1045 проти ФТ відносно необхідності в додатковій антибіотикотерапії протягом періоду дослідження (дні 1–38).

83,5 % пацієнтів у групі BNO 1045 і 89,8 % пацієнтів у групі ФТ не потребували додаткової антибіотикотерапії. Отже, комбінація трьох рослин була статистично не менш ефективною, ніж антибіотик ФТ, у лікуванні гострого неускладненого циститу щодо первинної кінцевої точки ($\Delta = -6,3$ %, нижча межа довірчого інтервалу: $-11,99$ %, $p = 0,0014$). Зникнення симптомів (вимірювалося із застосуванням шкали симптомів гострого циститу (ACSS) [22] як сумарна оцінка для «типових» симптомів) було порівняним в обох групах протягом дослідження. Фітотерапія добре переносилася.

Отже, BNO 1045 є доведеною ефективною заміною антибіотикам для лікування гострого неускладненого циститу в жінок і допомагає значною мірою скоротити амбулаторне застосування антибіотиків. Це надзвичайно важливо в контексті стратегії раціонального використання антибіотиків для раціоналізації широкого застосування антибіотиків і, в результаті, уникнення небезпеки антибіотикорезистентності (who.int/news-room/fact-sheets/de-tail-antibiotic-resistance).

Висновки

Як одні з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, ІСШ мають не лише велике індивідуальне, але й соціально-економічне значення, особливо часто вражаючи жінок. Насамперед рекомендується проведення антибіотикотерапії, яка, проте, пов'язана з розвитком резистентності й завданням шкоди природній мікробіоті. Критичний перегляд застосування антибіотиків та інтенсивний пошук альтернатив, що також відповідає бажанням багатьох жінок, привели до роздумів щодо проведення виключно симптоматичної терапії гострих неускладнених інфекцій нижніх відділів сечовивідних шляхів. Останні дослідження з НПЗП показали значне зниження застосування антибіотиків для симптоматичного стартового лікування, проте з вищою частотою виникнення симптомів.

Нове клінічне дослідження показало, що спеціальний екстракт із трьох рослин: розмарину, золототисячнику й любистку — має не меншу ефективність, ніж фосфоміцин, щодо терапевтичного ефекту. Крім того, зниження симптомів, відображене затвердженою шкалою, було на порівнянному рівні. Це дослідження може стимулювати більш широке застосування доказових альтернатив антибіотикотерапії для лікування неускладнених інфекцій нижніх відділів сечовивідних шляхів у рутинній клінічній практиці, зменшуючи поширене застосування антибіотиків.

Acknowledgements

Bionorica SE, Neumarkt, Germany for their organization of the symposium.

Authors' contributions

KGN had the lead in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The organization of the satellite symposium 'UTI — quo vadis? New alternatives to treat uncomplicated urinary tract infections' was funded by Bionorica SE.

Availability of data and materials

The video recording of the symposium is available upon request from the EAU symposium organizers.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable; this is a review article.

Consent for publication

Not applicable; this is a review article.

Competing interests

KGN reports personal fees from Adamed, Apogepha, Aristo, Biomerieux, Bionorica SE, Daiichi Sankyo, Enteris Biopharma, Eumedica, GlaxoSmithKline, Gruenthal Mexico, Helperby Therapeutics, Hermes, Medice, Meiji Seika Pharma, MerLion, MSD Sharp & Dohme, OM Pharma and Vifor, Paratek, Roche, Rosen Pharma, and Zambon.

ZT reports personal fees from Bionorica SE.

BK reports personal fees from Vifor Pharma, Bionorica, IBSA and Ferring.

GB reports personal fees from Bionorica SE, Jansen, Lilly, GlaxoSmithKline, OM Pharma and Vifor.

FW reports grants from Deutsche Forschungsgemeinschaft and Deutsches Zentrum für Infektionsforschung,

personal fees from Achaogen, Astellas, Bionorica, MSD, Leo-Pharma, Medpace, Merlion, Vifor, Paratek, Rempex, Rosen Pharma, VenatoRx, AstraZeneca, and Janssen, and other forms of financial support from Enteris BioPharm, Helderby, and Shionogi.

Список літератури

1. *Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The review on antimicrobial resistance chaired by Jim O'Neill.* 2014.
2. de Kraker, Marlieke E.A., Stewardson A.J., Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med.* 2016. 13(11). e1002184.
3. Wagenlehner F. et al. The global prevalence of infections in urology (GPU) study: a worldwide surveillance study in urology patients. *Eur. Urol. Focus.* 2016. 2(4). 345-7. [gpiu.esiu.org/](https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.04.001).
4. Wagenlehner F.M. et al. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin Trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. *Urol. Int.* 2018. 101(3). 327-36.
5. Beahm N.P., Nicolle L.E., Burse A., Smyth D.J., Tsuyuki R.T. The assessment and management of urinary tract infections in adults: guidelines for pharmacists. *Can. Pharm. J. (Ott.)*. 2017. 150(5). 298-305. <https://doi.org/10.1177/1715163517723036>. Published 2017. Jul 31.
6. Ernst E.J., Ernst M.E., Hoehns J.D., Bergus G.R. Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment. *Health Qual. Life Outcomes.* 2005. 3. 45. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-45>. Published 2005 Jul 27.
7. Alidjanov J.F., Abdulfataev U.A., Makhsudov S.A., Pilatz A., Akilov F.A., Naber K.G., Wagenlehner F.M. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol. Int.* 2014. 92. 230-6. <https://doi.org/10.1159/000356177>.
8. Nicolle L.E. The paradigm shift to non-treatment of asymptomatic bacteriuria. *Pathogens.* 2016. 5(2). 38. <https://doi.org/10.3390/pathogens5020038>. Published 2016 Apr 19.
9. European Association of Urology. EAU guidelines on urological infections. 2019. uroweb.org/guideline/urological-infections.
10. Thomas-White K., Brady M., Wolfe A.J., Mueller E.R. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr. Bladder. Dysfunct. Rep.* 2016 Mar. 11(1). 18-24.
11. Kogan M.I., Naboka Y.L., Ibishev K.S., Gudima I.A., Naber K.G. Human urine is not sterile — shift of paradigm. *Urol. Int.* 2015. 94(4). 445-52.
12. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.* 2010 Dec. 7(12). 653-60.
13. Knottnerus B.J., Geerlings S.E., Moll van Charante E.P., ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam. Pract.* 2013. 14. 71. Published 2013 May 31. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-71>.
14. Ildiko G., Jutta B., Kochen Michael M., Guido S., Karl W., Eva H.-P. et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ.* 2015. 351. h6544.
15. Bleidorn J., Gagyor I., Kochen M.M., Wegscheider K., Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? — results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med.* 2010. 8. 30-7. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-30>.
16. Vik I., Bollestad M., Grude N., Bnrheim A., Damsgaard E., Neumark T. et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women — A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med.* 2018. 15(5). e1002569. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002569>.
17. Kronenberg et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ.* 2017. 359. j4784. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4784>.
18. Fleming A. Penicillin's finder assays its future. *New York Times.* 1945. 26. 21.
19. Kunstle G. et al. Efficacy of Canephron N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. *European Association of Urology Congress, Milan 2013, Congress poster 671.* 2013.
20. Nausch B. et al. Canephron N reduced nociception in experimental cystitis and inhibited the pain-related targets NK1 receptor and ASIC1a. *Internationale Tagung Phytotherapie 2014, Winterthur, Schweiz, 18. 21. June 2014. Congress poster.* 2014.
21. Brenneis C. et al. Spasmolytic activity of Canephron N on the contractility of isolated urinary bladder. *International Congress of Ethnopharmacology, Graz, Austria, Congress poster.* 2012.
22. Alidjanov J.F. et al. The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment. *Urol. Int.* 2016. 97(4). 402-9.

Оригінал статті надрукований у журналі *Clinical Phytoscience.* 2019. 5. 40 ■

Kurt G. Naber¹, Zafer Tandogdu^{2,3}, Bela Kovcs⁴, Gernot Bonkat⁵, Florian Wagenlehner⁶

¹Department of Urology, Technical University of Munich, Straubing, Germany

²Institute for Clinical Medicine, Oslo University, Oslo, Norway

³Department of Urology, University College London Hospitals, London, UK

⁴Department of Urology, Jahn Ferenc South Pest Teaching Hospital, Budapest, Hungary

⁵alta uro AG, Merian Iselin Klinik, Center of Biomechanics & Calorimetry (COB), University Basel, Basel, Switzerland

⁶Clinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany

ИМП — в каком направлении двигаться?

Новые альтернативы лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Резюме. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из самых распространенных проблем в урологической практике. Европейская ассоциация урологов (EAU) иницирует распространение новейших клинических данных,

организуя ежегодные конгрессы EAU. В рамках нынешнего конгресса (EAU, Барселона, 2019) были организованы различные сателлитные симпозиумы, уделяющие первоочередное внимание специфическим вопросам в области урологии.

«ИМП — в каком направлении двигаться? Новые альтернативы лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей» был одним из спонсируемых индустрией симпозиумов, организованным с целью оценки нынешнего сценария, а также освещения изменения парадигмы лечения острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей (НИМП). Во время этого симпозиума были рассмотрены несколько связанных между собой тем. Темы охватывали антибиотикорезистентность, включая обнаружение современных данных исследования GPIU (исследование глобальной распространенности инфекционных заболеваний в урологии). Это обсуждение сопровождалось рассмотрением клинических случаев воздействия антибиотикорезистентности на ведение пациентов с ИМП/НИМП и вариантов лечения

ИМП/НИМП в соответствии с современными рекомендациями. Ключевым моментом симпозиума была презентация новейших данных эталонного клинического исследования III фазы (двойное слепое с двойной имитацией рандомизированное исследование), демонстрирующих отсутствие различия фитотерапии (BNO 1045) и антибиотикотерапии (фосфомицина трометамол однократно 3 г) при лечении острого неосложненного цистита.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей; неосложненная инфекция мочевыводящих путей; Канефрон® Н; фосфомицина трометамол; антибиотикорезистентность; шкала оценки симптомов острого цистита; исследование глобальной распространенности инфекционных заболеваний в урологии

Kurt G. Naber¹, Zafer Tandogdu^{2,3}, Bela Kovacs⁴, Gernot Bonkat⁵, Florian Wagenlehner⁶

¹Department of Urology, Technical University of Munich, Straubing, Germany

²Institute for Clinical Medicine, Oslo University, Oslo, Norway

³Department of Urology, University College London Hospitals, London, UK

⁴Department of Urology, Jahn Ferenc South Pest Teaching Hospital, Budapest, Hungary

⁵alta uro AG, Merian Iselin Klinik, Center of Biomechanics & Calorimetry (COB), University Basel, Basel, Switzerland

⁶Clinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany

UTI — quo vadis?

New alternatives to treat uncomplicated urinary tract infections

Abstract. Urinary tract infections (UTI) are one of the most common problems in urology clinics. The European Association of Urology (EAU) has been pioneering in its efforts to disseminate the latest clinical findings through the organization of the annual EAU congresses. At this year's congress (EAU Barcelona 2019), various satellite symposia were organized, focusing on specific issues in the field of urology. "UTI — quo vadis? New alternatives to treat uncomplicated urinary tract infections" was one of the industry-sponsored symposia, organized with the aim of evaluating the current scenario and also throwing light on the paradigm shift in the treatment of acute, uncomplicated lower urinary tract infections (uUTI). Several interlinking topics were presented during this symposium. The topics covered antibiotic resistance, involving a presentation of the current data from the Global Prevalence Study

on Infections in Urology (GPIU-study). This discussion was followed by case reports on the impact of antibiotic resistance on the management of patients with UTI/uUTI and treatment options for UTI/uUTI according to current guidelines. The highlight of the symposium was the presentation of very recent data from a gold standard phase III clinical trial (double-blind, double-dummy randomized study), demonstrating the non-inferiority of a herbal medicine (BNO 1045) versus antibiotic therapy (fosfomycin trometamol, as a single dose = 3 g) for the treatment of acute, uncomplicated cystitis.

Keywords: urinary tract infections; uncomplicated urinary tract infection; Canephron N; fosfomycin trometamol; antibiotic resistance; Acute Cystitis Symptom Score; Global Prevalence Study on Infections in Urology

Головач И.Ю.¹, Егудина Е.Д.²

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

²Клиника современной ревматологии, г. Киев, Украина

Сравнительный анализ рекомендаций по менеджменту пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и поражением почек

Резюме. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)-ассоциированные васкулиты (ААВ) представляют собой гетерогенную группу системных некротизирующих васкулитов с преимущественным поражением мелких сосудов. ААВ связаны с высокой заболеваемостью и летальностью, особенно при несвоевременной диагностике и лечении. Рандомизированные контролируемые исследования за последние два десятилетия позволили лучше определить и расширить терапевтические возможности и подготовить почву для высокодоказательных рекомендаций. С 2014 года 4 научных общества систематизировали существующие данные и сформулировали основанные на фактических данных рекомендации для менеджмента пациентов с ААВ. Эти рекомендации включают диагностику, терапию индукции ремиссии и поддерживающее лечение, а также профилактику долгосрочных осложнений. Данный обзор литературы представляет собой сравнительный анализ опубликованных рекомендаций Британского общества ревматологов (BSR) и Британского общества специалистов, оказывающих помощь в области ревматологии (BHPR) (2014); Канадской исследовательской группы по изучению васкулитов CanVasc (2015); Европейской антиревматической лиги (EULAR)/Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) (2016), разработанных международной целевой группой EULAR, ERA и Европейским обществом по изучению васкулитов (EUVAS); Бразильского общества ревматологов (SBR) (2017) по менеджменту пациентов с ААВ. Мы определили точки соприкосновения между вышеперечисленными рекомендациями и различия между ними.

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические антитела; васкулиты; почки; нефрит; менеджмент; рекомендации

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)-ассоциированные васкулиты (ААВ) представляют собой гетерогенную группу системных некротизирующих васкулитов с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра [1]. Более 90 % пациентов с ААВ имеют циркулирующие АНЦА [2]. ААВ включают гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Несколько значительных исследований за последние два десятилетия

гармонизировали и оптимизировали лечение ААВ, которые ранее считались смертельными заболеваниями. С имплементацией терапии глюкокортикоидами (ГК) и циклофосфамидом (ЦФ) летальность от ААВ значительно снизилась, однако опасения касались кумулятивной токсичности этих агентов и проблем ведения хронического рецидивирующего заболевания. В результате недавних высокодоказательных клинических исследований появились более эффективные и безопасные схемы индукционной и поддерживающей терапии.

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

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

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

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

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

В этом обзоре литературы мы провели сравнение 4 международных руководств по менеджменту пациентов с ААВ, опубликованных на английском языке: 1) Британского общества ревматологов (BSR) и Британского общества специалистов, оказывающих помощь в области ревматологии (BHPR) (2014) [3]; 2) Канадской исследовательской группы по изучению васкулитов CanVasc (2015) [4]; 3) Европейской антиревматической лиги (EULAR)/Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) (2016) [5], разработанных международной целевой группой EULAR, ERA и Европейским обществом по изучению васкулитов (EUVAS); 4) Бразильским обществом ревматологов (SBR) (2017), которое предоставило рекомендации только по индукционной терапии ААВ [6] (табл. 1).

В США нет опубликованных рекомендаций, но представители Американского колледжа ревматологов внесли вклад в создание рекомендаций EULAR/ERA-EDTA. Сила рекомендаций и выводов, сделанных BSR/BHPR, EULAR/ERA-EDTA и CanVasc, базируется на категориях доказательств рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций [7] — от А (наивысший уровень) до D (наименьший). Наша цель состояла в том, чтобы определить точки соприкосновения между рекомендациями и выделить различия между ними, а также ознакомить широкую врачебную общественность с данными рекомендациями.

Диагностика ААВ

CanVasc и EULAR/ERA-EDTA рекомендуют по возможности проводить биопсию ткани при постановке диагноза системного васкулита и поражения почек; EULAR/ERA-EDTA рекомендует проведение биопсии на стартовом диагностическом этапе и при рецидиве. BSR/BHPR и CanVasc особо отмечают, что тестирование АНЦА должно проводиться при помощи реакции непрямой иммунофлуоресценции и твердофазного иммуноферментного анализа; BSR/BHPR рекомендуют проводить тестирование на АНЦА также при рецидиве, при смене терапии, каждые 6 месяцев во время лечения и ежегодно при отсутствии лечения. Исследования только при помощи реакции непрямой иммунофлуоресценции недостаточны для диагностики ААВ из-за способности аутоантител, отличных от протеиназы 3 (ПР-3) и миелопероксидазы (МПО), иметь сходную картину окрашивания. В новом международном

консенсусном заявлении по тестированию АНЦА при подозрении на ААВ рекомендуется провести первоначальное тестирование при помощи иммуноферментного анализа для ПР-3-АНЦА и МПО-АНЦА, что заменяет тестирование реакцией непрямой иммунофлуоресценции [8].

Классификация заболеваний

Все 4 руководства делят пациентов на тех, кто имеет и не имеет жизнеугрожающие поражения органов. CanVasc и EULAR дифференцируют эти группы пациентов как с тяжелыми и нетяжелыми проявлениями. Определения этих двух категорий несколько различаются. Например, CanVasc определяет тяжелое заболевание как «наличие жизнеугрожающих поражений органов, включая тяжелое и прогрессирующее поражение почек; тяжелое альвеолярное кровотечение; значительные поражения желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы и/или глаз; или любые другие проявления, которые считаются достаточно серьезными, чтобы потребовать индукционного лечения с помощью ЦФ или ритуксимаба (РТК)» [4]. В отличие от этого, BSR/BHPR определяет пациентов с нетяжелыми проявлениями заболеваний как «те, у кого нет признаков повреждения органов, которые могут рассматриваться для терапии индукции ремиссии с помощью метотрексата (MTX) или мофетила микофенолата (ММФ)», а все остальные пациенты должны быть отнесены к группе с тяжелым заболеванием и лечиться ЦФ или РТК [4]. В дополнение к этим категориям CanVasc предлагает использование 5-факторной оценки прогноза ЭГПА и МПА.

