

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ®

ПОЧКИ KIDNEYS



www.mif-ua.com

Том 9,
№ 3, 2020



Відкривай свій розум для знань

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
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



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад, інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрите плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза АДЕНУРІК® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІК® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендується 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. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрюю або загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцигер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженою наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

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, № 3, 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, № 3, 2020

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
09.09.2020 р., протокол № 9

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 12,09.
Зам. 2020-kidneys-33. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:
04107, м. Київ, а/с 74
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua
(Тема: До редакції журналу «Нирки»)
www.mif-ua.com
http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасечніков С.П. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

© НМАПО імені П.Л. Шупика, 2020
© Іванов Д.Д., 2020
© Заславський О.Ю., 2020

Рoчки

Kidneys

**Specialized Reviewed
Practical Scientific Journal**

Volume 9, № 3, 2020

**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 09/09/2020,
Protocol № 9*

Folio 60x84/8. Printer's sheet 12,09.

Order 2020-kidneys-33. 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

Тема номеру

Іванов Д.Д.
Продовжена тривала діуретична терапія 9

Оригінальні статті

Шарапов О.Н., Дамінов Б.Т., Яригіна С.В.
Кардіоваскулярні патології в пацієнтів із хронічною хворобою нирок на гемодіалізі серед міського населення Республіки Узбекистан 12

Волосовець О.П., Іванов Д.Д., Кривопустов С.П., Борисова Т.П., Волосовець А.О.
Оцінка впливу наслідків аварії на ЧАЕС на захворюваність та поширеність хвороб сечостатевої системи у дітей України 19

Погляд на проблему

Іванов Д.Д., Іванова М.Д.
Важливі аспекти лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок IV–V стадії й цукровим діабетом II типу 27

На допомогу практикуючому лікарю

Більченко О.В.
Діагностика й лікування мінерально-кісткових порушень у хворих із хронічними хворобами нирок у практиці сімейного лікаря 35

Борисова Т.П., Аллаhverдієва З.С.
Клиническая оценка детей с гематурией на уровне первичной медицинской помощи ... 41

Клінічне спостереження

Родіонова В.В., Туренко О.А., Кужевський І.В., Циганков К.В., Денисенко О.О., Разініна Ю.О., Бойко О.О.
Амілоїдоз як клінічна проблема (складний випадок встановлення діагнозу амілоїдозу нирок) 49

Сучасна фармакотерапія

Davide Viggiano, Giuseppe Gigliotti, Gianfranco Vallone, Anna Giammarino, Michelangelo Nigro, Giovambattista Capasso
Уратснижающие препараты при бессимптомной гиперурикемии: роль анализа осадка мочи и ультразвукового исследования опорно-двигательного аппарата ... 59

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

Cover Story

D.D. Ivanov
Continuing long-term diuretic therapy 9

Original Articles

O.N. Sharapov, B.T. Daminov, S.V. Yarygina
Cardiovascular pathologies in the urban population of the Republic of Uzbekistan with chronic kidney disease on hemodialysis 12

O.P. Volosovets, D.D. Ivanov, S.P. Kryvopustov, T.P. Borysova, A.O. Volosovets
Assessment of the impact of the consequences of the Chernobyl accident on the incidence and prevalence of diseases of the genitourinary system in children of Ukraine 19

Looking at the Problem

D.D. Ivanov, M.D. Ivanova
Main aspects in the treatment of patients with chronic kidney disease stage IV–V and type II diabetes 27

To Help the Practitioner

O.B. Bilchenko
Diagnosis and treatment of mineral and bone disorders in patients with chronic kidney disease in the practice of a family doctor 35

T.P. Borysova, Z.S. Allahverdieva
Clinical evaluation of children with hematuria at the primary care level 41

Clinical Observation

V.V. Rodionova, O.A. Turenko, I.V. Kuzhevsky, K.V. Tsyhankov, O.O. Denisenko, Yu.O. Razinina, O.O. Boiko
Amyloidosis as a clinical problem (a difficult case of establishing a diagnosis of renal amyloidosis) 49

Modern Pharmacotherapy

Davide Viggiano, Giuseppe Gigliotti, Gianfranco Vallone, Anna Giammarino, Michelangelo Nigro, Giovambattista Capasso
Urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: role of urine sediment analysis and musculoskeletal ultrasound 59

<i>Т. Чистик</i> Інфекції сечових шляхів: аспекти лікування..... 67	<i>T. Chistyuk</i> Urinary tract infections: aspects of treatment 67
--	---