Индукция ремиссии при тяжелых заболеваниях

Рекомендации по индукции ремиссии, представленные в 4 руководствах, обобщены в табл. 2. Протоколы трех основных исследований, используемые для индукционной терапии, приведены на рис. 1. ЦФ в качестве препарата выбора для индукции ремиссии получил оценку класса А во всех 4 рекомендациях. Предпочтение для внутривенного (в/в) ЦФ в BSR/BHPR основано на результатах исследования CYCLOPS (циклофосфамид пероральный по сравнению с пульс-терапией) [9], в котором продемонстрировано более низкое кумулятивное воздействие в/в ЦФ, как и в других рандомизированных контролируемых исследованиях [10]. EULAR/ERA-EDTA также одобрили

Таблица 1. Особенности сравниваемых рекомендаций

Общество	Год публикации	Основные участники
BSR/BHPR	2014	Британское общество ревматологов и Британское общество специалистов, оказывающих помощь в области ревматологии
EULAR/ERA-EDTA	2015	Европейская антиревматическая лига/Европейская почечная ассоциация — Европейская ассоциация диализа и трансплантации
CanVasc	2016	Канадская исследовательская группа по изучению васкулитов
SBR	2017	Бразильское общество ревматологов

Таблица 2. Терапия индукции ремиссии при тяжелых и рефрактерных АНЦА-ассоциированных васкулитах

Категория	Препараты	Общее	Различия
1	2	3	4
Тяжелое заболевание	ЦФ	ЦФ + высокие дозы ГК для индукции ремиссии — терапия первой линии, рекомендуется всем пациентам. Терапия ГК + ЦФ должна быть продолжена в течение 3–6 месяцев с последующей заменой на менее токсичную поддерживающую терапию по достижении ремиссии. Корректировки дозы в зависимости от возраста и скорости клубочковой фильтрации (BSR, CanVasc, SBR)	<i>Пути введения</i> SBR и CanVasc: ЦФ либо пероральный, либо в/в, либо пульс-терапия. BSR и EULAR: предпочтительно в/в пульс-терапия. <i>Дозировка</i> BSR, SBR: стандарт 15 мг/кг, максимум 1,2 г (SBR); 15 мг/кг (BSR) пульс-терапия, сначала 3 пульса с интервалом в 2 недели, затем каждые 3 недели, всего 3–6 мес. EULAR: не указано, но рекомендуют следовать результатам исследования CYCLOPS, которые совпадают с рекомендацией BSR
	РТК	Все 4 руководства рекомендуют РТК с высокими дозами ГК для индукции ремиссии как препарат первой линии у пациентов, у которых ЦФ противопоказан или не предпочтителен	<i>РТК — препарат первой линии</i> BSR и EULAR рекомендуют РТК в качестве терапии первой линии в целом для всех пациентов с ААВ; EULAR отмечает, что доказательная база является самой слабой для ЭГПА. SBR рекомендует РТК в качестве альтернативы у пациентов, которым ЦФ противопоказан или не предпочтителен. CanVasc рекомендует ГК + РТК в качестве индукции ремиссии первой линии у пациентов с тяжелым ГПА или МПА, у которых ЦФ противопоказан или не является предпочтительным. <i>Способ применения</i> SBR: РТК следует назначать в дозе 375 мг/м ² в неделю в течение 4 недель или в дозе 1 г 2 инфузии с перерывом 2 недели. BSR и CanVasc: рекомендуется 375 мг/м ² в неделю в течение 4 недель
	ГК	Каждый пациент должен получать системные ГК. При тяжелом течении заболевания терапия может быть начата с в/в пульс-терапии метилпреднизолоном	<i>Дозирование и график приема внутрь</i> BSR: пероральный прием преднизолона в дозе 1,0 мг/кг в день (макс. 60 мг/сут), снижение до 15 мг в день к 12-й неделе. SBR: начать прием преднизолона в дозе 0,5–1,0 мг/кг в день (максимум 80 мг/сут) в течение 1–4 недель, снижение на 10 мг в течение 2–4 недель до 20 мг/сут, затем снижение на 2,5–5,0 мг каждые 2–4 недели до полной отмены. CanVasc: начать прием преднизолона 1,0 мг/кг в день (максимум 60–80 мг/сут) в течение 1 мес., затем постепенно снижать. EULAR: 1,0 мг/кг в день (максимум 80 мг/сут). <i>Дозы в/в пульс-терапии метилпреднизолоном</i> BSR: 200–500 мг/сут до или одновременно с первыми 2 дозами ЦФ. CanVasc: 500–1000 мг/сут в течение 1–3 дней. SBR: 500–1000 мг/сут или 15 мг/кг в день в течение 1–3 дней. EULAR: не указано
	В/в ИГ		SBR: пациенты с инфекцией и персистирующим заболеванием, с резистентностью к ГК + ЦФ или противопоказаниями к применению ЦФ или РТК. CanVasc: нет достаточных доказательств для какой-либо конкретной рекомендации в/в ИГ, но он может играть роль в некоторых подгруппах пациентов как дополнительная терапия при рефрактерной болезни, у беременных женщин, которым другие иммунодепрессанты противопоказаны, с тяжелой и/или рецидивирующей инфекцией.

Окончание табл. 2

1	2	3	4
			EULAR: в/в ИГ можно назначать в качестве дополнительной терапии в условиях рефрактерного заболевания
	Другие агенты	Этанерцепт не следует использовать для лечения ААВ; другие иФНО- α имеют ограниченные доказательства для применения (BSR, CanVasc, SBR)	SBR не рекомендует азатиоприн для индукции ремиссии. BSR, CanVasc: возможные экспериментальные варианты для рефрактерной болезни включают меполизумаб для пациентов с ЭГПА, алемтузумаб (анти-CD52). BSR: другие экспериментальные варианты включают гусперимус и лефлуноמיד
Рефрактерное заболевание		Все пациенты с рефрактерным заболеванием должны быть направлены в специализированные центры для лечения (BSR, CanVasc, EULAR)	<i>Пациенты, которые получали ЦФ</i> BSR и EULAR: всем рефрактерным к ЦФ пациентам с тяжелым заболеванием должен быть назначен РТК. CanVasc: пациенты с тяжелым ГПА/МПА, которые не ответили на ЦФ, должны получить РТК. <i>Пациенты, которые получали РТК</i> EULAR: пациентам с рефрактерным заболеванием, получавшим РТК, должен быть назначен ЦФ. Другие стратегии включают в себя добавление в/в ИГ и перевод с пульс-терапии ЦФ на пероральный ЦФ (когда РТК недоступен/не может быть назначен)

Примечания: иФНО- α — ингибиторы фактора некроза опухоли α ; ИГ — иммуноглобулин.

в/в ЦФ из-за низкого накопительного индекса токсичности и из-за снижения риска осложнений ЦФ-ассоциированного поражения мочевого пузыря [11].

Однако SBR и CanVasc рекомендуют либо пероральный ЦФ, либо в/в пульс-терапию ЦФ. А CanVasc отмечает потенциальную более низкую частоту рецидивов при длительном назначении перорального ЦФ. Стандартная дозировка перорального ЦФ составляет 2 мг/кг в день (максимум 200 мг/сут), а дозировка для в/в ЦФ составляет 15 мг/кг (максимум 1,2 г/пульс) с 3-кратным введением с интервалом в 2 недели, а затем один раз в/в каждые 3 недели в течение от 3 до 6 месяцев (CYCLOPS) [9].

РТК обычно рекомендуется в качестве альтернативы ЦФ для терапии индукции ремиссии ААВ. BSR/VNPR (рекомендация уровня В) и EULAR/ERA-EDTA (рекомендация класса А) предлагают РТК в качестве альтернативы терапии первой линии без особых ограничений, хотя EULAR отмечает, что данные остаются самыми слабыми среди пациентов с ЭГПА. SBR также рекомендует РТК в качестве альтернативы, подчеркивая особую роль этого агента у пациентов, которым ЦФ противопоказан или не является предпочтительным для сохранения фертильности или других проблем, или у пациентов с рецидивирующим заболеванием. Рекомендации CanVasc являются наиболее ограничительными в этом вопросе и определяют РТК в качестве терапии индукции ремиссии первой линии только у пациентов с тяжелым ГПА/МПА, которым ЦФ противопоказан и/или не является предпочтительным. Ни одно из руководств не представляет указаний или инструкций против применения РТК в качестве

препарата для индукционного лечения первой линии. В качестве основных недостатков широкого использования РТК приводятся ограничения доступа и/или стоимости.

ГК являются обязательной частью индукционной терапии пациентов с ААВ. Пациентам с тяжелым заболеванием изначально можно назначать в/в пульс-терапию метилпреднизолоном. Все инструкции указывают на ограничение преимуществ в/в метилпреднизолона. BSR/VNPR рекомендуют пульс-терапию 250–500 мг метилпреднизолоном до или одновременно с первыми двумя инфузиями ЦФ. CanVasc и SBR советуют использовать в/в метилпреднизолон 500–1000 мг/сут в течение 3 дней с последующим переходом на пероральные формы. CanVasc дает рекомендацию класса В, а SBR — класса С для использования в/в метилпреднизолона. EULAR не дает конкретных инструкций по использованию в/в метилпреднизолона.

Пациентам следует начинать прием перорального преднизолона в дозе от 0,5 до 1 мг/кг в день с максимальной дозой 60–80 мг/день, с последующим снижением. В CanVasc обсуждаются протоколы снижения дозы преднизолона согласно исследованию RAVE (ритуксимаб для АНЦА-ассоциированного васкулита) [12, 13] и RITUXVAS (ритуксимаб против циклофосфамида при АНЦА-ассоциированном васкулите) [14], и рекомендуется, чтобы доза преднизолона составляла 1 мг/кг в день в течение максимум 1 месяца с постепенным снижением и корректировкой дозы в зависимости от клинического течения заболевания (рекомендация класса С) (рис. 1).

EULAR/ERA-EDTA рекомендуют снижать преднизолон до целевой дозы 10–15 мг в день к 12-й неделе лечения. BSR рекомендует более быстрое снижение преднизолона: до 15 мг/сут на 12-й неделе. SBR, наоборот, предлагает «медленный режим» уменьшения преднизолона, с начальной суточной дозой от 0,5 до 1,0 мг/кг в день (максимум 80 мг/сут) в течение от 1 до 4 недель и последующим снижением на 10 мг каждые 2–4 недели до 20 мг/сут. После этого предлагается уменьшать дозу на 2,5–5,0 мг каждые 2–4 недели до полной отмены. Начальная стартовая доза преднизолона получила рекомендацию класса В во всех руководствах, тогда как режим снижения ГК имеет класс С от CanVasc и BSR/BHPR и класс D — от SBR.

Что касается продолжительности ГК-терапии при AAB, в руководствах имеются различия. CanVasc заявляет, что низкодозированные ГК должны быть частью начальной поддерживающей стратегии, и отмечает, что пока недостаточно доказательств для подтверждения оптимальной продолжительности низкодозированной терапии преднизолоном. EULAR не дает рекоменда-

ций по продолжительности ГК. SBR указывает, чтобы продолжительность терапии ГК составляла не менее 6 месяцев, а в некоторых случаях она может составлять до 1 или 2 лет. У пациентов с рецидивирующим заболеванием может быть необходима более длительная продолжительность приема ГК (рекомендация класса А в BSR/BHPR и класса В — в BSR).

CanVasc заявляет, что плазмаферез может быть приемлемой адьювантной терапией для пациентов, у которых, несмотря на продолжающуюся индукционную терапию ремиссии высокими дозами ГК плюс ЦФ или РТК, происходит ухудшение состояния вследствие активного васкулита. Однако нет достаточных данных для окончательных рекомендаций включения плазмафереза в качестве терапии первой линии у любого пациента с AAB (рекомендация класса D).

BSR/BHPR и EULAR/ERA-EDTA одобряют использование плазмафереза вместе с ЦФ и ГК у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью с сывороточным креатинином > 500 ммоль/л (рекомендация класса В) или с опасными для жизни проявлениями, напри-

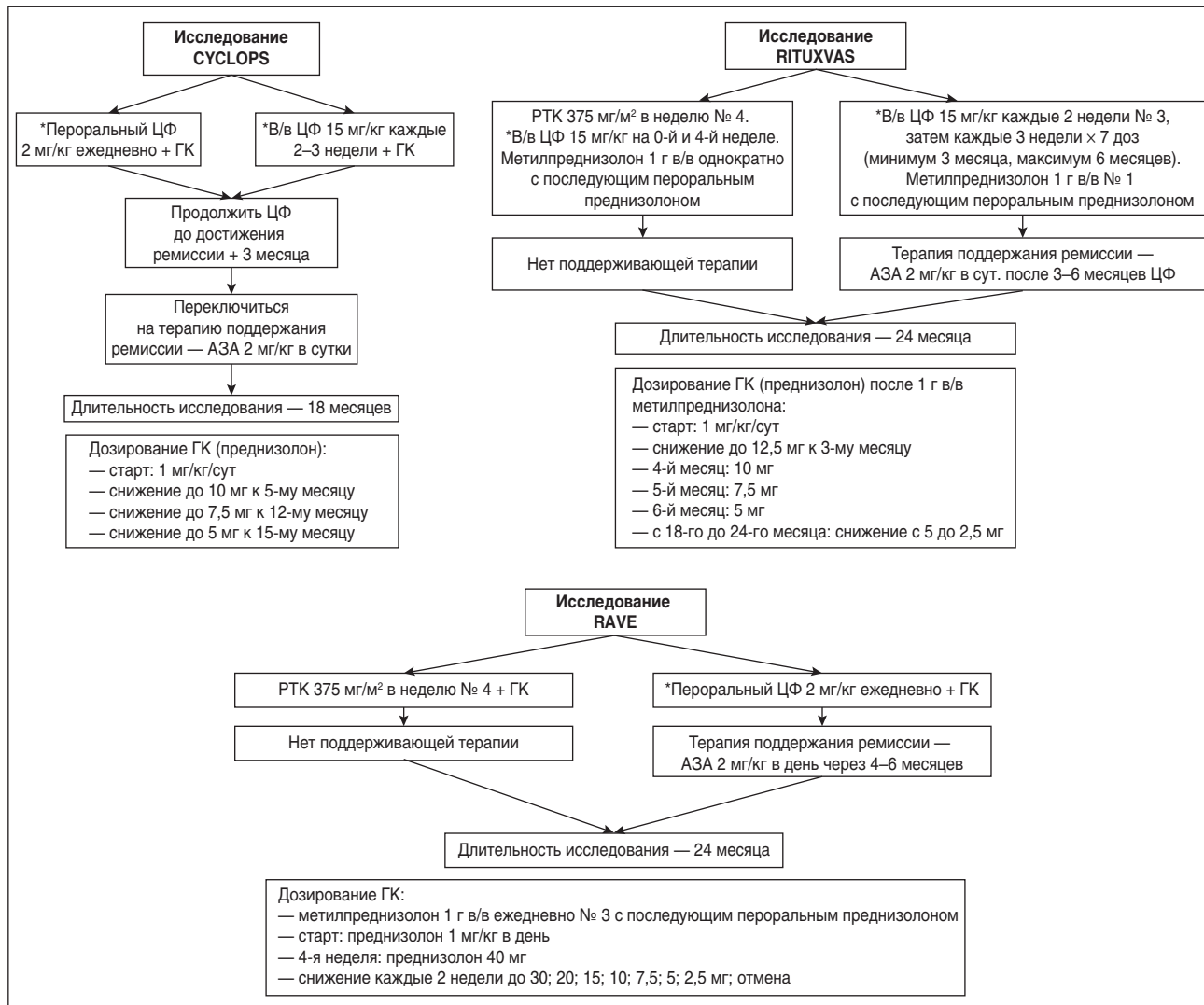


Рисунок 1. Протоколы лечения в исследованиях CYCLOPS, RAVE и RITUXVAS

Примечание: * — доза ЦФ с учетом скорости клубочковой фильтрации и возраста.

мер такими, как легочное кровотечение (рекомендация класса C). SBR высказывается за проведение плазмафереза вместе с ГК и ЦФ у пациентов с сывороточным креатинином > 5,8 мг/дл (рекомендация класса A) и отмечает, что нет достаточных доказательств в поддержку плазмафереза для лечения пациентов с ААВ, которые имеют альвеолярное кровоизлияние (табл. 3) [15].

Исследование PEXIVAS, результаты которого опубликованы в 2020 г., показало отсутствие преимуществ использования плазмафереза при АНЦА-ассоциированном васкулите [16]. Добавление плазмафереза к стандартной терапии не снижало риск смертности от всех причин или терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с тяжелым ААВ. Исследование также продемонстрировало, что режим быстрого снижения дозы ГК не уступал стандартному протоколу приема, но снижал риск серьезных инфекций. Пациенты в группах с уменьшенной дозой (первая) и стандартной дозой (вторая) ГК получали идентичное лечение в течение первой недели, в начале второй недели доза гормонов в первой группе была снижена приблизительно на 50 %, а во второй — снижалась постепенно начиная с 3-й недели. Через 6 месяцев суммарная доза пероральных ГК в группе с уменьшенной дозой составляла менее 60 % от дозы в группе со стандартной терапией. Через 22 недели обе группы получали 5 мг преднизолона в день до 52-й недели. Однако выводы этого исследования еще не включены ни в одни рекомендации.

Индукция ремиссии при нетяжелом течении ААВ

Метотрексат и мофетила микофенолат

Как правило, пациентам с нетяжелым заболеванием и без жизнеугрожающих поражений органов рекомендуется более мягкий режим лечения, чем примене-

ние ЦФ или РТК. BSR/BHPR и EULAR рекомендуют системные ГК с метотрексатом или ММФ (рекомендация класса B для МТХ и рекомендация класса C для ММФ), тогда как CanVasc и SBR рекомендуют только ГК с МТХ (рекомендация класса A). В руководящих принципах EULAR/ERA-EDTA подчеркивается, что нетяжелые и нежизнеугрожающие поражения имеют различные значения для определения прогноза, перечислены специфические поражения органов, когда использование МТХ нецелесообразно.

Все руководства рекомендуют корректировать дозу МТХ в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). EULAR/ERA-EDTA заявляют, что МТХ можно использовать при отсутствии поражения почек; BSR/BHPR утверждают, что МТХ не следует использовать у пациентов с поражением почек средней или тяжелой степени тяжести (рекомендация класса B). CanVasc указывает на необходимость скорректировать дозу МТХ, когда СКФ составляет 50–80 мл/мин/м², рассмотреть альтернативную терапию при СКФ < 50 мл/мин/м² и избегать использования МТХ в случае СКФ < 10 мл/мин/м². SBR высказывается за уменьшение дозы МТХ на 50 % у пациентов с СКФ 10–50 мл/мин/м² и избегание использования при СКФ < 10 мл/мин/м² (рекомендация класса D).

Пациенты с нетяжелым ЭГПА или МПА без поражения почек

CanVasc заявляет, что лечение пациентов с нетяжелым ЭГПА или МПА без поражения почек должно проводиться только ГК. Приводятся 2 исследования из французской исследовательской группы по васкулитам, которые показали, что только ГК вызвали ремиссию у значительной части пациентов: 93 % пациентов с ЭГПА [17] и 79 % пациентов с МПА или

Таблица 3. Рекомендации по использованию плазмафереза в индукционной терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов

Манипуляция	Манифестация заболевания	Общее	Различия
Плазмаферез	Быстропрогрессирующий гломерулонефрит		CanVasc заявляет о недостаточности доказательств для рекомендации плазмафереза пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или поражением легких, однако это может быть разумной дополнительной терапией при развитии рефрактерности к высокой дозе ГК + ЦФ/РТК. BSR, SBR и EULAR рекомендуют рассмотреть плазмаферез при быстропрогрессирующем гломерулонефрите с сывороточным креатинином > 500 ммоль/л (5,7 мг/дл)
	Диффузное альвеолярное кровотечение	Существует недостаточно доказательств, но плазмаферез может быть рассмотрен, возможно, в качестве дополнительной терапии при рефрактерности течения заболевания у пациента на фоне терапии ГК + ЦФ/РТК (все 4 рекомендации)	

узелковым полиартериитом [18], хотя были отмечены значительные рецидивы. В этих исследованиях пациентам, у которых ГК были неэффективными или развивался рецидив, назначали азатиоприн (АЗА) или ЦФ, оба из которых проявили свою эффективность. Ни одно из других руководств не рекомендует использование только ГК при ведении пациентов с нетяжелым течением ААВ.

Терапия поддержания ремиссии

В табл. 4 представлены общие и отличительные положения между рекомендациями касательно терапии поддержания ремиссии и рецидивов при ААВ.

Популяции пациентов

Для пациентов с тяжелой формой ААВ, которые находятся в состоянии ремиссии после успешной индукционной терапии с помощью ГК + ЦФ, во всех руководствах рекомендуется поддерживающая терапия как обязательный следующий шаг терапии. Исключением

являются рекомендации SBR, где представлена только индукционная терапия. CanVasc — это единственное руководство, в котором конкретно обсуждаются пациенты, которые получают ГК + РТК в качестве индукционной терапии, утверждая, что пока нет достаточных доказательств для рекомендации какого-либо конкретного подхода для последующей терапии.