Настанови

Agnes Trautmann, Marina Vivarelli, Susan Samuel, Debbie Gipson, Aditi Sinha, Franz Schaefer, Ng Kar Hui, Olivia Boyer, Moin A. Saleem, Luciana Feltran, Janina Müller-Deile, Jan Ulrich Becker, Francisco Cano, Hong Xu, Yam Ngo Lim, William Smoyer, Ifeoma Anochie, Koichi Nakanishi, Elisabeth Hodson, Dieter Haffner on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики й лікування дітей із стероїд-резистентним нефротичним синдромом..... 69

Для наших пацієнтів

Набряки при цукровому діабеті та хворобах нирок	96
---	----

Офіційна інформація

Програма курсу Щорічний, 14-й курс REENA™ (Східноєвропейська нефрологічна академія) «Прогресування хвороби нирок: від дитинства до дорослих».....	99
---	----

Вимоги до оформлення статей	97
--	----

Guidelines

Agnes Trautmann, Marina Vivarelli, Susan Samuel, Debbie Gipson, Aditi Sinha, Franz Schaefer, Ng Kar Hui, Olivia Boyer, Moin A. Saleem, Luciana Feltran, Janina Müller-Deile, Jan Ulrich Becker, Francisco Cano, Hong Xu, Yam Ngo Lim, William Smoyer, Ifeoma Anochie, Koichi Nakanishi, Elisabeth Hodson, Dieter Haffner on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome 69

For Our Patients

Edemas in diabetes mellitus and kidney diseases	96
---	----

Official Information

Course program Annual 14 th REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy) CME Course “Kidney disease progression: from childhood to adults”	99
--	----

Guidelines for Submitting Articles	97
---	----

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: «Відкривай свій розум для знань».

Приходить учень до майстра й питає:

— Ви радите жити з відкритим розумом. Але коли він стане сильним і самостійним, він може відлетіти.

— Чим більше ти відкриваєш свій розум до знань, тим більше туди падає, тому називають інколи наш розум корзиною знань. І ворог його не сила і самостійність, а язик, що поперед розуму бігає та біди шукає. І ще

запам'ятай: знання, за які платиш сам, зберігаються краще. Тому тримай свій розум відкритим, язик стримуй, а за знання будь вдячним.

З повагою, професор Д.Д. Іванов ■



Шановні друзі!

Ми продовжуємо змінюватися в умовах поширення COVID-19. І тому створено Міжнародну Медичну Академію (ММА) професора Дмитра Іванова. Вона стала навчальним майданчиком для Української асоціації дитячих нефрологів (УАДН), акредитованої IPNA, та Української асоціації нефрологів (УАН), імplementованої ISN.

Сьогодні ММА проф. Д. Іванова (сторінка у **Facebook** має назву «Международная Медицинская Академия ММА») на особистому майданчику проводить вебінари для лікарів-нефрологів, лікарів міждисциплінарної команди та мас-маркету. У червні — ліпні для дитячих нефрологів і нефрологів по вівторках були проведені 7 майстер-класів, восени заплановані ще 6. Для мас-маркету в серпні відбувся 3-тижневий он-лайн курс «Правила води», який буде поновлений у жовтні — листопаді.

Підпишіться на ММА, будьте в курсі найновітніших подій та отримуйте освітні бали від УАН/УАДН.

З повагою, Д. Іванов



29-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

ОБЛАДНАННЯ • МАТЕРІАЛИ • ІНСТРУМЕНТИ

7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, МВЦ, пр-т Броварський, 15, (М) Лівобережна

ЗАХОДИ НА ВИСТАВЦІ:

Конгреси • Конференції • Семінари • Тренінги • Фахові школи • Майстер-класи

- Конференція «Трансплантація в Україні – інструкція із застосування»
- Тренінг «Медична допомога за стандартами НАТО та ЄС»
- Public Health: школа реабілітації 2020
- Public Health: УЗД-школа
- Public Health: Emergency Department School
- Лабораторна школа Lab4Lab
- Конференція «Сучасні досягнення науки в медичній практиці»
 - Секція «Акушерство та гінекологія»
 - Секція «Офтальмологія»
 - Секція «Стоматологія»
 - Секція «Отоларингологія»
 - Секція «Ендокринологія»
 - Секція «Менеджмент»
 - Секція «Хірургія»
 - Секція «Терапія»
 - Секція «Лабораторна справа»
- Семінар «Ophthalmic Light. Протириччя в офтальмології»
- Форум керівників медичних закладів
- Конференція «Успішні кейси реалізації програм фінансування Світового банку»
- VII Міжнародний конгрес медичного туризму
- Конференція «Академічні читання ім. В. Паська»
 - Майстер-класи «Хірургія»
 - Тренінг «Токсикологія»
 - Майстер-клас «Анестезіологія»
- DIGITAL MED — майданчик інноваційних технологічних рішень
 - Секція «Розвиток eHealth в Україні та світі»
 - Секція «Інновації в охороні здоров'я»
 - Секція «Професіонали для професіоналів. Технічні доповіді про інформаційні системи у медицині та діагностиці»
- Семінар «Міфи інфекційного контролю»
- Конференція «Медичний бізнес: поради від практиків»
- Майстер-клас «Особливості діагностики та лікування інфекційних уражень нервової системи»
- Конкурс стартапів у сфері медицини «Джерело інновацій»
- Конференція «Актуальні питання імунoproфілактики в епоху COVID-19, що нового?»
- Серія науково-практичних та бізнес-заходів для стоматологів в рамках International Dental Forum

*В програмі можливі зміни та доповнення.

Надаються сертифікати з балами БПР
Детальніше та реєстрація на сайті виставки www.publichealth.com.ua

Організатор:

PREMIER
EXPO

Квиток на сайті

www.publichealth.com.ua

Ваш промокод **ZASLAVSKY**

Проходить одночасно:



VII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



V Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Іванов Д.Д.

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

Продовжена тривала діуретична терапія

Резюме. Розглянуті практичні аспекти призначення діуретичної терапії при хронічній хворобі нирок (ХХН), цукровому діабеті (ЦД) і серцевій недостатності (СН) — як окремих нозологіях, так і при їх комбінації. Незважаючи на те, що ці захворювання мають різну етіологію, хронічна затримка рідини є загальним проявом при їх прогресуванні. Починаючи з 2020 року комбінована діуретична терапія антагоністом альдостерону та петльовим діуретиком доповнена інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2) при ХХН, ЦД і хронічній СН зі зниженою фракцією викиду. Така тактика демонструє кращу дегідратацію, збільшення виживаності пацієнтів і зниження серцево-судинної смертності. Проте зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) супроводжується зменшенням ефективності позначених ліків. Такою межею є ШКФ менше за 30 мл/хв/м², хоча існують індивідуальні коливання. Можливим рішенням питання індивідуалізації продовження потрібної тривалої діуретичної терапії є визначення функціонального ниркового резерву. Його збереження та контроль калію крові дозволяє продовжувати потрібну терапію. Інакше пацієнт вимушений відмінити антагоніст альдостерону, іНЗКТГ2, переходити з торасеміду на фуросемід і готуватись до нирково-замісної терапії.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; цукровий діабет; серцева недостатність; антагоніст альдостерону; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; петльові діуретики

Проблема тривалої діуретичної терапії є актуальною для пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), цукровим діабетом (ЦД) та серцевою недостатністю (СН). Провідні механізми затримки рідини при цих захворюваннях є різними: зниження водовидільної функції нирок, гіперглікемія та зменшення насосної функції серця відповідно. Їх комбінація значно ускладнює можливості терапевтичної тактики щодо досягнення судинної та клітинної нормоволемії. Проте сучасні ліки значно розширили можливості полегшення стану пацієнтів і збільшили тривалість їх життя.

До 2020 року тривала терапія гіперволемії при ХХН/ЦД/СН передбачала застосування великих доз петльових діуретиків та призначення антагоністів альдостерону відповідно до швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [1–3]. Починаючи з цього року рекомендації ADA [2] та FDA [4] визначили тактику застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2) при ЦД 2-го типу і СН (зі зниженою фракцією викиду) або ХХН та без них. Підставою для цих рекомендацій стала низка досліджень. Згадаємо деякі з них.

Дані скандинавського реєстру показують, що застосування іНЗКТГ2 пов'язано з меншим ризиком розвитку та прогресування діабетичної хвороби нирок у пацієнтів без цих явних супутніх захворювань. Ці дані отримані при аналізі 38 273 нових осіб, які приймали інгібітори НЗКТГ, та 107 854 нових осіб, які приймали інгібітори дипептидилпептидази-4 (P < 0,001), у даних національних реєстрів з 2013 по 2018 рік у Швеції, Данії та Норвегії [5].