Выбор поддерживающей терапии

EULAR/EUVAS определяют ремиссию как полное отсутствие клинической активности заболевания, включая васкулитные и гранулематозные проявления, независимо от того, получают пациенты иммуносупрессивную терапию или нет. EULAR/ERA-EDTA рекомендуют использовать низкие дозы ГК в сочетании с АЗА, РТК, МТХ или ММФ (в порядке предпочтения) для поддержания ремиссии. Использование этих агентов для поддержания ремиссии получило рекомендацию класса А для ГПА и МПА и класса С — для ЭГПА.

Таблица 4. Поддерживающая терапия и лечение рецидивов

	Общее	Различия
Поддержание ремиссии	Пациенты с тяжелой формой ААВ в стадии ремиссии после ГК + ЦФ должны получать поддерживающую терапию ГК + иммунодепрессант, среди которых наиболее широко рекомендуют АЗА и МТХ	<p><i>Пациенты, которые должны получать поддерживающую терапию</i> BSR, CanVasc: тяжелый ААВ в стадии ремиссии после терапии ГК + ЦФ. CanVasc: нет четких доказательств необходимости поддерживающей терапии после РТК. EULAR: не указано.</p> <p><i>Препараты</i> BSR: АЗА или МТХ в сочетании с ГК. ЛЕФ, или ММФ, или РТК могут быть альтернативами. CanVasc: АЗА или МТХ, первоначально в сочетании с низкими дозами ГК. ЛЕФ и ММФ — вторая линия. РТК также является вариантом, особенно при ПР-3-АНЦА-позитивном ГПА. ТПМ/СМК следует рассматривать в качестве вспомогательной поддерживающей терапии с иммунодепрессантом у пациентов с ГПА. EULAR: пациенты с ГПА/МПА должны получать низкие дозы ГК и АЗА, РТК, МТХ или ММФ (наибольший консенсус по АЗА); с ЭГПА — должны получать АЗА. ЛЕФ — терапия второй линии. ТПМ/СМК может рассматриваться как адьювантная терапия, но не рекомендуется изолированно.</p> <p><i>Продолжительность иммунодепрессивной терапии в целом</i> BSR, EULAR: 24 месяца. CanVasc: 18 месяцев, но нет четких доказательств. <i>Продолжительность иммунодепрессивной терапии для ПР3-АНЦА-позитивных пациентов</i> BSR: до 5 лет. EULAR: 36 месяцев.</p> <p><i>Продолжительность ГК</i> BSR: пациенты с ремиссией в течение 1 года могут начать снижать ГК до отмены. После того как ГК отменены, дозу иммунодепрессанта можно снижать через 6 мес. CanVasc: нет четких доказательств продолжительности терапии ГК</p>
Рецидив	Пациенты с тяжелым рецидивом должны получать ГК, ЦФ или РТК (BSR, CanVasc, EULAR). Нетяжелый рецидив — увеличение дозы ГК в дополнение к иммунодепрессанту (BSR, CanVasc, EULAR)	<p><i>Тяжелый рецидив</i> BSR: тяжелый рецидив следует лечить с помощью ГК + ЦФ или РТК. При повторном назначении ГК + ЦФ дозу ГК следует увеличить; можно рассмотреть дополнительно в/в метилпреднизолон и ПЛФ. Кроме того, должны быть идентифицированы триггеры рецидива. CanVasc: пациенты, которые уже получали ГК + ЦФ, должны получить РТК. EULAR: РТК более предпочтителен, чем ЦФ, при рецидиве из-за кумулятивной токсичности ЦФ</p>

Примечания: ЛЕФ — лефлуномид; ПЛФ — плазмаферез; ТПМ/СМК — триметоприм/сульфаметоксазол.

Лефлуномид был рекомендован в качестве терапии второй линии поддержания ремиссии из-за побочных эффектов, упомянутых EULAR/ERA-EDTA. BSR/BHPR и CanVasc рекомендуют использовать низкие дозы ГК в сочетании с АЗА или МТХ в качестве терапии первой линии для поддержания ремиссии (рекомендация класса А), ММФ (рекомендация класса С в BSR/BHPR и рекомендация класса В в CanVasc) или лефлуномид (рекомендация класса В в BSR/BHPR и CanVasc). Лефлуномид используют в качестве альтернативы при непереносимости, невосприимчивости или противопоказаниях к АЗА и МТХ. РТК также рекомендуется в качестве альтернативного средства в BSR/BHPR (рекомендация класса С). Руководство CanVasc пояснило, что нет никаких убедительных доказательств для принятия решений относительно поддерживающей терапии после индукции ремиссии с помощью РТК. Сообщество рекомендует использовать РТК в качестве альтернативы АЗА для терапии поддержания ремиссии у ПР-3-АНЦА-положительных пациентов (рекомендация класса А).

Продолжительность поддерживающей терапии

BSR/BHPR и EULAR рекомендуют по меньшей мере 24 месяца иммуносупрессивной терапии после успешной индукции ремиссии (BSR/BHPR — рекомендация класса В и EULAR — рекомендация класса D), тогда как CanVasc предлагает по меньшей мере 18 месяцев поддерживающей терапии, после чего лечение прекращается по усмотрению врача в соответствии с индивидуальными характеристиками, толерантностью к лечению и оценкой/пониманием риска рецидива у пациентов (рекомендация класса С).

Тем не менее пациенты с ПР-3-ААВ имеют более высокую вероятность рецидива [13], им обычно рекомендуют более длительный курс поддерживающей терапии (согласно EULAR — 36 месяцев; согласно BSR/BHPR — до 5 лет). BSR/BHPR — единственное руководство, представляющее рекомендации по продолжительности приема РТК для поддерживающей терапии: каждые 4–6 месяцев в течение 2 лет (рекомендация класса В). CanVasc — единственное руководство, которое акцентирует внимание на отсутствии достаточного количества доказательных исследований для определения оптимальной продолжительности ГК-терапии.

CanVasc также рассматривает применение триметоприма/сульфаметоксазола (ТМП/СМК) в качестве адьюванта к иммунодепрессантам или после прекращения иммуносупрессивной терапии у пациентов с ГПА (рекомендация класса С).

Отмена терапии

BSR/BHPR рекомендуют рассмотреть снижение дозы ГК у пациентов с длительностью ремиссии в течение не менее 1 года на поддерживающей терапии. После отмены ГК другая иммуносупрессивная терапия может быть прекращена через 6 месяцев (реко-

мендация класса D). Положения руководств EULAR, CanVasc и SBR не дают никаких рекомендаций относительно отмены иммуносупрессивного лечения.

Лечение рефрактерного заболевания

BSR/BHPR, EULAR и CanVasc предоставляют рекомендации для лечения рефрактерного заболевания, в то время как SBR не рассматривает это состояние вообще. Во всех руководствах подчеркивается, что пациентов с рефрактерной болезнью следует госпитализировать в специализированный центр по лечению васкулитов. Определение рефрактерного ААВ отличается в разных руководствах. EULAR определяет рефрактерное заболевание как неизменную или повышенную активность заболевания после 4 недель соответствующей терапии ЦФ + ГК; отсутствие ответа, определяемое как снижение показателя активности заболевания менее чем на 50 % после 4–6 недель лечения; или хроническое персистирующее заболевание, определяемое как наличие по меньшей мере 1 основного или 3 второстепенных элементов в шкале Бирмингемского индекса активности васкулитов (BVAS), несмотря на 8 недель лечения.

CanVasc определяет рефрактерное заболевание как неизменное или ухудшающееся, несмотря на 6 недель соответствующей терапии индукции ремиссии, или наличие постоянной активности заболевания после 3 месяцев соответствующей терапии. BSR/BHPR определяют рефрактерное заболевание как прогрессирующее заболевание, которое не реагирует на текущую терапию, рекомендуют искать причины резистентного заболевания и пересмотреть клинический диагноз. EULAR и CanVasc также рекомендуют убедиться в правильности диагноза, исключить альтернативные инфекционные и/или неопластические причины.

Ритуксимаб и циклофосфамид

Пациенты с тяжелым ААВ, у которых терапия индукции ремиссии препаратами первого ряда ЦФ + ГК не увенчалась успехом, должны получать РТК (BSR/BHPR — рекомендация класса А, EULAR и CanVasc — рекомендация класса С). CanVasc подчеркивает необходимость перехода на РТК для пациентов с тяжелым ГПА и МПА, но отмечает, что для пациентов с ЭГПА такая терапия является менее доказательной. Поскольку все больше пациентов получают РТК в качестве терапии первой линии, EULAR отмечает, что те, кто получил РТК без эффекта, должны поменять его на ЦФ (рекомендация С).

Другие методы лечения рефрактерного заболевания

Существует ряд других экспериментальных методов лечения при рефрактерном ААВ. В/в иммуноглобулин (ИГ) рекомендуется в качестве адьювантной терапии при резистентных ААВ (BSR/BHPR, EULAR и CanVasc — рекомендация класса С). BSR/BHPR и

CanVasc отмечают возможность использования алемтузумаба при рефрактерном течении болезни (рекомендация класса D). Другие агенты, предлагаемые для использования при рефрактерном ААВ согласно BSR/VHPR, включают гусперимус и лефлуномид. BSR/VHPR и CanVasc рекомендуют не использовать этанерцепт (ингибитор фактора некроза опухоли) из-за повышенного риска инфицированности и потенциального риска малигнизации (рекомендация класса А). CanVasc и BSR/VHPR рекомендуют к применению моноклонального антитела для рефрактерного ЭГПА.

Лечение рецидива заболевания

Тяжелый рецидив

Лечение рецидива проводится аналогично стартовому индукционному лечению и, как правило, включает применение высоких доз ГК, РТК или ЦФ (уровень А — BSR/VHPR, EULAR/ERA-EDTA и CanVasc), причем в случае рецидива РТК является более предпочтительным агентом. В исследовании RAVE [12] среди подгрупп пациентов с рецидивом РТК превосходил ЦФ по эффективности через 6 и 12 месяцев, но разница не была значимой через 18 месяцев.

CanVasc рекомендует использовать РТК преимущественно у пациентов, которые получали ЦФ для начальной терапии индукции ремиссии или предыдущего обострения заболевания. EULAR/ERA-EDTA одобрили использование РТК для лечения рецидивирования заболевания, но не ЦФ из-за его токсичности, связанной с кумулятивным действием. BSR/VHPR рекомендуют добавить в/в метилпреднизолон или плазмаферез при тяжелых и/или серьезных рецидивах (рекомендация класса С) [19]. CanVasc подчеркивает, что нет достаточных доказательств в поддержку рекомендации использовать плазмаферез в качестве терапии первой линии, но предполагает, что этот метод лечения может быть разумной дополнительной терапией для пациентов с рецидивами, у которых наблюдается клиническое ухудшение состояния, несмотря на продолжающееся лечение ГК + ЦФ или РТК (рекомендация класса D).

Для пациентов, которые получают второй курс ЦФ, BSR/VHPR рекомендуют увеличить дозу ГК. ЦФ также может быть подходящим терапевтическим агентом для пациентов, которые получили РТК в качестве терапии первой линии или которые не могут получить РТК из-за наличия противопоказаний.

Нетяжелый рецидив

Пациентам с нетяжелым рецидивом необходимо оптимизировать иммуносупрессивный режим и/или увеличить дозу ГК. BSR/VHPR, EULAR/ERA-EDTA и CanVasc рекомендуют оптимизировать терапию нетяжелых рецидивов с помощью увеличения дозы ГК в дополнение к изменению режима поддерживающей ремиссии (рекомендация класса С) без предоставления конкретных рекомендаций по выбору или изменению иммуносупрессантов и продолжительности терапии после нетяжелого рецидива.

Менеджмент специфических проявлений ААВ

Поражение уха, носа, горла и субглоточный стеноз

Пациентам с ГПА и поражением уха, носа и горла может потребоваться дополнительная местная терапия. Лечение локальным мупироцином рекомендуется для пациентов, у которых высеян золотистый стафилококк (BSR/VHPR и EULAR/ERAEDTA). BSR настоятельно рекомендует проводить бактериальный мазок в начале исследования и каждые 6–12 месяцев для выявления колонизации *S.aureus*, что связано с повышенным риском рецидива. Тем не менее CanVasc отмечает, что этот метод исследования имеет ограниченную пользу и не показан для снижения риска рецидивов или прогрессирования ГПА. SBR рекомендует, чтобы пациенты с изолированным субглоточным стенозом получали только местную терапию, такую как механическое расширение с инъекцией ГК длительного действия (рекомендация класса С).

Профилактика пневмоцистной инфекции

Все 4 руководства рекомендуют профилактику пневмоцистной инфекции у пациентов с ААВ, получающих индукционную терапию ЦФ или РТК. SBR указывает, что всем пациентам с общим количеством лимфоцитов < 300 клеток/мм³ должна быть назначена профилактическая терапия независимо от вида иммуносупрессивной терапии. Рекомендуемый профилактический агент первой линии во всех рекомендациях при отсутствии аллергии — это триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 400/80 мг в день или 800/160 мг 3 раза в неделю. SBR указывает на необходимость корректировки дозы при снижении СКФ. CanVasc рекомендует продолжать профилактику *P.jirovecii* через 3 месяца после окончания терапии ЦФ, однако отмечает, что оптимальная продолжительность профилактики *P.jirovecii* после терапии индукции ремиссии с помощью РТК неизвестна. CanVasc подчеркивает, что нет единого мнения о необходимости профилактики *P.jirovecii* для пациентов с ААВ, которые получают монотерапию высокими дозами ГК. BSR и CanVasc одновременно отмечают, что ТМП/СМК обычно безопасен в профилактической дозе.

МТХ взаимодействует с ТМП/СМК, поэтому BSR рекомендует принимать ТМП/СМК и МТХ в отдельные дни. Альтернативная терапия ТМП/СМК немного варьирует среди руководящих принципов. SBR рекомендует отдавать предпочтение ингаляционному пентамидину; BSR/VHPR — ингаляционному пентамидину или дапсону; CanVasc и EULAR/ERA-EDTA отдают предпочтение дапсону или атоваквону, а не ингаляционному пентамидину. Предложения CanVasc базируются на исследовании 2008 года, исходя из которого аэрозольный пентамидин менее эффективен, чем ТМП/СМК, для предотвращения *P.jirovecii* [20], а EULAR заявляет, что ингаляционный пентамидин наименее экономически выгоден.

Мониторинг и менеджмент побочных эффектов лечения

Пациенты, получающие циклофосфамид

BSR/BHPR, CanVasc и EULAR/ERA-EDTA обсуждают ряд мер предосторожности для пациентов, получающих ЦФ. Во время лечения ЦФ пациенты должны проходить регулярный мониторинг показателей крови, особенно на предмет наличия лейкопении и/или нейтропении. Необходимо также регулярный мониторинг функции печени и почек с возможной коррекцией терапии по мере необходимости. Пациенты, которые получают в/в ЦФ, должны параллельно получать адекватную гидратацию и противорвотные препараты. BSR и EULAR/ERA-EDTA отмечают, что назначение месны может рассматриваться как профилактическое средство для предотвращения возникновения цистита у пациентов, получающих в/в и пероральный ЦФ. Пациентам с возникшей гематурией на фоне терапии ЦФ должна в обязательном порядке быть проведена цистоскопия. BSR и CanVasc подчеркивают необходимость проведения общего анализа мочи каждые 3–6 месяцев в течение всей жизни пациентам, получавшим ЦФ, для мониторинга гематурии. Что касается фертильности, то все 4 руководства обсуждают влияние ЦФ на фертильную функцию у пациентов репродуктивного возраста, отмечая важность рассмотрения вопроса о замене его на РТК при необходимости. Кроме того, BSR рекомендует пациентам, которым планируется проведение терапии ЦФ, предлагать криоконсервацию сперматозоидов и ооцитов, проводить гормональную стимуляцию яичников, использовать аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона.

Пациенты, получающие ритуксимаб

BSR/BHPR, EULAR/ERA-EDTA и SBR обсуждают важность измерения уровней сывороточного ИГ на исходном уровне и перед каждым курсом РТК с возможной модификацией терапии или проведением заместительной терапии по мере необходимости. BSR/BHPR и SBR специально дают рекомендации по проведению вакцинации, включая вакцинацию против гепатита В, пневмококка и ежегодные прививки от гриппа [20]. BSR/BHPR рекомендует вакцинировать пациентов как минимум за 2 недели до начала терапии, но в идеале — за 4–6 недель, тогда как SBR рекомендует интервал в 3 недели. SBR предлагает обследования на ВИЧ, вирус гепатита В и С и сифилис до начала лечения РТК и возможное одновременное противовирусное лечение в сотрудничестве со специалистом по инфекционным заболеваниям.

Другие побочные эффекты, связанные с иммуносупрессией

BSR/BHPR и CanVasc указывают, что пациентам с ААВ необходимо периодически проводить оценку факторов риска остеопороза с соответствующей профилактикой и лечением. BSR/BHPR перечисляют несколько других проблем, таких как скрининг и соответствующее лечение кандидоза полости рта, инвазивной

цервикальной неоплазии и/или вируса папилломы человека среди женщин, туберкулез, тромбоэмболический риск и титры возбудителя ветряной оспы.

Особые группы населения

Беременные

В руководстве CanVasc пациенткам не рекомендуется беременеть ранее чем через 6 месяцев после наступления стойкой ремиссии, и их следует направлять к акушеру-гинекологу, специализирующемуся на беременностях высокого риска.

Общий уход и последующее наблюдение

Большинство руководств (BSR/BHPR, CanVasc и EULAR) рекомендуют направлять или лечить всех пациентов с ААВ в сотрудничестве со специалистами, работающими в специализированных ревматологических центрах, особенно если заболевание является тяжелым, рефрактерным и/или рецидивирующим. BSR/BHPR отмечают необходимость сотрудничества с врачом первичной медико-санитарной помощи для улучшения мониторинга состояния пациента и соблюдения им рекомендаций по лечению, хотя фактическая оценка течения ААВ должна все же проводиться ревматологами.

Пациенты с ААВ должны получить четкое представление о своем заболевании, вариантах лечения, побочных эффектах и прогнозе (BSR, EULAR). BSR рекомендует использовать проверенные инструменты для оценки не только активности и/или степени заболевания, но и качества жизни.

В большинстве руководств (BSR/BHPR, CanVasc, EULAR) указано, что пациенты с ААВ должны периодически проходить систематическую оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Инструменты оценки заболеваний

BSR/BHPR рекомендуют использовать проверенные инструменты для оценки активности заболевания и степени заболевания. Версия 3 BVAS [22] была рекомендована для оценки активности заболевания, а индекс повреждения васкулита (VDI) [23] был рекомендован для определения степени необратимого повреждения, вызванного как заболеванием, так и связанным с лечением повреждением. Также подчеркивается, чтобы BVAS и VDI использовались специалистами, обученными их применению. Оценка качества жизни с использованием SF-36 рекомендована BSR/BHPR. Хотя эти инструменты применяются в клинических испытаниях, BSR/BHPR предлагают использовать эти шкалы в повседневной практике для обеспечения хорошего качества медицинской помощи и проведения оценки исходов заболевания. EULAR, CanVasc и SBR не упоминают об использовании этих инструментов для оценки активности болезни.

Частота оценки заболеваний

BSR/BHPR рекомендуют проводить оценку заболевания ежемесячно во время индукции ремиссии, каждые 3 месяца во время первоначального

поддерживающего лечения ремиссии, затем каждые 6 месяцев, а потом ежегодно. CanVasc рекомендует пациентам, получающим индукционную ремиссию и поддерживающую терапию, регулярно проходить клиническую оценку для мониторинга их реакции на лечение, течения заболевания и побочных эффектов. Частота мониторинга, предложенная CanVasc, составляет 1 раз в месяц во время индукции ремиссии и каждые 3 месяца в течение 2 лет во время терапии поддержания ремиссии, а затем ежегодно. EULAR или SBR не дают рекомендаций по частоте оценки заболеваний.

Выводы

Несмотря на наличие множества общих консенсусных подходов в менеджменте ААВ согласно 4 сравниваемым руководящим принципам, существуют и фундаментальные различия между ними. Эти различия наблюдаются в значительной степени из-за отсутствия достаточного количества контролируемых исследований по рассматриваемой проблеме с различными мнениями экспертов, несмотря на увеличение активности клинических исследований за последние два десятилетия. Некоторые из различий, отмеченные в руководствах, могут быть отнесены к различным возможностям доступа к препаратам и/или стоимости лечения. Большие успехи были сделаны в усовершенствовании индукционной терапии для ААВ. Нужно признать, что терапия ГК, являясь одним из 2 центральных столпов индукционной терапии, связана с большой токсичностью, но изначальные дозы и режим снижения преднизолона, описанный в рекомендациях, разнится и не основан на фактических данных. Существуют и другие области, в которых отсутствуют доказательства, в том числе лечение тяжелого и рефрактерного ААВ, поскольку такие пациенты преимущественно исключены из клинических исследований; выявление фенотипов ААВ, где лечение бесполезно; лечение ААВ при наличии инфекции и менеджмент ЭГПА. Поскольку использование РТК для индукции ремиссии и поддерживающей терапии расширяется, необходимы дополнительные рекомендации для оценки риска инфекции и рекомендации по ее профилактике. Кроме того, необходимо последующее наблюдение за пациентами с ААВ, включая качество жизни, риск терминальной стадии почечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности, так как данные в этом отношении скудны. Однако всегда нужно помнить, что каждый пациент уникален, и, хотя рекомендации могут помочь врачам в принятии решений, они не заменяют опыт ревматолога в разработке терапевтического режима с учетом индивидуальности пациента.

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

Список литературы

- Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013. 65(1). 1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Lionaki S., Blyth E.R., Hogan S.L. et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012. 64(10). 3452-3462. doi: 10.1002/art.34562.
- Ntatsaki E., Carruthers D., Chakravarty K. et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. 53(12). 2306-2309. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket445>.
- McGeoch L., Twilt M., Famera L. et al. CanVasc recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *J. Rheumatol.* 2016. 43(1). 97-120. doi: 10.3899/jrheum.150376.
- Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. 75. 1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133corr1.
- Souza A.W.S., Calich A.L., Mariz H.A. et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* 2017. 57(2). 484-496. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.002>.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008. 336. 1049-1051. <https://doi.org/10.1136/bmj.39493.646875>.
- Bossuyt X., Cohen Tervaert J., Arimura Y. et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017. 13. 683-692. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140>.
- De Groot K., Harper L., Jayne D.R.W. et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009. 150(10). 670-680. DOI: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004.
- De Groot K., Adu D., Savage C.O. EUVAS (European Vasculitis Study Group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. 16(10). 2018-2027. DOI: 10.1093/ndt/16.10.2018.
- Calatroni M., Buzio C., Vaglio A. et al. The evolving paradigm of cancer risk related to cyclophosphamide therapy in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology.* 2015. 54(8). 1339-1341. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev196>.
- Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010. 363(3). 221-232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
- Unizony S., Villarreal M., Miloslavsky E.M. et al. RAVE-ITN Research Group. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. 75(6). 1166-1169. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208073.
- Jones R.B., Cohen Tervaert J.W. et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010. 363. 211-220. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169.
- Walsh M., Merkel P.A., Peh C.A. et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013. 14. 73. doi: 10.1186/1745-6215-14-73.

16. Walsh M., Merkel P.A., Peh C.A. et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 622-631. DOI: 10.1056/NEJMoa1803537.

17. Ribi C., Cohen P., Pagnoux C. et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008. 58(2). 586-594. doi: 10.1002/art.23198.

18. Ribi C., Cohen P., Pagnoux C. et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum.* 2010. 62(4). 1186-1197. doi: 10.1002/art.27340.

19. Unizony S., Villarreal M., Miloslavsky E.M. et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. 75(6). 1166-1169. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208073.

20. Kimura M., Tanaka S., Ishikawa A. et al. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and aerosolized pentamidine for pri-

mary prophylaxis of pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised patients with connective tissue disease. *Rheumatol. Int.* 2008. 28. 673-676. <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0505-4>.

21. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis.* 2014. 58(3). 309-318. doi: 10.1093/cid/cit816.

22. Suppiah R., Mukhtyar C., Forssmann O. et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology.* 2011. 50(5). 899-905. doi: 10.1093/rheumatology/keq400.

23. Merkel P.A., Aydin S.Z., Boers M. et al. The OMERACT core set of outcome measures for use in clinical trials of ANCA-associated vasculitis. *J. Rheumatol.* 2011. 38(7). 1480-1486. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.110276>.

Получено/Received 08.02.2020

Рецензовано/Revised 20.02.2020

Прийнято в печать/Accepted 02.04.2020 ■

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: +38 (050) 654-21-88; 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

Порівняльний аналіз рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів з АНЦА-асоційованими васкулітами й ураженням нирок

Резюме. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА)-асоційовані васкуліти (ААВ) являють собою гетерогенну групу системних некротизуючих васкулітів з переважним ураженням дрібних судин. ААВ пов'язані з високою захворюваністю й летальністю, особливо при несвоєчасній діагностиці та лікуванні. Рандомізовані контрольовані дослідження за останні два десятиліття дозволили краще визначити та розширити терапевтичні можливості й підготувати ґрунт для високодоказових рекомендацій. З 2014 року 4 наукових суспільства систематизували існуючі дані та сформулювали засновані на фактичних даних рекомендації для менеджменту пацієнтів з ААВ. Ці рекомендації включають діагностику, терапію індукції ремісії і підтримуючу терапію, а також профілактику довгострокових ускладнень. Даний огляд літератури

являє собою порівняльний аналіз опублікованих рекомендацій Британського товариства ревматологів (BSR) і Британського товариства фахівців, які надають допомогу в галузі ревматології (BHPR) (2014); Канадської дослідницької групи з вивчення васкулітів CanVasc (2015); Європейської антиревматичної ліги (EULAR)/Європейської ниркової асоціації — Європейської асоціації діалізу і трансплантації (ERA-EDTA) (2016), розроблені міжнародною цільовою групою EULAR, ERA і Європейським товариством вивчення васкулітів (EUVAS); Бразильського суспільства ревматологів (SBR) (2017) з менеджменту пацієнтів з ААВ. Ми визначили точки дотику між вищепереліченими рекомендаціями і відмінності між ними.

Ключові слова: антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; васкуліти; нирки; нефрит; менеджмент; рекомендації

I.Yu. Golovach¹, Ye.D. Yehudina²

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

²Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Comparative analysis of recommendations for the management of patients with ANCA-associated vasculitis and kidney damage

Abstract. Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculites (AAV) are a heterogeneous group of systemic necrotizing vasculites with a primary lesion of small vessels. AAV are associated with high morbidity and mortality, especially with untimely diagnosis and treatment. Randomized controlled trials over the past two decades have made it possible to better identify and expand therapeutic options and pave the way for highly relevant recommendations. Since 2014, four scientific societies have systematized existing data and formulated evidence-based guidelines for the management of AAV patients. These recommendations include diagnosis, remission induction therapy and supportive care, as well as the prevention of long-term complications. This literature review is a comparative

analysis of published recommendations from the British Society for Rheumatology and the British Health Professionals in Rheumatology (2014); Canadian Vasculitis Research Network (2015); European League Against Rheumatism (EULAR)/European Renal Association (ERA) — European Dialysis and Transplant Association (2016), developed by the international task force EULAR, ERA and the European Vasculitis Society, and the Brazilian Society of Rheumatology (2017) for the management of patients with AAV. We have identified common ground between the above guidelines and the differences between them.

Keywords: antineutrophil cytoplasmic antibodies; vasculitis; kidneys; nephritis; management; guidelines

DOI: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203411

Federico Alberici, Elisa Delbarba, Chiara Manenti, Laura Econimo, Francesca Valerio, Alessandra Pola, Camilla Maffei, Stefano Possenti, Paola Gaggia, Ezio Movilli, Sergio Bove, Fabio Malberti, Marco Farina, Martina Bracchi, Ester Maria Costantino, Nicola Bossini, Mario Gaggiotti, Francesco Scolari on behalf of the "Brescia Renal Covid Task Force"

Ведення пацієнтів, які отримують діаліз і мають трансплантовану нирку, при коронавірусній інфекції COVID-19

Пропозиція плану терапевтичного ведення пацієнтів, які отримують гемодіаліз і мають трансплантат, з інфекцією COVID-19

Management of patients on dialysis and with kidney transplant during COVID-19 coronavirus infection

Proposal for a therapeutic management plan for haemodialysis and transplant patients with COVID-19 infection

1. Безсимптомний/малосимптомний хворий на гемодіалізі (лихоманка > 37,5 °С, але < 38 °С, кашель БЕЗ задишки) і негативна рентгенографія грудної клітки

Пацієнт може знаходитись дома, повинен носити хірургічну маску постійно.

Антивірусна терапія (тривалість: 5–20 днів визначається на основі клінічного прогресування):

— лопінавір/ритонавір 200/50 мг 2 табл. двічі на добу, АБО

— дарунавір 800 мг 1 табл. на добу + ритонавір 100 мг 1 табл. на день, АБО

— дарунавір/кобіцистат 800/150 мг 1 табл. на добу.

Терапія для взаємодій (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Гідроксихлорохінін

200 мг після кожного сеансу діалізу (тричі на тиждень у пацієнтів на діалізі або двічі на тиждень).

Емпірична антибіотикотерапія

Тільки за наявності бактеріальної суперінфекції.

Діалізна терапія

У пацієнтів, які проходять гемодіалізацію, продовжують існуючий метод діалізу. У пацієнтів, які проходять діаліз, рекомендується використовувати фільтр Theranova з метою збільшення ефективності видалення молекул середнього розміру і, отже, медіаторів запалення.

1. Asymptomatic/paucisymptomatic haemodialysis patients (fever > 37.5 °C but < 38°C, cough, cold WITHOUT dyspnoea) and negative chest X-ray

Possible home management, if compatible with transport-related logistic management. The patient must wear a surgical mask at all times.

Antiviral therapy (duration: 5-20 days to be determined based on clinical progression)

— Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 tabs x2/day OR

— Darunavir 800 mg 1 tab/day + ritonavir 100 mg 1 tab/day OR

— Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 tab/day

No adjustment for renal function necessary in any circumstances. Screen ongoing therapy for interactions (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Hydroxychloroquine

200 mg after each dialysis session (three times a week in patients on dialysis twice weekly).

Empirical antibiotic therapy

Only in the presence of bacterial superinfection.

Dialysis therapy

In patients undergoing hemodiafiltration, continue the existing dialysis method. In patients undergoing dialysis, the use of the Theranova filter is recommended with the aim of increasing the efficiency of removal of middle size molecules and, therefore, inflammation mediators.

2. Пацієнти з трансплантованою ниркою із безсимптомною/малосимптомною коронавірусною інфекцією (з легкими симптомами: лихоманка > 37,5 °C, але < 38 °C, кашель БЕЗ задишки) і негативною рентгенографією грудної клітки

Питання про госпіталізацію чи перебування дома вирішуються клінічно в кожному конкретному випадку. Вдома — щоденний моніторинг лихоманки й насичення O₂ (якщо можливо) шляхом щоденного телефонного відвідування трансплантаційного центру.

Імуносупресивна терапія:

- припинення прийому ММФ або азатиоприну;
- припинення прийому інгібітору кальциневрину;
- глюкокортикоїди: прийом метилпреднізолону 16 мг.

Примітка. Якщо прогресування сприятливе, терміни й методи відновлення імуносупресивної терапії ще не зрозумілі, їх слід оцінювати, ретельно зваживши коефіцієнт користі й ризику в кожного пацієнта.

Запропонований нами підхід полягає у відновленні інгібітору кальциневрину в половині попередньої дози, починаючи щонайменше через 15 днів після зникнення симптомів і негативізації мазків, з метою поступового досягнення в крові рівня 3–5 нг/мл такролімусу і 200–300 нг/мл циклоспорину на другу годину.

Подальше збільшення дози інгібітору кальциневрину слід розглянути принаймні ще через 15 днів без симптомів і при негативному тесті на коронавірус. У період повторного титрування інгібітору кальциневрину рекомендується підтримувати дозу метилпреднізолону 8–16 мг/добу, виходячи з клінічного судження.

Оцінка кожного конкретного випадку подальшого повторного ініціювання ММФ, азатиоприну та інгібіторів m-TOR.

Антивірусна терапія (тривалість: 5–20 днів визначається на основі клінічного прогресування):

- лопінавір/ритонавір 200/50 мг 2 табл. двічі на добу, АБО
- дарунавір 800 мг 1 табл. на добу + ритонавір 100 мг 1 табл. на день, АБО
- дарунавір/кобіцистат 800/150 мг 1 табл. на добу.

Терапія для взаємодій (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Гідроксихлорохінін

- 200 мг двічі на добу, якщо рШКФ > 30 мл/хв;
- 200 мг/добу, якщо рШКФ > 15 мл/хв і < 30 мл/хв;
- 200 мг через день, якщо рШКФ < 15 мл/хв.

Емпірична антибіотикотерапія

Тільки за наявності бактеріальної суперінфекції.

3. Хворі на гемодіаліз із вираженими симптомами (лихоманка > 38 °C, кашель, задишка) і/або позитивними ознаками при рентгенографії грудної клітки

Госпіталізація

Антивірусна терапія (тривалість: 5–20 днів визначається на основі клінічного прогресування):

- лопінавір/ритонавір 200/50 мг 2 табл. двічі на добу, АБО

2. Asymptomatic/paucisymptomatic transplant patients (with mild symptoms: fever > 37.5 °C but < 38 °C, cough, cold WITHOUT dyspnoea) and negative chest X-ray

Hospitalization or home management, to be clinically decided on a case-by-case basis. Daily monitoring when at home, of fever and O₂ saturation (if possible) with daily telephone visit by the transplant centre.

Immunosuppressive therapy:

- Stop MMF or azathioprine
- Stop calcineurin inhibitor
- Glucocorticoids: initiation of methylprednisolone 16 mg

Note: If progression is favourable, the timing of and methods for immunosuppressive therapy resumption are not yet clear and should be evaluated by carefully weighing the benefit-risk ratio in the individual patient.

Our proposed approach is to resume the calcineurin inhibitor at half of the previous dosage, starting at least 15 days after disappearance of symptoms and swab negativization, with the aim of gradually reaching a blood level of 3–5 ng/ml of tacrolimus and 200–300 ng/ml of cyclosporine at the second hour.

Further increase in the calcineurin inhibitor dosage should be considered after at least another 15 days with no symptoms and an additional negative swab. In the calcineurin inhibitor re-titration period, it is recommended to maintain the dose of methylprednisolone at 8–16 mg/day, based on clinical judgement.

Case-by-case evaluation of subsequent re-initiation of MMF, azathioprine and m-TOR inhibitors

Antiviral therapy (duration: 5–20 days to be determined based on clinical progression)

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 tabs x2/day OR
- Darunavir 800 mg 1 tab/day+ ritonavir 100 mg 1 tab/day OR
- Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 tab/day

No adjustment for renal function necessary in any circumstances. Screen ongoing therapy for interactions (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Hydroxychloroquine

- 200 mg x2/day if GFR > 30 ml/min
- 200 mg/day if GFR > 15 ml/min and < 30 ml/min
- 200 mg every other day if GFR < 15 ml/min

Empirical antibiotic therapy

Only in the presence of bacterial superinfection

3. Haemodialysis patients with severe symptoms (fever > 38 °C, cough, dyspnoea) and/or positive chest X-ray

Hospitalization

Antiviral therapy (duration: 5–20 days to be determined based on clinical progression)

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 tabs x2/day OR
- Darunavir 800 mg 1 tab/day + ritonavir 100 mg 1 tab/day OR

— дарунавір 800 мг 1 табл. на добу + ритонавір 100 мг 1 табл. на добу, АБО

— дарунавір/кобіцистат 800/150 мг 1 табл. на добу.

Терапія для взаємодій (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Гідроксихлорохінін

200 мг через день (три рази на тиждень у пацієнтів на діалізі або двічі на тиждень).

Емпірична антибіотикотерапія

Тільки за наявності бактеріальної суперінфекції.

Діалізна терапія (карантинна зона)

У пацієнтів, які проходять гемодіалізацію, зберігають існуючий метод діалізу. У пацієнтів, які проходять діаліз, рекомендується використовувати фільтр Theranova з метою збільшення ефективності видалення молекул середнього розміру і, отже, медіаторів запалення.

4. Пацієнти з пересадженою ниркою і вираженими симптомами (підвищення температури > 38 °C, кашель, задишка) і/або позитивними ознаками при рентгенографії грудної клітки

Госпіталізація

Імуносупресивна терапія:

— припинення прийому ММФ або азатиоприну;

— припинення прийому інгібітору кальциневрину;

— глюкокортикоїди: прийом метилпреднізолону 16 мг.

Антивірусна терапія (тривалість: 5–20 днів визначається на основі клінічного прогресування):

— лопінавір/ритонавір 200/50 мг 2 табл. двічі на добу, АБО

— дарунавір 800 мг 1 табл. на добу + ритонавір 100 мг 1 табл. на добу, АБО

— дарунавір/кобіцистат 800/150 мг 1 табл. на добу.

Терапія для взаємодій (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Гідроксихлорохінін

— 200 мг двічі на добу, якщо GFR > 30 мл/хв;

— 200 мг на добу, якщо GFR > 15 мл/хв і < 30 мл/хв;

— 200 мг через день, якщо GFR < 15 мл/хв.

Емпірична антибіотикотерапія

Тільки за наявності бактеріальної суперінфекції.

5. Госпіталізований (із пересадженою ниркою, діалізний) хворий із клінічним погіршенням стану

Якщо за шкалою тяжкості дихання Brescia-COVID ≥ 2 І ЯКЩО В ЦЕЙ ЧАС:

— фаза високого вірусного навантаження може вважатися закінченою (наприклад, температура не перевищує 72 год і/або принаймні 7 днів від появи симптомів);

— перебіг супербактеріальної інфекції може бути виключено клінічно;

— триває погіршення дихальних обмінів і/або значне погіршення даних рентгенографії грудної клітки.

Дексаметазон

20 мг/добу протягом 5 днів, після цього 10 мг/добу протягом 5 днів.

— Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 tab/day

No adjustment for renal function necessary in any circumstances. Screen ongoing therapy for interactions (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Hydroxychloroquine

200 mg every other day (three times a week in patients under dialysis twice weekly)

Empirical antibiotic therapy

Only in the presence of bacterial superinfection

Dialysis therapy (quarantine area)

In patients undergoing hemodiafiltration, continue with the existing dialysis method. In patients undergoing dialysis, the use of the Theranova filter is recommended with the aim of increasing the efficiency of removal of middle size molecules and, therefore, inflammation mediators.