В дослідженні CREDENCE пацієнти з ЦД 2-го типу та ХХН мали кращі результати при застосуванні канагліфлозину, ніж плацебо, що дозволило FDA затвердити його у вересні 2019 року для зниження ризику прогресування ХХН і погіршення функції нирок.

Серед тих, у кого розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) становила від 30 до 45 мл/хв на 1,73 м², канагліфлозин призвів до початкового зниження 2,03 мл/хв на 1,73 м². Після цього зниження рШКФ було повільнішим у групі канагліфлозину порівняно з плацебо (–1,72 проти –4,33 мл/хв на 1,73 м²; різниця між групами — 2,61 мл/хв на 1,73 м²). Таким чином, канагліфлозин безпечно знижував ризик виникнення ниркових і серце-

во-судинних подій, маючи стійкі результати по підгрупах рШКФ, включаючи підгрупу, що розпочала лікування з рШКФ від 30 до < 45 мл/хв на 1,73 м². Абсолютна користь від ниркових результатів була найбільшою у підгрупах з нижчим рШКФ [6].

Дапагліфлозин у хворих на хронічну СН показав переважуючу ефективність у дослідженні DAPA-CKD, тому воно було припинено достроково у березні 2020 р. Проте ертугліфлозин не продемонстрував ренопротекторні властивості. Так, згідно з дослідженням VERTIS, ертугліфлозин не перевершував плацебо за складеним результатом термінальної ниркової недостатності, діалізом/трансплантацією або подвоєнням рівня креатиніну в сироватці крові [7].

Доказові дані свідчать, що емплагліфлозин (EMPA-REG OUTCOME) та канагліфлозин (CANVAS) демонструють однакове вірогідне зниження ризику виникнення 3Р-МАСЕ на 14 % (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт), що не показано для дапагліфлозину. Проте останній у дослідженні DECLARE-TIMI продемонстрував вірогідне зниження комбінованої ренальної точки (поєднання $\geq 40\%$ зниження рШКФ до рівня менше за 60 мл/хв/м², розвитку кінцевої стадії діабетичної хвороби нирок і смерті від ниркових причин). Таким чином, ефекти іНЗКТГ2 різняться. Але в контексті проблеми статті є більш важлива інформація. Частота інфаркту міокарда та ішемічного інсульту у пацієнтів з ЦД 2-го типу при прийомі дапагліфлозину зменшувалась на 34 і 39 % відповідно лише при їх тривалості понад 20 років, тобто при наявній діабетичній хворобі нирок у більшості пацієнтів. І навпаки, при тривалості ЦД 2-го типу ≤ 5 років призначення дапагліфлозину супроводжувалось підвищенням частоти інфаркту міокарда на 11 % ($P = 0,019$) та ішемічного інсульту на 32 % ($P = 0,015$) [8]. Таким чином, можна припустити, що при збереженні водовидільної функції нирок при нетривалому перебігу ЦД 2-го типу діуретичний ефект дапагліфлозину може сприяти надмірній втраті рідини та розвитку ішемічних подій. Із втратою функції нирок такий ефект нівелюється, але, ймовірно, втрачається і діуретичний ефект дапагліфлозину. Доречно також нагадати, що емплагліфлозин у дозі 25 мг краще знижував рівень глікованого гемоглобіну при рШКФ понад 60 мл/хв/м², ніж 10 мг, а при рШКФ менше за 60 мл/хв/м² обидві дози емплагліфлозину — 10 і 25 мг — демонстрували однаковий вплив на зниження глікованого гемоглобіну при ЦД 2-го типу [8], що ще раз повертає нас до значущості водовидільної функції нирок.

Зважаючи на те, що іНЗКТГ2 діють протягом усього дня, стало можливим говорити про постійну або продовжену діуретичну терапію пацієнтів з ХХН/ЦД/СН. Фактично терапія на сьогодні складається з базового препарату іНЗКТГ2, антагоніста альдостерону (відповідно до рШКФ для уникнення гіперкаліємії) та дворазового призначення петльового діуретику. Така потрібна терапія різного механізму дії дає вражаючий результат. Більш того, інструкція до дапагліфлозину розширена щодо можливості застосування препарату при рШКФ менше за 60 мл/хв/м².