4. Transplanted patients with severe symptoms (fever >38 °C, cough, dyspnoea) and/or positive chest X-ray

Hospitalization

Immunosuppressive therapy:

— Stop MMF or azathioprine

— Stop calcineurin inhibitor

— Glucocorticoids: initiation of methylprednisolone 16 mg

Antiviral therapy (duration: 5-20 days to be determined based on clinical progression)

— Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 tabs x2/day OR

— Darunavir 800 mg 1 tab/day + ritonavir 100 mg 1 tab/day OR

— Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 tab/day

No adjustment for renal function necessary in any circumstances. Screen ongoing therapy for interactions (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Hydroxychloroquine

— 200 mg x2/day if GFR > 30 ml/min

— 200 mg/day if GFR > 15 ml/min and < 30 ml/min

— 200 mg every other day if GFR < 15 ml/min

Empirical antibiotic therapy

Only in the presence of bacterial superinfection

5. Hospitalised (transplanted, dialysis) patient with clinical deterioration

If Brescia-COVID respiratory severity scale ≥ 2 (see appendix) AND IF, AT THE SAME TIME:

— The high viral load phase can be considered to be finished (e.g. no fever for > 72h and/or at least 7 days from symptoms onset)

— Ongoing superbacterial infection can be ruled out clinically

— There is ongoing worsening of respiratory exchanges and/or significant worsening of chest X-ray

Dexamethasone

20 mg/day for 5 days, thereafter 10 mg/day for 5 days.

Розгляньте комбінацію з тоцилізумабом

У разі дефіциту ліків пріоритетними зробіть випадки зі швидким і значним підвищенням рівня D-димеру.

Вимагає в Італії підписання інформованої згоди.

Consider combination with Tocilizumab

In case of drug shortage, put cases with rapidly and significantly increasing of the D-Dimer levels first.

Requires in Italy signing of informed consent.

6. Пацієнти з COVID-19 із гострим ураженням нирок (ГУН), що потребує нирково-замісної терапії (НЗТ)

Показання: пацієнти з ГУН 3-ї стадії (визначається як 3-кратне підвищення рівня креатиніну від вихідного рівня, або креатинін $\geq 4,0$ мг/дл, або визначений з огляду на кількість діурезу: діурез $< 0,3$ мл/кг/год протягом ≥ 24 год або анурія для ≥ 12 год) госпіталізуються до відділення інтенсивної терапії.

Спосіб: двопросвітний катетер до і після розведення зі встановленою дозою > 25 мл/кг/год (для отримання введеної дози ≥ 25 мл/кг/год).

Антикоагуляція

Перший вибір: регіонарна цитратна антикоагуляція.

Другий вибір: системна гепаринізація з нефракціонованим гепарином.

Третій вибір: лікування без антикоагулянтів.

Примітка. Більшість пацієнтів, інфікованих COVID-19, потребують інтенсивної терапії з боку функції печінки, вторинно щодо індукованої препаратами гепатотоксичності, а також через можливе залучення печінки. Це пов'язано з підвищеним ризиком накопичення цитрату.

6. COVID-19 patients with Acute Kidney Injury (AKI) requiring continuous renal replacement therapy (CRRT)

Indication: patients with stage 3 AKI (defined as a 3-fold increase in creatinine levels from baseline or creatinine ≥ 4.0 mg/dl or defined based on amount of diuresis: diuresis < 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 h or anuria for ≥ 12 h) hospitalized in ICU

Method: CVVH pre- and post-dilution with a prescribed dose > 25 ml/kg/h (to obtain an administered dose ≥ 25 ml/kg/h).

Anticoagulation

First choice: regional citrate anticoagulation (RCA).

Second choice: systemic heparinization with unfractionated heparin (UFH).

Third choice: treatment with no anticoagulants.

Note: most COVID-19-infected patients requiring intensive care management show altered liver function values secondary to drug-induced hepatotoxicity as well as due to possible liver involvement. This is associated with an increased risk for citrate accumulation.

7. Хворі на COVID-19 із ГУН, які потребують замісної терапії нирок гемодіалізом

Для пацієнтів з ГУН, які потребують періодичного гемодіалізу, радимо використовувати фільтр Theranova для того, щоб збільшувати кліренс протизапальних молекул.

Для підвищення ефективності лікування необхідне використання двопросвітного катетера. ■

7. COVID-19 patients with AKI requiring renal replacement therapy with haemodialysis

For AKI patients requiring intermittent haemodialysis, we recommend using the Theranova filter in order to increase the clearance of pro-inflammatory molecules.

Use of bilumen CVC is necessary to increase treatment efficiency. ■

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

Оновлення рекомендацій Спільної європейської ліги проти ревматизму і Європейської ниркової асоціації — Європейської асоціації діалізу і трансплантації (EULAR/ERA-EDTA) щодо ведення вовчакового нефриту

2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis

Fanouriakis A., Kostopoulou M., Cheema K. et al. *Ann. Rheum. Dis.*
doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924

Загальні принципи й рекомендації щодо ведення пацієнтів із ВН

Залучення нирок при системному червоному вовчаку (СЧВ), який є основною причиною захворюваності й смерті, що призводить до високих витрат на медичну допомогу й суспільство, найкраще керується міждисциплінарною допомогою зі спільними рішеннями пацієнта й лікаря.

Пильність до симптомів і ознак, що свідчать про ураження нирок, гістологічна оцінка нефропатологів і дані спеціалізованих центрів забезпечують оптимальні результати.

Цілі лікування включають виживання пацієнта, тривале збереження функції нирок, запобігання спалахам захворювання, запобігання ураженню органів, управління супутніми захворюваннями й покращання якості життя, пов'язаної із захворюваннями.

Управління активними фазами ВН включає початковий період інтенсивної імуносупресивної терапії для контролю активності захворювання з подальшим тривалим періодом зазвичай менш інтенсивної терапії для закріплення реакції і запобігання рецидивам.

Рекомендація/коментар (LoE/GoR; LoA, середнє стандартне відхилення (SD))

1. Дослідження пацієнта з підозрою на ВН

1.1. Біопсію нирок слід розглядати, коли є дані про ураження нирок, особливо за наявності стійкої протеїнурії $\geq 0,5$ г/24 години (або СБК ≥ 500 мг/г у ранковій першій

Overarching principles and recommendations for the management of patients with LN

Kidney involvement in SLE, a major cause of morbidity and mortality that leads to high medical and societal costs, is best managed by interdisciplinary care with shared patient – physician decisions.

Vigilance for symptoms and signs suggestive of kidney involvement, histological assessment by nephro-pathologists and input from specialised centres ensure optimal outcomes.

Goals of treatment include patient survival, long-term preservation of kidney function, prevention of disease flares, prevention of organ damage, management of comorbidities and improvement in disease-related quality of life.

Management of active phases of LN includes an initial period of intense immunosuppressive therapy to control disease activity, followed by a longer period of usually less intensive therapy to consolidate response and prevent relapses.

Recommendation/statement (LoE/GoR; LoA, mean (SD))

1. Investigation of the patient with suspected LN

1.1. Kidney biopsy should be considered when there is evidence of kidney involvement, especially in the presence of persistent proteinuria ≥ 0.5 g/24 hours (or

сечі) (2b/B; 9,84 (0,54)), і/або незрозумілого зменшення ШКФ (2b/C).

1.2. Біопсія нирки залишається безальтернативною, і її діагностичне й прогностичне значення не можна замінити іншими клінічними або лабораторними змінними (2b/B; 9,96 (0,20)).

2. Оцінка біопсії нирки патологом

2.1. Рекомендується використовувати систему класифікації Міжнародного товариства нефрології/Нирково-патологічного товариства (ISN/RPS) 2003 року (2a/B; 9,56 (0,94)) з додатковою оцінкою показників активності й хронічності (1b/A), а також тромботичних і судинних уражень, пов'язаних із АФЛ-синдромом (2b/C).

3. Показання до імуносупресивного лікування

3.1. Імуносупресивні засоби, що призначаються в поєднанні з глюкокортикоїдами, рекомендуються при нефриті класу IIIA або IIIA/C (\pm V) і IVA або IVA/C (\pm V) (1a/A; 9,96 (0,20)).

3.2. При чистому нефриті класу V рекомендується застосовувати глюкокортикоїди та імуносупресію у випадках протеїнурії нефротичного рівня (2b/B 9,04 (1,80)) або коли СБК перевищує 1000 мг/г, незважаючи на оптимальне використання блокаторів РААС (5/D).

4. Лікування дорослих із ВН

Цілі лікування

4.1. Лікування спрямоване на оптимізацію (збереження або покращання) функції нирок, що супроводжується зниженням протеїнурії принаймні на 25 % за 3 місяці (2b/D), 50 % за 6 місяців (2a/B; 9,60 (0,63)), і мета — СБК нижче від 500–700 мг/г за 12 місяців (повна клінічна відповідь).

4.2. Пацієнтам із протеїнурією нефротичного рівня на початковому етапі можуть знадобитися додаткові 6–12 місяців для досягнення повної клінічної відповіді; у таких випадках швидка заміна терапії не потрібна, якщо протеїнурія знижується (2a/C 9,68 (0,68)).

Початкове лікування

4.3. Для пацієнтів із ВН класу III або IV (\pm V) рекомендуються ММФ (цільова доза: 2–3 г/добу або МК в еквівалентній дозі) (1a/A; 9,84 (0,37)) або низькодозовий внутрішньовенний ЦФ (500 мг кожні 2 тижні в загальній кількості 6 доз) (1a/A) у поєднанні з глюкокортикоїдами, оскільки вони мають найкраще співвідношення ефективності/токсичності.

4.4. Поєднання ММФ (цільова доза: 1–2 г/добу або МК в еквівалентній дозі) із ІКН (особливо такроліму-сом) є альтернативою, особливо в пацієнтів із протеїнурією нефротичного рівня (1a/B; 9,32 (0,93)).

4.5. Пацієнтів з високим ризиком розвитку ниркової недостатності (знижена ШКФ, гістологічна наявність півмісяців, або фібриноїдний некроз, або сильне інтерстиціальне запалення) можна лікувати як у п. 4.3–4.4 (2b/B; 8,88 (1,56)), але можна також розглянути високу дозу внутрішньовенного ЦФ (0,5–0,75 г/м² щомісяця протягом 6 місяців) (1a/B).

4.6. Для зменшення кумулятивної дози глюкокортикоїдів рекомендується застосовувати внутрішньовенний

UPCR \geq 500 mg/g in morning first void urine) (2b/B; 9,84 (0,54)), and/or an unexplained decrease in GFR (2b/C).

1.2. Kidney biopsy remains indispensable and its diagnostic and prognostic value cannot be substituted by other clinical or laboratory variables (2b/B; 9,96 (0,20)).

2. Pathological assessment of kidney biopsy

2.1. The use of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification system is recommended (2a/B; 9,56 (0,94)), with additional assessment of activity and chronicity indices (1b/A), as well as of thrombotic and vascular lesions associated with aPL/syndrome (2b/C).

3. Indications for immunosuppressive treatment

3.1. Immunosuppressive agents, administered in combination with glucocorticoids, are recommended in class IIIA or IIIA/C (\pm V) and IVA or IVA/C (\pm V) nephritis (1a/A; 9,96 (0,20)).

3.2. In pure class V nephritis, glucocorticoids and immunosuppression are recommended in cases of nephrotic-range proteinuria (2b/B; 9,04 (1,80)), or when UPCR exceeds 1000 mg/g despite the optimal use of rennin-angiotensin-aldosterone system blockers (5/D).

4. Treatment of adult LN

Goals of treatment

4.1. Treatment aims for optimisation (preservation or improvement) of kidney function, accompanied by a reduction in proteinuria of at least 25 % by 3 months (2b/D), 50 % by 6 months (2a/B; 9,60 (0,63)), and a UPCR target below 500–700 mg/g by 12 months (complete clinical response).

4.2. Patients with nephrotic-range proteinuria at baseline may require an additional 6–12 months to reach complete clinical response; in such cases, prompt switches of therapy are not necessary if proteinuria is improving (2a/C; 9,68 (0,68)).

Initial treatment

4.3. For patients with class III or IV (\pm V) LN, MMF (target dose: 2 to 3 g/day, or MPA at equivalent dose) (1a/A; 9,84 (0,37)) or low-dose intravenous CY (500 mg every 2 weeks for a total of 6 doses) (1a/A) in combination with glucocorticoids, are recommended as they have the best efficacy/toxicity ratio.

4.4. Combination of MMF (target dose: 1 to 2 g/day, or MPA at equivalent dose) with a CNI (especially TAC) is an alternative, particularly in patients with nephrotic-range proteinuria (1a/B; 9,32 (0,93)).

4.5. Patients at high risk for kidney failure (reduced GFR, histological presence of crescents or fibrinoid necrosis or severe interstitial inflammation) can be treated as in 4.3–4.4 (2b/B; 8,88 (1,56)), but high-dose intravenous CY (0,5–0,75 g/m² monthly for 6 months) can also be considered (1a/B).

4.6. To reduce cumulative glucocorticoid dose, the use of intravenous pulses methylprednisolone (total dose

пульс метилпреднізолоном (загальна доза 500–2500 мг залежно від ступеня тяжкості захворювання), а потім пероральний преднізолон (0,3–0,5 мг/кг/добу) до 4 тижнів зі зменшенням до $\leq 7,5$ мг/добу протягом 3–6 місяців (2b/C; 9,48 (0,90)).

4.7. При чистому нефриті V класу — ММФ (цільова доза від 2 до 3 г/добу або МК в еквівалентній дозі) (2a/B) у поєднанні з внутрішньовенним пульсом метилпреднізолоном (загальна доза 500–2500 мг залежно від тяжкості захворювання) з подальшим пероральним застосуванням преднізолону (20 мг/добу, зниження до ≤ 5 мг/добу протягом 3 місяців) (2b/C; 9,28 (0,96)) рекомендується як початкове лікування через найкраще співвідношення ефективності/токсичності.

4.8. Альтернативні варіанти нефриту класу V включають внутрішньовенне введення ЦФ (2b/B; 9,28 (0,92)) або ІКН (особливо ТАК) при монотерапії (2b/B) або в поєднанні з ММФ/МК, особливо в пацієнтів з протеїнурією нефротичного діапазону (1b/B).

4.9. ГХ слід одночасно додавати (2a/B; 9,28 (1,40)) у дозі, що не перевищує 5 мг/кг/добу, з урахуванням ШКФ (3b/C).

Подальше лікування

4.10. Якщо досягнуто покращення після початкового лікування, рекомендується подальша імуносупресія ММФ/МК (доза: 1–2 г/добу), особливо якщо вона була використана як початкове лікування (1a/A 9,80 (0,49)), або AZA (2 мг/кг на добу) — бажано, якщо передбачається вагітність, у поєднанні з преднізолоном у низькій дозі (2,5–5 мг/добу), коли це потрібно для контролю активності захворювання (1a/A).

4.11. Поступове припинення лікування (спочатку глюкокортикоїди, потім імуносупресивні препарати) можна спробувати здійснити щонайменше від 3 до 5 років терапії при повній клінічній відповіді. ГХ слід продовжувати довгостроково (2b/C; 9,40 (0,75)).

4.12. Продовження, перехід на ІКН або додавання їх (особливо ТАК) можна розглядати при чистому нефриті класу V при найменшій ефективній дозі й після врахування ризиків нефротоксичності (2b/B; 9,28 (1,15)).

Резистентне/рефрактерне захворювання

4.13. У разі недосягнення цілей лікування рекомендується ретельна оцінка можливих причин, включно з оцінкою прихильності до лікування й моніторингом терапевтичних препаратів (5/D; 9,84 (0,46)).

4.14. При активному резистентному/рефрактерному захворюванні лікування може бути переведене на один з альтернативних початкових методів терапії, згаданих вище (2b/B-C 9,64 (0,62)), або РМ (1000 мг у дні 0 і 14) (2b/C).

5. Додаткове лікування

5.1. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори ангіотензинових рецепторів рекомендуються всім пацієнтам із СБК > 500 мг/г або артеріальною гіпертензією (5/D; 9,84 (0,37)).

5.2. Статини рекомендуються на основі оцінки рівня ліпідів і 10-річного ризику серцево-судинних захворювань з використанням систематичної оцінки коронарного ризику або інших затверджених інструментів (5/D; 9,52 (0,75)).

500–2500 mg, depending on disease severity) is recommended, followed by oral prednisone (0.3–0.5 mg/kg/day) for up to 4 weeks, tapered to ≤ 7.5 mg/day by 3 to 6 months (2b/C; 9.48 (0.90)).

4.7. In pure class V nephritis, MMF (target dose 2 to 3 g/day; or MPA at equivalent dose) (2a/B), in combination with pulse intravenous methylprednisolone (total dose 500–2500 mg, depending on disease severity) followed by oral prednisone (20 mg/day, tapered to ≤ 5 mg/day by 3 months) (2b/C; 9.28 (0.96)) is recommended as initial treatment due to best efficacy/toxicity ratio.

4.8. Alternative options for class V nephritis include intravenous CY (2b/B; 9.28 (0.92)), or CNIs (especially TAC) in monotherapy 2b/B or in combination with MMF/MPA, particularly in patients with nephrotic-range proteinuria (1b/B).

4.9. HCQ should be coadministered (2a/B; 9.28 (1.40)), at a dose not to exceed 5 mg/kg/day and adjusted for the GFR (3b/C).

Subsequent treatment

4.10. If improvement after initial treatment is achieved, subsequent immunosuppression is recommended with either MMF/MPA (dose: 1 to 2 g/day) — especially if it was used as initial treatment (1a/A; 9.80 (0.49)) — or AZA (2 mg/kg/day) — preferred if pregnancy is contemplated — in combination with low-dose prednisone (2.5–5 mg/day) when needed to control disease activity (1a/A).

4.11. Gradual withdrawal of treatment (glucocorticoids first, then immunosuppressive drugs) can be attempted after at least 3 to 5 years therapy in complete clinical response. HCQ should be continued long-term (2b/C 9.40 (0.75)).

4.12. Continuation, switching to or addition of CNIs (especially TAC) can be considered in pure class V nephritis at the lowest effective dose and after considering nephrotoxicity risks (2b/B; 9.28 (1.15)).

Non-responding/refractory disease

4.13. In case of failure to achieve the treatment goals, thorough evaluation of the possible causes is recommended, including assessment of adherence to treatment and therapeutic drug monitoring (5/D; 9.84 (0.46)).

4.14. For active non-responding/refractory disease, treatment may be switched to one of the alternative initial therapies mentioned above, (2b/B-C; 9.64 (0.62)) or RTX (1000 mg on days 0 and 14) may be given (2b/C).

5. Adjunct treatment

5.1. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are recommended for all patients with UPCr > 500 mg/g or arterial hypertension (5/D; 9.84 (0.37)).

5.2. Statins are recommended on the basis of lipid levels and estimated 10-year cardiovascular disease risk using the Systematic Coronary Risk Evaluation or other validated tools (5/D; 9.52 (0.75)).

5.3. Захист кісток (доповнення кальцію/вітаміну D і/або антирезорбційні засоби) та імунізація неживими вакцинами можуть зменшити супутні захворювання й захворювання, пов'язані з лікуванням, і тому рекомендуються (5/D; 9,68 (0,61)).

5.4. У випадках, коли АФЛ (визначені як у міжнародному консенсусному твердженні щодо визначених критеріїв класифікації антифосфоліпідного синдрому) є позитивними, і на основі титру АФЛ після оцінки користі й ризику кровотечі може використовуватися ацетилсаліцилова кислота (80–100 мг/добу) (2a/C; 9,28 (1,25)).

5.5. Лікування антикоагулянтами слід розглянути у випадках нефротичного синдрому із сироватковим альбуміном < 20 г/л (5/D; 9,76 (0,43)).

5.6. Белімуаб може розглядатися як додаткове лікування для зменшення ускладнень від глюкокортикоїдних препаратів, контролю позаниркових проявів вовчакової активності й зниження ризику виникнення позаниркових рецидивів (2a/C; 8,48 (1,92)).

6. Моніторинг і прогноз ВН

6.1. Візити до лікаря слід проводити кожні 2–4 тижні протягом перших 2–4 місяців після встановлення діагнозу або рецидиву, а згодом — відповідно до відповіді на лікування. Моніторинг функції нирок, позаниркових проявів і супутніх захворювань проводиться протягом усього життя (5/D; 9,40 (0,69)).

6.2. Під час кожного візиту слід оцінювати масу тіла, артеріальний тиск (включно з неофісним вимірюванням), рШКФ, альбумін сироватки, протеїнурію (СК або добову протеїнурію), кількість еритроцитів або осад і повний аналіз крові, коли нефрит активний і рідше — якщо стабільний (2b/B; 9,64 (0,69)). Рівень С3/С4 у сироватці крові й антитіла до двоспиральної ДНК контролюються періодично (2b/C).

6.3. Повторну біопсію нирки слід враховувати в окремих випадках, таких як погіршення змінних показників нирок, нереагування на імуносупресивне або біологічне лікування (як визначено вище); або при рецидиві, щоб продемонструвати можливий перехід гістологічного класу або зміну показників хронічності й активності; надавати прогностичну інформацію і виявити інші патології (2b/B; 9,84 (0,37)).

7. Лікування термінальної ХНН при ВН

7.1. Усі методи нирково-замісної терапії можуть застосовуватися в пацієнтів із СКВ (2b/B 9,96 (0,20)).

7.2. Імуносупресія при тХНН на діалізі визначається позанирковими проявами (2b/C 9,76 (0,59)).

7.3. Трансплантація може бути кращою опцією порівняно з іншими варіантами НЗТ, її слід розглядати, коли позанирковий вовчак є клінічно (а в ідеалі — серологічно) неактивним протягом принаймні 6 місяців; результати кращі при живій донорській і плановій трансплантації (2b/C; 9,84 (0,37)).

7.4. АФЛ слід оцінювати під час підготовки до трансплантації, оскільки вони пов'язані з підвищеним ризиком виникнення судинних подій у пересаженій нирці (2b/C; 9,48 (1,10)).

5.3. Bone protection (calcium/vitamin D supplementation and/or antiresorptive agents) and immunizations with non-live vaccines may reduce treatment-related and disease-related comorbidities and are recommended (5/D; 9.68 (0.61)).

5.4. If aPL (defined as in the international consensus statement for definite antiphospholipid syndrome classification criteria) are positive, and based on aPL profile, acetyl-salicylic acid (80–100 mg/day) may be used after balancing benefits and bleeding risk (2a/C; 9.28 (1.25)).

5.5. Anticoagulant treatment should be considered in cases of nephrotic syndrome with serum albumin < 20 g/L (5/D; 9.76 (0.43)).

5.6. Belimumab may be considered as add-on treatment, to facilitate glucocorticoid sparing, control extra-renal lupus activity and decrease the risk for extra-renal flares (2a/C 8.48 (1.92)).

6. Monitoring and prognosis of LN

6.1. Visits should be scheduled every 2–4 weeks during the first 2–4 months after diagnosis or flare, and subsequently, according to response to treatment. Monitoring for renal, extra-renal disease activity and comorbidities is lifelong (5/D; 9.40 (0.69)).

6.2. At each visit, body weight, blood pressure (including out-of-office measures), estimated GFR, serum albumin, proteinuria (UPCR or 24 hours urine collection), urine red cell count or sediment and complete blood cell count should be evaluated when nephritis is active and less frequently if stable (2b/B; 9.64 (0.69)). Serum C3/C4 and anti-dsDNA antibody levels are monitored periodically (2b/C).

6.3. Repeat kidney biopsy should be considered in selected cases, such as worsening of kidney variables, non-responsiveness to immunosuppressive or biologic treatment (as defined above); or at relapse, to demonstrate possible histologic class transition or change in chronicity and activity indices; to provide prognostic information; and detect other pathologies (2b/B; 9.84 (0.37)).

7. Management of ESKD in LN

7.1. All methods of kidney replacement treatment can be used in patients with SLE (2b/B 9.96 (0.20)).

7.2. Immunosuppression in ESKD on dialysis should be guided by extra-renal manifestations (2b/C; 9.76 (0.59)).

7.3. Transplantation may be preferred over other kidney replacement options and should be considered when extra-renal lupus is clinically (and ideally, serologically) inactive for at least 6 months; outcomes are better with living donor and pre-emptive transplantation (2b/C; 9.84 (0.37)).

7.4. aPLs should be measured during transplant preparation, because they are associated with an increased risk of vascular events in the transplanted kidney (2b/C; 9.48 (1.10)).

8. Антифосфоліпідний синдром і ВН

8.1. У пацієнтів із нефропатією, асоційованою із антифосфоліпідним синдромом, додатково до ГХ (2b/C; 9,68 (0,55)) може розглядатися антитромбоцитарне/антикоагулянтне лікування.

9. ВН і вагітність

9.1. Вагітність може бути запланована в стабільних пацієнтів із неактивним ВН (1b/A; 9,56 (0,80)). Оптимально СБК повинне бути нижче від 500 мг/г протягом попередніх 6 місяців із ШКФ > 50 мл/хв (2b/C).

9.2. Сумісні препарати, такі як ГХ (1b/B 9,76 (0,51)), преднізон, AZA і/або ІКН (особливо ТАК) (3b/C), слід продовжувати для всіх у безпечних дозах протягом вагітності й лактації.

9.3. ММФ/МК слід відмінити щонайменше за 3–6 місяців до плану зачаття, щоб гарантувати, що альтернативний імуносупресивний агент не призведе до рецидиву (5/D; 9,29 (0,93)).

9.4. Під час вагітності рекомендується ацетилсаліцилова кислота для зменшення ризику прееклампсії (2b/C; 9,64 (0,62)).

9.5. Пацієнтів слід оцінювати щонайменше кожні 4 тижні, бажано мультидисциплінарною групою, включно з акушером, який має досвід роботи з хворобою (5/D; 9,56 (0,80)).

9.6. Рецидиви ВН під час вагітності можна лікувати прийнятними препаратами, зазначеними вище, і пульсами внутрішньовенного МП залежно від ступеня вираженості спалаху (3b/C; 9,56 (1,39)).

10. Ведення педіатричних пацієнтів

10.1. ВН у дітей частіше спостерігається в дебюті й характеризується більш тяжкими проявами; діагностика, ведення й моніторинг аналогічні таким у дорослих (3b/C; 9,68 (0,68)).

10.2. Узгоджена програма переходу до дорослої служби є важливою для забезпечення дотримання терапії та оптимізації довгострокових результатів (5/D; 9,84 (0,37)).

Примітки: АФЛ — антифосфоліпідні антитіла; AZA — азатиоприн; ІКН — інгібітор кальциневрину; ЦФ — циклофосфамід; тХНН — кінцева стадія ниркової хвороби; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ГХ — гідроксихлорохін; ISN/RPS — Міжнародне товариство нефрології/Товариство ниркової патології; ВН — вовчаковий нефрит; ММФ — мофетил мікофенолату; МК — мікофенолова кислота; РМ — ритуксимаб; СЧВ — системний червоний вовчак; ТАК — такролімус; СБК — співвідношення білка сечі й креатину в сечі. ■

8. Antiphospholipid syndrome and LN

8.1. In patients with antiphospholipid syndrome-associated nephropathy, antiplatelet/anticoagulant treatment can be considered, in addition to HCQ (2b/C; 9.68 (0.55)).

9. LN and pregnancy

9.1. Pregnancy may be planned in stable patients with inactive LN (1b/A; 9.56 (0.80)). Optimally, UPCR should be below 500 mg/g for the preceding 6 months, with GFR > 50 mL/min (2b/C).

9.2. Compatible medications such as HCQ (1b/B; 9.76 (0.51)), prednisone, AZA and/or CNIs (especially TAC) (3b/C) for all should be continued at safe dosages throughout pregnancy and lactation.

9.3. MMF/MPA should be withdrawn at least 3–6 months before conception is planned, to ensure that an alternative immunosuppressive agent does not lead to a relapse (5/D; 9.29 (0.93)).

9.4. During pregnancy, acetylsalicylic acid is recommended to reduce the risk of pre-eclampsia (2b/C; 9.64 (0.62)).

9.5. Patients should be assessed at least every 4 weeks, preferably by a multidisciplinary team including an obstetrician with expertise in the disease (5/D; 9.56 (0.80)).

9.6. Flares of LN during pregnancy can be treated with acceptable medications stated above and pulses of intravenous MPA, depending on flare severity (3b/C; 9.56 (1.39)).

10. Management of paediatric patients

10.1. LN in children is more common at presentation and more severe with increased damage accrual; the diagnosis, management and monitoring are similar to that of adults (3b/C; 9.68 (0.68)).

10.2. A coordinated transition programme to adult specialists is essential to ensure adherence to therapy and optimisation of long-term outcomes (5/D; 9.84 (0.37)).

aPL, antiphospholipid antibodies; AZA, azathioprine; CNI, calcineurin inhibitor; CY, cyclophosphamide; ESKD, end-stage kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; GoR, grading of recommendation; HCQ, hydroxychloroquine; ISN/RPS, International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; LN, lupus nephritis; LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; MMF, mycophenolate mofetil; MPA, mycophenolic acid; RTX, rituximab; SLE, systemic lupus erythematosus; TAC, tacrolimus; UPCR, urine protein — creatine ratio. ■

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

Цефіікс

Стандарт лікування інфекцій сечовидільної системи



Для дітей



Для дорослих



Старт згідно з протоколом!

- Широке клінічне випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III–IV генерації².

1. НА Коровина, ЗБ. Мумладзе, ИН. Захарова, ЕМ. Овсянникова, ВИ. Свицицкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
2. ЛС. Странный, СН. Козлов. Современная антимикробная химиотерапия //Руководство для врачей/

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

Склад: діюча речовина: цефіксим, 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містить цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма. Капсули; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріальної етіології) у випадку віомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або у разі ризику неефективності лікування; інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту); інфекції сечовидільних шляхів (у тому числі цистит, цистостерит, неускладнені пієлонефрит). Клінічно ефективний при ліуванні інфекцій, спричинених найчастішими патогенними мікроорганізмами, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (бета-лактамазолостійний та негативні), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (бета-лактамазолостійний та негативний) та *Enterobacter species*. Має високий ступінь стійкості у присутності бета-лактамаз. Більшість штамів ентерококів (*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*) та *Staphylococcus* (зокрема, коагулазоутворюючий коагулазо-негативний та метицилін-стійкий штами) стійкі до цефіксиму. Крім того, більшість штамів *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* та *Clostridia* стійкі до цефіксиму. Протипоказання. Підтверджена гіперчутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів або до інших компонентів препарату, підвищена чутливість до пеніцилінів, порфірія. Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Зазначай курс лікування становить 7 днів, у разі необхідності – 14 днів. При інфекції, спричиненій *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. При ліуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Дорослі та діти віком від 12 років з масою тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Для ліування неускладнених уретральних або цервікальних гонорейних інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок та скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»). Дозування при нирковій недостатності: цефіксим слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. Доза коригується з урахуванням кліренсу креатиніну (КК). Якщо КК більший або 60 мл/хв, призначати стандартну дозу, якщо КК 21–60 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, – 75 % від стандартної дози з збереженими інтервалами між застосуванням, якщо КК менше 20 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, призначати 1/2 стандартної дози з збереженими інтервалами між застосуванням. Ні гемодіалізі, на перитонеальному діалізі не видаляють значущої кількості цефіксиму з організму. Передозування. Симптоми: посилення проявів побічних реакцій, таких як: запаморочення, нудота, блювання, діарея. Лікування: промивання шлунка, застосування антилістамінних засобів і глюкокортикоїдів, оксигенотерапія. Гемодіалізі або перитонеальному діалізі лише незначною мірою сприяють виведенню цефіксиму з організму. Тяжкі симптоми: запаморочення, дисфорія, гіперчутливість. З боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху. З боку дихальної системи: диспное. З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі та синці без видимих причин), тромбоз/флебіт, подовження тромбінового та протромбінового часу, артралгія/миалгія. З боку травного тракту: спазми у шлунку та кишечнику, біль у животі, діарея¹, нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, у подальшому випадках – стоматит, глосит. З боку обміну речовин: харчування, акросія. З боку галактобілярної системи: гепатит, холестаза, транзіторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, гіпербілірубінемія, холестаза/качка жовтяниця, ітеричність склер, ітеричність шкіри. З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, включаючи інтерстиціальний нефрит у якості основного патологічного стану, гематурія. З боку імунної системи та з боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, включаючи висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, анафілактичні реакції; реакції, подібні до сироваткової хвороби, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS); набряк обличчя, переміш шкіри, кров'яні ячма, мультиформна еритема або синдром Стивенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, макулопапулезні та везикулопузирні висипання, грибовий дерматит, зупинення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз. Інфекції та інвазії: вагінальний кандидоз (вагінальний свербіж або виділення). Випадки діареї після застосування цефіксиму можуть бути пов'язані із *Clostridium difficile*. Дані лабораторних показників: більшість лабораторних показників змін транситорні та не мають клінічного значення. Можливі підвищення сечовинової крові, підвищення сироваткової креатиніну, лифноцитозивні результати тесту Кумбса, також можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітритпроуду, але не з нітритрозидом. Пріємом цефіксиму може призводити до хімолюмінесцентних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових проб. Загальні розлади: підвищене потовиділення, підвищена стомлюваність, слабкість, запалення слизових оболонок.¹ Діарея зазвичай пов'язана із застосуванням препарату у вищих дозах. Позивлятися про випадки діареї, від помірно до тяжкої, у такому випадку припинити терапію з виправданням. При виникненні тяжкої діареї застосування цефіксиму слід припинити.
P.Л.: UA41510201, UA41510101

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

 **MEGACOM**
Сприяємо здоров'ю

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році», затвердженого НАМН та МОЗ України.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки:



Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Організатори:



Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



**16–18 вересня
2020 року**



**Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б,
ст. метро «Шулявська»**

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

**ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

КРАЇН



25

40



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



8 000

80



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

+IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

16–18 вересня 2020 року

ACCO International Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

16–18 вересня 2020 року відбудеться довгоочікувана подія у сфері охорони здоров'я України — XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації».

Відтепер зустрічаємося у виставковому центрі ACCO International,
м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна

Форум — визнаний діловий майданчик, який щороку є місцем зустрічі керівників закладів охорони здоров'я всіх форм власності, директорів і їх заступників, вчених і лікарів різних спеціальностей, розробників нових технологій і IT-програм, виробників і постачальників обладнання, інструментарію, товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції для медичних закладів.

Насичена наукова програма та спеціалізовані виставки Форуму — це можливість обмінятися досвідом і підвищити кваліфікацію; почути про новинки й побачити їх на власні очі, протестувати й ознайомитися з особливостями їх практичного застосування в роботі.

За 10 років Форум відвідало понад **100 000 фахівців** з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад **700 конференцій**, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися понад **5000 авторитетних спікерів**.

Організують Міжнародний медичний форум Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, ТОВ «Експофорум». **Співорганізатор:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Захід проводиться за **підтримки** Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися медичні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер Форуму — Український медичний клуб.

Партнери-учасники: Amed, Heaco, ISTL, Philips, Protech Solution Ukraine, RH, «Амбулаторія.com», «Віола Медтехніка», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «ХЛР» та інші.

Експозиційна частина Форуму буде представлена провідними компаніями ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя. За 10 років у Форумі взяли участь понад 2400 експонентів.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO

Буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній, а саме:

- медична техніка, лікувальне й діагностичне обладнання;
- обладнання, технології і витратні матеріали для радіології та ультразвукової діагностики;
- обладнання та технології для медичної і фізичної реабілітації;
- медичні меблі, інжинірингові та комплексні рішення, технології чистих приміщень для медичних закладів;
- клінінг, стерилізація і дезінфекція;
- спецодяг і засоби індивідуального захисту;
- витратні матеріали, медичні вироби одноразового використання;
- інформаційні й телекомунікаційні технології для медичних закладів.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO

На цьому майданчику презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримають можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Форум на три дні перетвориться на захід, де відбудуватиметься все найцікавіше, що стосується медицини. Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, проводяться експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

IX Міжнародний медичний конгрес: актуальні питання сьогодення

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики й лікування, що найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці.

Конгрес — це міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, навчання, де використовуються різні формати: симпозиуми, конференції, круглі столи, семінари, майстер-класи.

Організатори, співорганізатори та партнери Конгресу: медичні установи МОЗ України, науково-дослідні інститути НАМН України, кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика, авторитетні асоціації та об'єднання, медичні установи Міністерства оборони України, вищі медичні навчальні заклади, установи післядипломної освіти та багато інших.

Тематичні напрями Конгресу:

- організація і управління охороною здоров'я;
- приватна медицина;
- радіологія: ультразвукова діагностика, конвенціональна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека;
- загальна практика — сімейна медицина;
- терапія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія;
- медицина невідкладних станів і медицина катастроф;
- військова медицина;
- хірургія, нейрохірургія, кардіохірургія;
- травматологія та ортопедія;

Зареєструйтеся на сайті — отримайте безкоштовне запрошення на заходи Форуму!

<http://medforum.in.ua/zakazat-priglasitelnyj/>

Зустрічаємося 16–18 вересня 2020 року у виставковому центрі ACCO International, м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна.

З питань участі у виставках:

Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98

E-mail: med@lmt.kiev.ua; pharm@lmt.kiev.ua

- фізична терапія та медична реабілітація;
- медичні інформаційні системи і технології;
- функціональна діагностика;
- онкологія;
- акушерство і гінекологія, репродуктологія;
- сестринська справа;
- організація і управління фармацією.

MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм

Традиційно під час Форуму працюватимуть освітні школи та майстер-класи, які передбачають тестування обладнання й консультації з перших вуст, а саме:

- школа керівника закладу охорони здоров'я;
- Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики;
- терапевтична школа;
- школа екстреної медичної допомоги;
- школа реабілітаційної терапії;
- школа медсестринства.

Конгрес внесено до «Ресстру з'їздів, конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2020 році», затвердженого НАМН і МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Паралельно з Форумом відбуватимуться:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я». На цьому майданчику зустрінуться представники органів влади, керівники державних і приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники й представники бізнесу, міжнародні експерти. Вони обговорюватимуть новації, обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. Буде гаряче, цікаво й конструктивно.

IX Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo — виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі й дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінюватися досвідом, підвищувати кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції різних країн, провідні клініки, медичні й реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти.

З питань участі у Конгресі:

Тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-19

E-mail: marketing@medforum.in.ua; info@lmt.kiev.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■

УДК 615.21-616.61

DOI: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203413

Иванов Д.Д.¹, Федоренко Е.Г.², Дядык Е.А.¹¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина²Клиника «Медицинская практика проф. Д. Иванова», г. Киев, Украина

Случай вторичного АА-амилоидоза при болезни Бехтерева: успешная 3-летняя терапия адалимумабом

Резюме. Описано клиническое наблюдение пациента, страдающего более 20 лет ревматологическим процессом, который идентифицирован как болезнь Бехтерева в последние 5 лет. Прогрессирование анкилозирующего спондилита осложнилось развитием нефротического синдрома и прогрессирующим снижением функции почек до уровня хронической болезни почек 4-й стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) — 19,8 мл/мин), анемии и кахексии. Биопсия десны не выявила амилоида, биопсия почки подтвердила наличие АА-амилоидоза. Была начата терапия адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в неделю, через 2 месяца — 1 раз в 2 недели. Одновременно пациент получал оломесартан, симптоматическую терапию. Трехлетнее введение адалимумаба привело к стойкому контролю активности анкилозирующего спондилита и постепенному восстановлению функции почек до рСКФ 62 мл/мин. На фоне лечения у пациента родились дети. Приведена детальная характеристика нефробиоптата. Лечение адалимумабом и оломесартаном продолжается.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева); адалимумаб; вторичный амилоидоз; АА-амилоидоз; хроническая болезнь почек

Долгое время амилоидоз рассматривали как одно заболевание, характеризующееся метаболическим дефектом. На сегодняшний день под амилоидозом понимают группу заболеваний, для которых типично отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида, который отличается от других фибриллярных протеидов тканевой способностью к двойному лучепреломлению в поляризованном свете из-за кросс- β -складчатой конформации.

Современная классификация амилоидоза выделяет около 30 его клинических форм, наиболее распространенные из которых — системные и локальные. Белки — предшественники амилоида — существенно различаются по своим физиологическим функциям, их синтез регулируется разными факторами. Так, формирование AL-типа амилоидоза является результатом плазмноклеточной дискразии с продукцией амилоидогенных легких цепей иммуноглобулинов патологическим клоном

плазмочитов в костном мозге. При АА-типе депозиция амилоида обусловлена высокой продукцией амилоидогенных белков острой фазы воспаления SAA, что имеет место при ревматоидном артрите, остеомиелите, туберкулезе, опухолях, периодической болезни [1].

В зависимости от этиологии и особенностей течения выделяют генетически обусловленный и приобретенный амилоидоз. Наиболее распространенными типами системного заболевания являются амилоидоз с легкими цепями (AL), за счет воспаления (AA), диализный амилоидоз (AB2M), наследственный и амилоидоз пожилого возраста (ATTR), а также при миеломной болезни и APUD-амилоидоз.

Поражение почек при амилоидозе — один из наиболее неблагоприятных факторов течения заболевания. Установлено, что амилоид откладывается в клубочках почек вначале в мезангии, затем вдоль базальной мембраны. При вовлечении почек не наблю-

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

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

Для корреспонденции: Иванов Дмитрий Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

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: ivanovdd@i.kiev.ua

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

дается полного параллелизма между клиническими проявлениями и массивностью отложения амилоида в клубочках. Уровень потери белка с мочой зависит не столько от величины отложений амилоида, сколько от деструкции ножек и самих клеток подоцитов. Если отложение амилоида в клубочках является причиной протеинурии, то вовлечение интерстиция приводит к раннему снижению функции почек.

Суточная потеря белка при АА-амилоидозе более выражена, чем при других типах амилоидоза. По данным В.Р. Hazenberg и М.Н. Rijswijk, наличие белка в моче наблюдается в 70 % случаев АА-амилоидоза, в то время как снижение функции почек встречается с частотой 18 %. Клинической особенностью амилоидной нефропатии является сохраняющийся нефротический синдром (НС) при развитии почечной недостаточности, а также последовательный переход стадии умеренной протеинурии в НС и почечную недостаточность. НС при амилоидозе протекает со всеми классическими проявлениями: массивная протеинурия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отеки. Отеки развиваются довольно рано и приобретают стойкий характер.

Разработка иммунобиологических лекарственных препаратов произвела революцию в терапевтическом подходе при хронических ревматических заболеваниях, особенно у пациентов, устойчивых к стандартному лечению (табл. 1). Использование этих препаратов действительно позволило улучшить прогноз при таких ревматических заболеваниях, как ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит (АС), системная красная волчанка, и получить клиническую ремиссию.

Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее течение заболевания и эффективность лечения антагонистом фактора некроза опухоли альфа адалимумабом [2] у пациента с вторичным амилоидозом АА на фоне активного анкилозирующего спондилита.

Пациент Ф., 40 лет, обратился в медицинскую практику профессора Д. Иванова 20.03.2017 г. с жалобами на боли в спине, прогрессирующую общую слабость и утомляемость, трудности при ходьбе, выраженные отеки нижних конечностей, ноющие боли в спине.

Анамнез болезни. Считает себя больным с 2000 года, когда появились боли и ограничения движений суставов нижних конечностей, скованность в пояс-

ничной области. Лечился по месту жительства у ревматолога и ортопеда. Пациенту были рекомендованы рентгенография коленных и тазобедренных суставов, магнитно-резонансная томография грудного и поясничного отделов позвоночника. В общем анализе крови (ОАК) — анемия, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 40 мм/ч. Общий анализ мочи (ОАМ) — без особенностей. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок (СРБ) — ++, ревматоидный фактор (РФ) — отрицательный, HBs-Ag — отрицательный; иммуноглобулины класса G к неденатурированной ДНК отрицательные; иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови выявило абсолютное и относительное снижение В-лимфоцитов, относительное повышение натуральных киллеров. Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника патологии не выявила, рентгенография костей таза — крестцово-подвздошное сочленение справа четко не прослеживается, слева крестцово-подвздошное сочленение видно прерывисто, представляется суженным. Ультразвуковое исследование внутренних органов — гепатомегалия. Консультирован ревматологом, был поставлен диагноз «анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), хроническое течение, активность II ст., ФН II–III, односторонний сакроилеит I–II ст.». Согласно рекомендациям ревматолога, получал базисную терапию в виде метотрексата 7,5 мг в неделю с фолиевой кислотой 2 мг/сут, небольшую дозу глюкокортикоидов. В 2003 году после консультации в ревматологическом отделении г. Киева в связи с прогрессированием жалоб и рентгенологической картины был назначен колхицин в дозе 1 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев с положительной динамикой. Последующие 14 лет несистемно получал лечение у ревматолога.

Состояние пациента резко ухудшилось в феврале 2017 года, когда появились отеки нижних конечностей и белок в моче. Консультирован в НИИ нефрологии, где заподозрено развитие вторичной нефропатии (АА-амилоидоз?) на фоне болезни Бехтерева. Биопсия десны не подтвердила диагноз амилоидоза. Однако состояние пациента продолжало ухудшаться. Обращало на себя внимание значительное похудение, гипотензия 80/50 мм рт.ст., диарея, нередко с прожилками крови. Помимо периферических отеков, асцита обнаружена жидкость в перикарде, плевральной полости с обеих

Таблица 1. Терапевтические антиревматические иммунобиологические препараты

Группы препаратов	Названия препаратов
Антагонисты фактора некроза опухоли альфа	Инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб
Анти-В-клеточная терапия	Ритуксимаб, белимумаб, офатумумаб, окрелизумаб, табамумаб, атацицепт
Ингибитор Т-клеточной стимуляции	Абатацепт
Антагонисты интерлейкина-1	Анакинра, канакинумаб
Антагонисты интерлейкина-6	Тоцилизумаб
Антагонисты интерлейкина-17А	Секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб

сторон. Лабораторные данные: в ОАК — анемия 2-й степени, СОЭ — 76 мм/ч. ОАМ: протеинурия — 3,3 г/л. Биохимический анализ крови: гипопроteinемия — общий белок — 40 г/л, СРБ — ++, РФ — отрицательный, креатинин — 125 ммоль/л, мочевина — 9 ммоль/л. Была проведена биопсия почки, гистологическое исследование подтвердило диагноз вторичного амилоидоза.

Учитывая мнения ревматологов и данные нефробиопсии, заключительный диагноз сформулирован следующим образом.

Основной: анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), хроническое течение, активность III ст., ФН III, двусторонний сакроилеит (Rg III–IV ст.).

Осложнение: вторичный системный амилоидоз — поражение почек (нефротический синдром, анасарка: периферические отеки, асцит, гидроторакс). Кахексия. Вторичная анемия.

Пациенту была назначена посиндромная терапия.

Обратился в «Медицинскую практику проф. Д. Иванова» в связи с поиском активного лечения по установленному диагнозу.

Повторный анализ нефробиоптата был проведен проф. Дядык Е.А.

Заключение нефробиопсии

Описание биопсии: в препарате в биоптатах до 16 клубочков, 5 склерозированы полностью, в 4 клубочках очаговое отложение бесструктурного розового (окраска гематоксилином и эозином) материала в клубочках в зонах мезангиума, распространяется на часть капиллярных петель, в клубочках очаговая слабо выраженная пролиферация мезангиальных клеток, фокально-сегментарное неравномерно выраженное утолщение части периферических капиллярных петель (рис. 1), в 3 клубочках фиброзно-клеточные полулу-

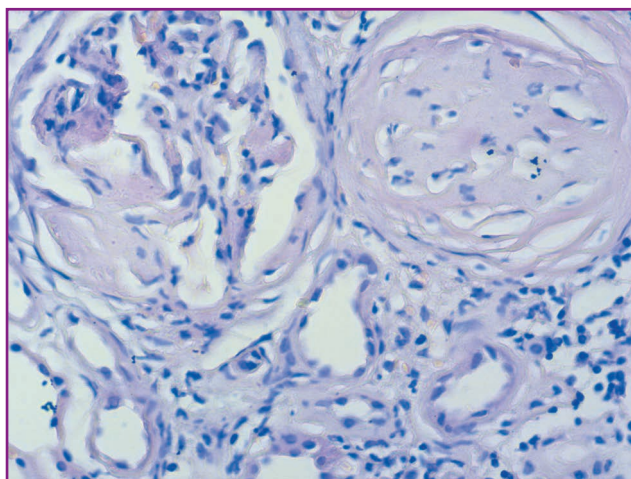


Рисунок 1. Пациентка Ф. Очаговое отложение бесструктурных розовых масс в клубочках в зонах мезангиума, распространяется на часть капиллярных петель, полностью склерозированный клубочек. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 400

ния, занимающие до 1/3 периметра, очаговые точечные сращения периферических капиллярных петель с капсулой Боумена, очаговое неравномерно выраженное, в части клубочков резко выраженное утолщение и расщепление базальной мембраны капсулы Боумена.

В канальцах дегенеративные изменения (зернистая, очагово гиалиново-капельная и вакуольная дистрофии), некроз групп клеток, крупные очаги атрофии с утолщением и расщеплением тубулярной базальной мембраны. Четь канальцев резко кистозно расширена, в них уплощенный атрофированный эпителий. В просвете части канальцев белковые массы, гиалиновые цилиндры. В строме очаги интерстициального фиброза, очаговые разного размера лимфогистиоцитарные инфильтраты (рис. 2). В сосудах мелкого калибра резко выраженное утолщение стенки за счет отложения бесструктурных розовых масс, в сосудах среднего калибра — неравномерно выраженное утолщение стенки и сужение просвета за счет эластофиброза и склероза, очагово отмечается дисмукоидоз (рис. 2).

Окраска конго красным — частично в склерозированных клубочках, в зонах очагового склероза клубочков, в части утолщенных капиллярных петель, очагово в утолщенной базальной мембране капсулы Боумена, в строме, в стенках сосудов разного калибра определяется отложение амилоида (кирпично-красные массы) (рис. 3).

Иммуноморфологическое исследование

IgA: в клубочках фокально-сегментарные гранулярные депозиты вдоль части капиллярных петель от + до ++, в мезангиуме до +, в зонах отложения амилоида депозитов нет, очаговые депозиты в строме, в перитубулярных капиллярах, в клеточных инфильтратах до ++.

IgG: в клубочках фокально-сегментарные гранулярные депозиты вдоль части капиллярных петель до

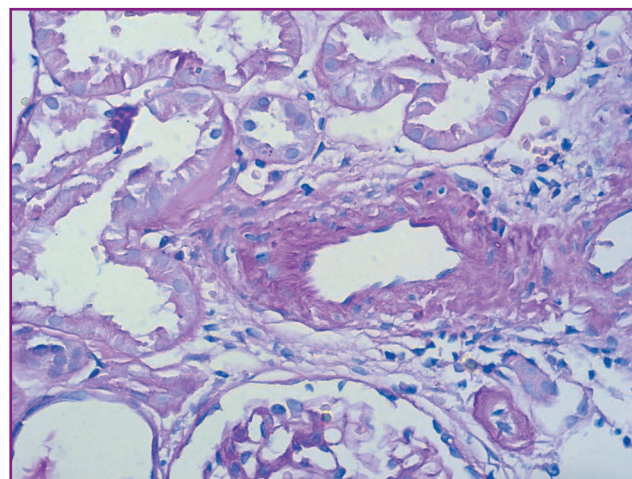


Рисунок 2. Пациентка Ф. Дегенеративные изменения и атрофия в эпителии канальцев, очаговый интерстициальный фиброз, неравномерно выраженное утолщение стенки, сужение просвета сосуда за счет эластофиброза и склероза. PAS-реакция, увеличение × 400

+, в зонах отложения амилоида депозитов нет, очаговые депозиты в строме между канальцами, в перитубулярных капиллярах, в зонах клеточных инфильтратов до ++, в эпителии части канальцев депозиты в виде зернистости до +.

IgM: в клубочках фокально-сегментарные гранулярные депозиты вдоль части капиллярных петель от + до ++, в мезангиуме до +, в зонах отложения амилоида депозитов нет, очаговые депозиты в строме между канальцами, в перитубулярных капиллярах, в клеточных инфильтратах до +++.

S3: в клубочках фокально-сегментарные гранулярные депозиты вдоль части капиллярных петель от + до ++, в мезангиуме до +, в зонах отложения амилоида депозитов нет, очаговые депозиты в строме между канальцами, в перитубулярных капиллярах, в клеточных инфильтратах до ++, в эпителии части канальцев в виде зернистости депозитов от + до ++, у части сосудов среднего калибра очаговый депозит в стенке.

CD20: от умеренного до большого количества В-лимфоцитов в клеточных инфильтратах разной локализации.

CD68: в клубочках — единичные макрофаги, много макрофагов в клеточных инфильтратах разной локализации.

AA-амилоид: выраженная позитивная окраска во всех клубочках в зонах отложения амилоида, в утолщенных капиллярных петлях, в мезангиальной зоне, в базальной мембране части канальцев, очагово в строме, в стенках сосудов (рис. 4).

К-легкие цепи иммуноглобулина — в клубочках в очагах отложения амилоида окраски нет или следовая, в эпителии части канальцев депозитов в виде зернистости до ++, в клеточных инфильтратах очаговые депозиты до ++, в сосудах нет окраски.

Λ-легкие цепи иммуноглобулинов — в клубочках в зонах отложения амилоида окраски нет, в эпителии

канальцев депозитов в виде зернистости до ++, в эпителии части канальцев депозитов в виде зернистости до ++, в клеточных инфильтратах очаговые депозиты до ++ (рис. 5).

Заключение: данные патоморфологического, гистохимического, иммуногистохимического исследований свидетельствуют в пользу AA-амилоидоза (вторичного) с выраженными тубулоинтерстициальными изменениями.

Диагноз пациента на момент обращения в клинику: «анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), хроническое течение, активность III ст., ФН III, двусторонний сакроилеит (Rg III–IV ст.). Нефротический синдром, хроническая болезнь почек (ХБП) 4-й стадии

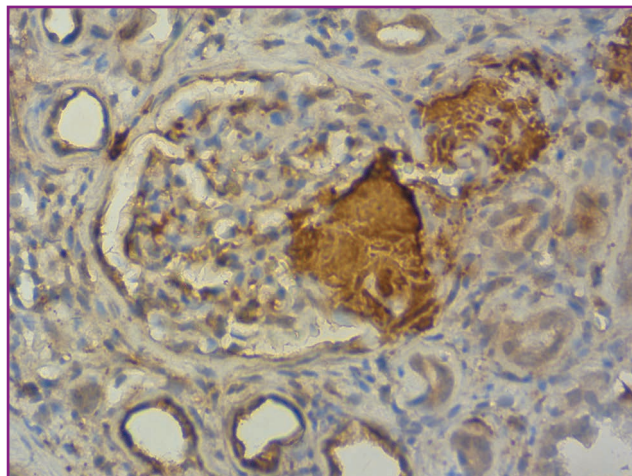


Рисунок 4. Пациентка Ф. Выраженная позитивная экспрессия в клубочке в зоне отложения амилоида, в утолщенных капиллярных петлях, в мезангиальной зоне, в базальной мембране части канальцев, очагово в строме. Иммуногистохимическое исследование с моноклональным антителом к AA-амилоиду, увеличение × 400

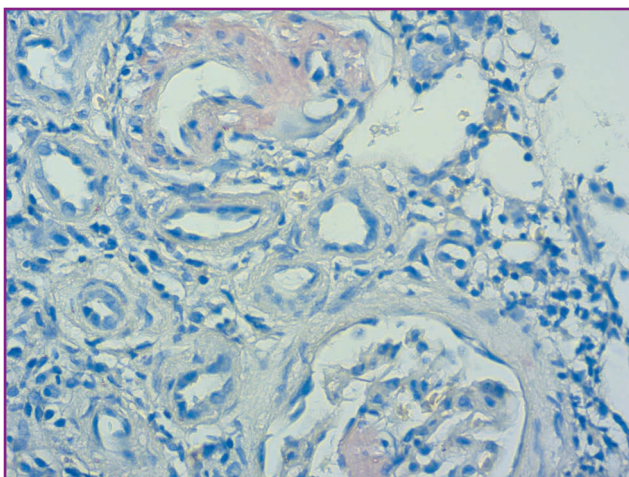


Рисунок 3. Пациентка Ф. В зонах очагового склероза клубочков, в части утолщенных капиллярных петель, очагово в утолщенной базальной мембране капсулы Боумена позитивная окраска на амилоид. Окраска конго красным, увеличение × 400

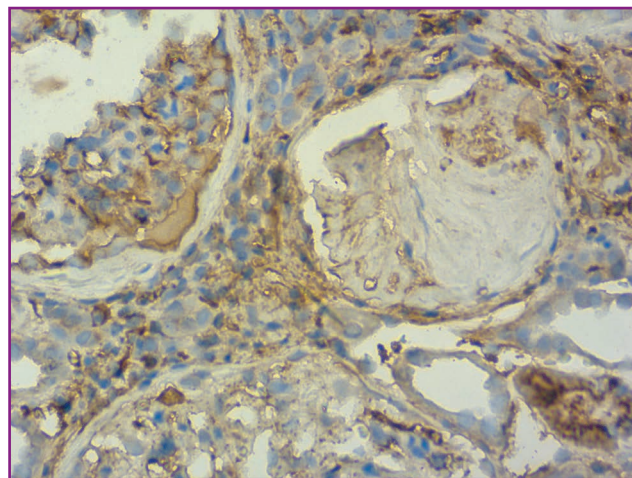


Рисунок 5. Пациентка Ф. Негативная экспрессия в зонах отложения амилоида. Иммуногистохимическое исследование с моноклональным антителом к AA-амилоиду, увеличение × 400

Таблиця 2

Дата	Креатинин	СКФ	СРБ	СОЭ	Альбумино-креатининове соотношение в разовой порции мочи	Гемоглобин, г/л	Мочевая кислота
05.2017	0,328	19,6	12	72	234	97,6	445
11.2017	0,264	25,5	8,5	35	118	112	326
04.2018	0,225	30,8	16	20	346	119	336
10.2018	0,229	30,1	5,4	12	124	128	256
03.2019	0,167	43,8	8,2	16	92	124	332
09.2019	0,128	60,4	6,65	9	56	110	338
12.2019	0,134	56,8	8,0	12	110	132	259
01.2020	0,128	59,6	5,6	8	67	126	251
03.2020	0,124	61,9	2,1	11	98	123	234

(рСКФ — 19,8 мл/мин), вторичный АА-амилоидоз почек, железодефицитная анемия 3-й ст. АГ 0–1-й ст.».

После получения информированного согласия пациенту была предложена иммунобиологическая терапия: адалимумаб 40 мг 1 раз в неделю первые 2 месяца, затем 40 мг 1 раз в 2 недели, кардосал 10 мг в сутки на ночь, плавикс 75 мг в сутки, либера 1 таблетка 3 раза в сутки, кетостерил 3 таблетки 3 раза в сутки, аденурик 40 мг 1 раз в сутки, альфа Д₃-Тева 0,5 мкг на ночь, мальтофер фол 1 таблетка 1 раз в сутки, аранесп 50 мкг 2 раза в месяц. После назначенного лечения в течение 6 месяцев показатели креатинина и мочевины у пациента стали постепенно улучшаться, рСКФ достигла 25,6 мл/мин, после чего были отменены кетостерил и либера. Было принято решение о продолжении терапии, которая к настоящему времени не прекращена. К концу третьего года лечения адалимумабом рСКФ достигла значения 60 мл/мин, полностью прошли болевые ощущения в спине, анемия сохраняется в пределах 110–120 г/л. Выполняет вышепредставленные назначения без изменений.

Адалимумаб не повлиял на генеративную функцию пациента, через 2 года после начала лечения у него родилась двойня.

Данный клинический случай с описанием длительного периода (трех лет) непрерывного лечения адалимумабом подтверждает стойкое улучшение показателей СОЭ, СРБ со снижением протеинурии и восстановлением функции почек. В целом отмечено улучшение, что сопровождалось нормализацией белка SAA, исчезновением нефротического синдрома и увеличением клиренса креатинина. Нормализация уровней SAA в сыворотке путем адекватного подавления основного заболевания определяет прогноз амилоидоза АА [1]. Использование адалимумаба при болезни Бехтерева является известной опцией. Однако восстановление функции почек при ХБП 4-й стадии на фоне лечения анкилозирующего спондилоартрита адалимумабом в литературе нами не обнаружено и представляется полезным.

Стабилизаторы образования фибрилл, ингибиторы протеасом и иммунотерапия показали многообещающие результаты в улучшении результатов у пациентов

с системным амилоидозом, и эти новые алгоритмы будут эффективно объединены с современными методами лечения, основанными на химиотерапевтических схемах [3].

В данном случае пациент страдает более 20 лет, в диагностическом поиске ревматологов звучали диагнозы ревматоидного артрита, псориазического артрита, исключали неспецифический язвенный колит. Возможности ранее назначаемых препаратов были ограничены, и результат его состояния к 2017 году был обусловлен как личной дисциплиной в выполнении назначений ревматологов, так и ограниченными возможностями терапии. Использование адалимумаба было скорее опцией отчаяния, хотя и имело под собой патогенетическую основу [3]. Фактически адалимумаб погасил активность основного заболевания, дав возможность компенсации почечной функции.

Таким образом, развитие АА-амилоидоза может быть приостановлено, а отложение амилоида, возможно, является контролируемым процессом за счет подавления активности основного ревматологического заболевания и компенсации со стороны почек при наличии у них такой возможности, спрогнозировать которую достаточно сложно.

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

Список литературы

1. Anne Floor Brunger, Hans L.A. Nienhuis, Johan Bijzet & Bouke P.C. Hazenberg. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid*. 2020. 27(1). 1-12. DOI: 10.1080/13506129.2019.1693359.
2. <https://en.wikipedia.org/wiki/Adalimumab>.
3. D'Aguzzo V., Ralli M., Artico M. et al. Systemic Amyloidosis: a Contemporary Overview. *Clinic Rev. Allerg. Immunol.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08759-4>.

Получено/Received 03.04.2020

Рецензировано/Revised 13.04.2020

Принято в печать/Accepted 30.04.2020 ■

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

Olena H. Fedorenko, nephrologist, Medical Practice of Prof. D. Ivanov, Kyiv, Ukraine

Olena O. Dyadik, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pathologic and topographic anatomy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Іванов Д.Д.¹, Федоренко О.Г.², Дядик О.О.¹

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

²Клініка «Медична практика проф. Д. Іванова», м. Київ, Україна

Випадок вторинного АА-амілоїдозу при хворобі Бехтерева: успішна 3-річна терапія адалімумабом

Резюме. Описано клінічне спостереження пацієнта, який страждає понад 20 років від ревматологічного процесу, що ідентифікований як хвороба Бехтерева в останні 5 років. Прогресування анкілозуючого спондиліту ускладнилося розвитком нефротичного синдрому й прогресуючим зниженням функції нирок до рівня хронічної хвороби нирок 4-ї стадії (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) — 19,8 мл/хв), анемії і кахексії. Біопсія ясна не виявила амілоїду, біопсія нирки підтвердила наявність АА-амілоїдозу. Була розпочата терапія адалімумабом в дозі 40 мг 1 раз на тиждень,

через 2 місяці — 1 раз на 2 тижні. Одночасно пацієнт отримувал олмесартан, симптоматичну терапію. Трирічне введення адалімумабу призвело до стійкого контролю активності анкілозуючого спондиліту й поступового відновлення функції нирок до рШКФ 62 мл/хв. На тлі лікування у пацієнта народилися діти. Наведено детальну характеристику нефробиоптату. Лікування адалімумабом та олмесартаном триває.

Ключові слова: анкілозуючий спондиліт (хвороба Бехтерева); адалімумаб; вторинний амілоїдоз; АА-амілоїдоз; хронічна хвороба нирок

D.D. Ivanov¹, O.H. Fedorenko², O.O. Dyadik¹

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

²Medical Practice of Prof. D. Ivanov, Kyiv, Ukraine

A case of the secondary AA amyloidosis in Bekhterev's disease: a successful 3-year therapy with adalimumab

Abstract. Clinical observation of a patient suffering from rheumatic disease, which is identified as ankylosing spondylitis in the last 5 years and is described for more than 20 years. The progression of ankylosing spondylitis was complicated by the development of nephrotic syndrome and a progressive decrease in renal function to the level of CKD 4 (estimated glomerular filtration rate (eGFR) EPI 19.8 ml/min), anaemia and cachexia. A gum biopsy did not reveal amyloid; a kidney biopsy confirmed the presence of AA amyloidosis. Adalimumab therapy was started at a dose of 40 mg per week, after 2 months — once every 2 weeks. At the same time, the

patient received olmesartan and symptomatic therapy. The three-year administration of adalimumab has led to a tight control of the activity of ankylosing spondylitis and a gradual restoration of renal function to eGFR 62 ml/min. During this treatment, the patient delivered of 2 children. A detailed description of kidney biopsy is given. Treatment with adalimumab and olmesartan is still continuing.

Keywords: ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease); adalimumab; secondary amyloidosis; AA amyloidosis; chronic kidney disease

Коментар спеціаліста до статті Іванова Д.Д., Федоренко О.Г., Дядик О.О.

«Случай вторичного АА-амилоидоза при болезни Бехтерева: успешная 3-летняя терапия адалимумабом»

Значне поширення імунозапальних ревматичних захворювань залишається актуальною медико-соціальною проблемою як в світі, так і в Україні. Ревматичні захворювання з вісцеральними проявами/ускладненнями, зокрема з ураженням нирок або формуванням ниркових ускладнень, становлять потенційну загрозу як ускладнення перебігу хвороби, так і її прогнозу, від якого значною мірою залежить тривалість життя хворого. На сьогодні кількість таких хворих збільшується, що робить цю проблему ще більш актуальною.

При анкілозуючому спондиліті (АС) третина пацієнтів ніколи не досягає ремісії, а частота ремісії без ліків не перевищує 10–15 %.

Часто при АС розвивається АА-амилоїдоз нирок, клініко-лабораторні характеристики якого не мають особливостей, притаманних цій хворобі. Вторинний амилоїдоз нирок типу АА відноситься до загрозливих для життя ускладнень перебігу АС.

АА-амилоїдоз як ускладнення АС розвивається у випадках тривалого активного суглобового процесу. Ураження нирок у рамках АС найчастіше проявляється клінічними ознаками нефротичного синдрому із швидким розвитком ниркової недостатності. Це слід враховувати при проведенні диференційної діагностики вторинних нефропатій — гломерулонефриту, тубулоінтерстиціального нефриту. Без адекватного лікування АС ураження нирок прогресує до термінальної ниркової недостатності.

Слід зазначити, що за життя пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів амилоїдоз нирок діагностують тільки у 37 % спостережень, асимптоматичний

перебіг амилоїдозу нирок — у 7–8 % хворих на АС, тоді як морфологічне дослідження нефробіоптатів у 77 % випадках підтверджує клінічно підозрілий амилоїдоз нирок.

Сучасний рівень терапії АС, ускладненого амилоїдозом, дозволяє гальмувати патологічний процес у нирках.

Наведений клінічний випадок демонструє не тільки складність діагностики, але й недостатню увагу лікарів/пацієнта до проведення патогенетичної терапії АС для попередження виникнення ускладнення — амилоїдозу нирок. Привертає до себе увагу швидкопрогресуюче ураження нирок. Безумовно, що фоном для такого характеру перебігу нефропатії була латентна передіснуюча ниркова патологія, що зумовлена персистуючим загостренням АС.

Лікування вторинного АА-амилоїдозу залишається складним завданням. У зв'язку з цим ведеться пошук нових лікувальних підходів у лікуванні імунозапальних ревматичних захворювань, до яких відноситься використання біологічно активних агентів.

У наведеному клінічному спостереженні продемонстровано суттєве покращення клініко-лабораторних показників (функції нирок) у хворого, який раніше отримував імуносупресивну терапію.

Клінічний випадок підтверджує необхідність переходу на альтернативний лікувальний режим хворих на АС, резистентних до традиційної терапії.

Доцент кафедри нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика, к.м.н. Ротова С.О. ■

Пам'ятка пацієнту

Про коронавірус і профілактику COVID-19

Коронавірус SARS-Cov-2, що викликає хворобу COVID-19, належить до родини коронавірусів, відомих із середини минулого століття. Його попередники викликали атипові пневмонії. Сучасний коронавірус відрізняється в геномі на 20 % від відомого SARS. Це обумовлює його в понад 1000 разів більшу активність щодо зв'язування з клітинами людини порівняно з попередніми SARS 2003 року та MERS-CoV.

Теоретичне підґрунтя. Новий SARS-CoV-2 має підхід «подвійної атаки», він зв'язується через свій білок S із рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2) і фурином — специфічним білковим активатором. Мембрани, що мають АПФ-2, знаходяться в альвеолярних клітинах легенів 2-го типу, ентероцитах товстої кишки, проксимальних канальцях нирок, очах, тому вірус пошкоджує саме ці тканини в організмі людини. Кількість і активність АПФ-2 є малою в дітей і підлітків, ренін-ангіотензинова система завершує свій розвиток лише до 16–18 років, саме тому діти хворіють на новий коронавірус мало. І навпаки, люди із гіпертензією, хворобами нирок, діабетом мають тяжкий перебіг і підвищену смертність за рахунок розвитку респіраторного дистрес-синдрому.

Хто хворіє? Більшість інфікованих видужують. У популяції тяжко хворіють 20–25 %, 80 % видужують досить просто.

Які симптоми? Розвиваються через 5–10 діб після інфікування: фебрильна температура, закладений ніс із відчуттям різкого порушення дихання (немає нежитю), біль у горлі, сухий кашель, порушення дихання.

Діагностика: матеріалом є змиви із верхніх (змив, мазки) і нижніх (мокротиння, аспірат, лаваж) дихальних шляхів, кров, застосовується метод полімеразної ланцюгової реакції. Для встановлення діагнозу проведення одноразового тесту недостатньо. Якщо людина не має симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції, то дослідження проводять двічі. За наявності симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції дослідження проводять не менше від трьох разів. Із 7–10-ї доби стає позитивним тест на антитіла до вірусу.

Яка терапія ефективна. Етіотропна: препарати, що руйнують РНК, хлорохін, антиретровірусні препарати.

Профілактика

1. Запобігання інфікуванню за рахунок виключення контактів з інфікованими (активна) і дистанціювання від можливих хворих (від 3 м).

2. Методи захисту дихання й очей (пасивна): респіраторна маска й окуляри.

3. Засоби денатурації білка: полоскання горла кожні 2 години, гарячі напої.

4. Гігієна рук (чисті руки). Часто мийте руки з милом не менше від 20 секунд, особливо після того, як ви прочищали ніс, кашляли або чхали чи були в громадському місці. Не торкайтеся ними обличчя.

Вірус може мати сезонний характер, тому будьте готові до COVID-19:

1. Зверніться до свого лікаря по необхідні ліки на випадок повторної епідемії.

2. Майте під рукою достатню кількість предметів домашнього вжитку й продуктів, щоб ви були готові на деякий час залишатися вдома.

3. Мийте руки або використовуйте дезінфікуючий засіб для рук, що містить принаймні 60 % спирту.

4. Чистьте й дезінфікуйте свій дім, щоб видалити мікроби й пил, кварцуйте.

5. Уникайте всіх несуттєвих подорожей.

Якщо захворіли

1. Залишайтеся на зв'язку з лікарем за допомогою телефону чи електронної пошти. Можливо, вам буде потрібно звернутися по допомогу до друзів, родини, сусідів, медичних працівників тощо.

2. Слідкуйте за симптомами. Зверніть увагу на потенційні симптоми COVID-19, включно з підвищенням температури, кашлем і задишкою. Якщо ви відчуваєте, що у вас розвиваються ці симптоми, телефонуйте лікаріві.

Негайно викликайте лікаря додому, якщо у вас виникли:

- утруднене дихання або задишка;
- стійкий біль або тиск у грудях;
- температура понад 39 °C або висока температура тримається понад 5 діб.

3. Якщо ви приймаєте антигіпертензивні ліки (інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину), у жодному разі не припиняйте їх прийому. Якщо ви починаєте лікування гіпертензії, імовірно, блокатори рецепторів ангіотензину є кращими, ніж інгібітори АПФ.

4. Якщо ви отримуєте діалізні процедури, їх режим не змінюється.

5. Якщо ви маєте трансплантовану нирку, обговоріть з лікарем можливу зміну режиму прийому препаратів.

6. Якщо ви піклуєтесь про рідну людину, яка живе не з вами, стежте за ситуацією, часто запитуйте про стан її здоров'я.

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 вдавайтеся 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 записування 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 плагиату.

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., Рома-шева 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., Ши-лов 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. Хро-ническая 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., пере-робл.) / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	250,00
Н04051	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-тє вид., пере-робл.), 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., пере-робл.), твердий переплет / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 464 с.	300,00
Н04054	Нефрологія. Національний підручник / Іванов Д.Д., Пиріг Л.А. — 315 с.	350,00
Н04059	Нефрологія: термінологічно-тлумачний словник / Іванов Д.Д., Кушніренко С.В., Пиріг Л.А., Ротова С.О., Таран О.І. — 116 с.	150,00
Н04012	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	189,00
Н04008	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	193,00
Н04005	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у дітей и подростков / С.П. Яцык. — 176 с.	111,00
Н04006	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	125,00
Н04009	Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин.	116,00

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

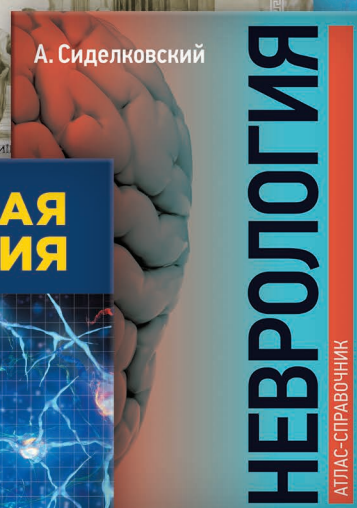
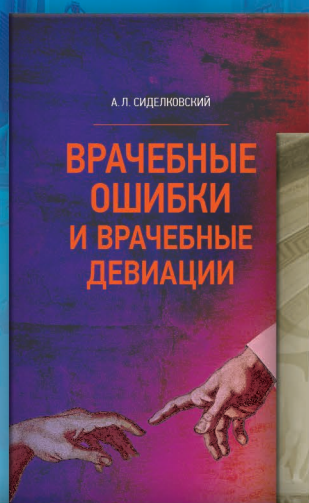
**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
www.bookvamed.com.ua**



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ
В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

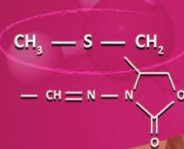
Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054, від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

МАКМІРОР

ніфуратель, табл. 200 мг



нітрофуран
останнього
покоління¹

АБСОЛЮТНА ВПЕВНЕНІСТЬ В ПЕРЕМОЗІ НАД ЦИСТИТОМ!²

- Якнайшвидше усунення клінічних симптомів циститу³
- Профілактика рецидивів⁴
- Відновлення біоценозу кишечника⁵

6-9
років

9-12
років

12 років та
дорослі



Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР таблетки, вкриті оболонкою. Р.С. № UA / 5045/01/01, наказ МОЗ України № 7 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфурателю 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання.** Вулвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджками, хламідіями, грибами роду Candida). Захворювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вулвовагінальні інфекції. **Дорослі:** 1 таблетка 3 рази на добу після їжі для лікування жінки і її партнера при можливості. Для місцевого лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. **Діти від 10 років і старші:** рекомендована доза становить 10 мг на кг на добу, розділена на 2 прийоми. Приймають препарат після їди. Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. **Інфекції сечовивідних шляхів.** **Дорослі:** рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг на прийом 3 рази на день) після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. **Діти від 6 років і старші:** рекомендована доза становить 10-20 мг на кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийоми. Приймають після їжі. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекції сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: *рідко* (<1/10 000, <1/1 000): нудота, гіркота в роті, діарея; *дуже рідко* (<1/10 000): блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: *дуже рідко* (<1/10 000): висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичні нейропатії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічно значуща взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не встановлена. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Діючою речовиною Макмірор є похідне нітрофурану — ніфуратель. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойна і протигрибкова активність. Ніфуратель є протибактеріальним засобом для грампозитивних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на Lactobacillus spp. Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакокінетика.** Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,8 години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незмінному вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявляється у внутрішньочеревній циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайоміться з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F., Fumel P. Antimicrobial activity of Nitrofurantoin. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 32:545, 1985. 2. Cibert J. The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin. *Lyon Medical*, 239:47, 1978. 3. Nitrofurantoin in urinary tract infections. Barlow A.M., Cartner R., *Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections*, 1972. 4. Nitrofurantoin in chronic urinary infections. Pujari B.R. et al., *The Mansfield Group of Hospital Noting* (UK), *Genitourinary and Urology Wards*. *J Urol* 1972; 107:112-116. 5. Кочаньонна С.Ю., Сердюк О.А. Ефективність застосування ніфурателю при ліченні дисбактеріозу у дітей. *Вопросы практической педиатрии*. 2006 г. Том 1, № 4. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор, затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 7 від 05.01.2017, р/с № UA/5045/01/01.

20 ТАБЛЕТОК, ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ Р.П. UA/5045/01/01

МАКМІРОР НІФУРАТЕЛЬ

Показання: див. інструкцію для медичного застосування.
Склад: Діюча речовина: ніфуратель - 200 мг. Допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, крохмаль рисовий, поліетиленгліколь 6000, тальк, магнезію стеарат, желатин, гуміарабік, сахароза, магнезію карбонат, титану діоксид (E171), віск Е, вода очищена.
Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.



Полікем С.р.л. В'я Дз. Маркора, 11 - 20121 Мілан - Італія. Виробник: Доппель Фармацевтуці С.р.л. В'я Волтурно, 48 - Квінто Де Стампі - 20089 Роццано (Мі) - Італія



Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

Виробник лікарського засобу:
Доппель Фармацевтуці С.р.л. В'я Волтурно, 48 — Квінто Де Стампі — 20089 Роццано (Мі) - Італія.

Dileo
FARMA

04119, м. Київ,
вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

Листопад 2019