Разом з тим клінічні спостереження свідчать про прогресуюче зниження діуретичної ефективності іНЗКТГ-2 та петльових діуретиків при прогресуючій втраті функції нирок. Збільшення дози іНЗКТГ2 або переведення на пролонговані форми торасеміду не призводять до підвищення діурезу. Взагалі, пролонговані форми торасеміду не демонструють переваг перед звичайною молекулою торасеміду [8].

Із втратою функції нирок знижується їх водовидільна здатність, що обмежує кількість виведення сечі, та ферментативна активність, що погіршує дію антагоністів альдостерону та іНЗКТГ2. Змінюється також і відгук на петльові діуретики: зменшується ефективність торасеміду, що має переваги при рШКФ понад 30 мл/хв і поступається фуросеміду при менших значеннях рШКФ. Така втрата функцій нирок є індивідуальною (але при рШКФ менше за 30 (40) мл/хв прогнозувати ефективність усіх трьох груп діуретиків стає досить складно) та допомагає зрозуміти ситуацію з визначенням функціонального ниркового резерву (ФНР) [9]. При значеннях ФНР понад 10 % можна сподіватись на некатастрофічну втрату водовидільної функції нирок, при ФНР понад 50 % очікується збережена ефективність тривалої діуретичної терапії. При цьому слід звернути увагу на підтримання нормонатріємії і магніємії та запобігання розвитку гіперкаліємії.

Таким чином, алгоритм продовженої тривалої діуретичної терапії в нефрологічній практиці виглядає так (рис. 1).

Висновки

1. Тривала продовжена діуретична терапія за наявності гіперволеїї при ХХН, ЦД та/або СН складається з потрібної комбінації антагоніста альдостерону (селективно-го), іНЗКТГ2 та петльового діуретику (торасеміду).

2. Із прогресуючим зниженням рШКФ (менше за 30 мл/хв/м²) ефективність такої терапії зменшується. Прогностичним критерієм збереження її ефективності виступає ФНР.

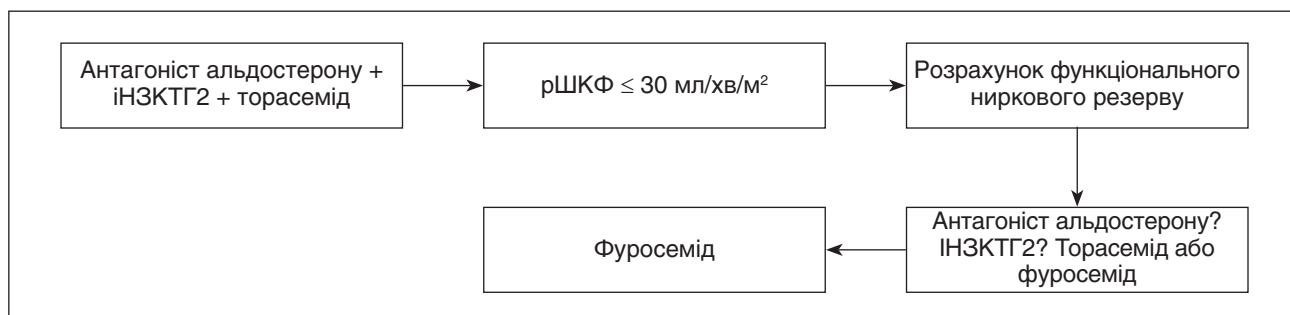


Рисунок 1. Тактика постійної продовженої діуретичної терапії при ХХН, ЦД та/або СН

Конфлікт інтересів. Автор отримував гонорари за представлення окремих молекул груп іНЗКТГ2 та петльових діуретиків у своїх публічних виступах і публікаціях. Наведений матеріал не має фінансової підтримки з боку фармацевтичного бізнесу.

Етичний конфлікт. Висновки автора базуються на даних літератури та особистому клінічному досвіді. Стаття повністю підготовлена автором і вперше подана для друку.

Список літератури

1. Mullens W., Damman K., Harjola V.P. et al. Застосування діуретиків при застійній серцевій недостатності: офіційна заява Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів. *Pochki*. 2019. № 1. P. 53-71. DOI: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157796.
2. Важливі положення для нефрологічної практики. Американська діабетична асоціація. Стандарти медичної допомоги при діабеті. *Pochki*. 2020. № 1. P. 61-67. DOI: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196919.
3. Іванов Д. Діуретики в сучасній нефрології. *Pochki*. 2019. № 2. P. 60-64. DOI: 10.22141/2307-1257.8.2.2019.166668.

4. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-ap-proves-new-treatment-type-heart-failure>

5. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *BMJ*. 2020. 369. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1186> (Published 29 April 2020).

6. Jardine M.J., Zhou Z., Mahaffey K.W. et al. CREDESCENCE Study Investigators. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDESCENCE Randomized Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020 May. № 31(5). P. 1128-1139. DOI: 10.1681/ASN.2019111168.

7. <https://www.medscape.com/viewarticle/929866>

8. Іванов Д.Д. Маркетинговий ход: переваги торасеміда медленого высвобождения? *Ліки України*. 2017. № 6(212). С. 43-47.

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

Отримано/Received 03.08.2020

Рецензовано/Revised 17.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2020 ■

Information about author

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

Іванов Д.Д.

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

Продолжающаяся длительная диуретическая терапия

Резюме. Рассмотрены практические аспекты назначения диуретической терапии при хронической болезни почек (ХБП), сахарном диабете (СД) и сердечной недостаточности (СН) — как отдельных нозологиях, так и при их комбинации. Несмотря на то, что эти заболевания имеют разную этиологию, хроническая задержка жидкости является общим проявлением при их прогрессировании. С 2020 года комбинированная диуретическая терапия антагонистом альдостерона и петлевым диуретиком дополнена ингибиторами натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (иНЗКТГ2) при ХБП, СД и хронической СН со сниженной фракцией выброса. Такая тактика демонстрирует лучшую дегидратацию, увеличение выживаемости пациентов и снижение сердечно-сосудистой смертности. Однако снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

сопровождается уменьшением эффективности упомянутых лекарств. Такой гранью является СКФ менее 30 мл/мин/м², хотя существуют индивидуальные различия. Возможным решением вопроса индивидуализации продолжения тройной длительной диуретической терапии является определение функционального почечного резерва. Его сохранение и контроль калия крови позволяет продолжать тройную терапию. В противном случае пациенту необходимо отменять антагонист альдостерона и иНЗКТГ2, переходить с торасемид на фуросемид и готовиться к почечно-заместительной терапии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; сахарный диабет; сердечная недостаточность; антагонист альдостерона; ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа; петлевые диуретики

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Continuing long-term diuretic therapy

Abstract. The practical aspects of prescribing diuretic therapy in chronic kidney disease, diabetes mellitus and heart failure, both as separate nosologies and in their combination, are considered. Although these diseases have different etiologies, chronic fluid retention is a common manifestation as they progress. Since 2020, combined diuretic therapy with an aldosterone antagonist and a loop diuretic has been supplemented with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor for chronic kidney disease, diabetes mellitus and chronic heart failure with reduced ejection fraction. This approach demonstrates better dehydration, increased patient survival, and reduced cardiovascular mortality. However, a decrease in the glomerular filtration rate is accompanied by a decrease in the effec-

tiveness of these agents. This border line is glomerular filtration rate less than 30 ml/min/m², although there are individual differences. A possible solution for the individualization of the continuation of triple long-term diuretic therapy is to determine the functional renal reserve. Its maintenance and control of blood potassium allows the triple therapy to be continued. Otherwise, the patient needs to cancel an aldosterone antagonist and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, switch from torasemide to furosemide and prepare for renal replacement therapy.

Keywords: chronic kidney disease; diabetes mellitus; heart failure; aldosterone antagonist; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; loop diuretics

O.N. Sharapov^{1,2}, B.T. Daminov^{1,2}, S.V. Yarygina³¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, the Republic of Uzbekistan²Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation, Tashkent, the Republic of Uzbekistan³Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

Cardiovascular pathologies in the urban population of the Republic of Uzbekistan with chronic kidney disease on hemodialysis

Abstract. Background. Chronic kidney disease (CKD) is now an undeniable global public priority. Although the prevalence and health effects of CKD have been studied primarily in economically developed countries, the burden of the disease is even greater in developing countries. For this purpose, we decided to study the structure of cardiovascular pathologies in patients with stage 5 chronic kidney disease receiving programmed hemodialysis of the urban population. **Materials and methods.** In the course of the scientific study, 104 patients permanently residing in the city of Tashkent were examined. The average age of the patients was 49.7 ± 11.7 years. The study included patients with a clinically established diagnosis of stage 5 CKD due to nephropathies of various origins. Glomerular filtration rate was calculated based on serum creatinine concentration using the CKD-Epi formula. Hemodialysis sessions were carried out according to the scheme 4 hours 3 times a week. **Results.** According to the results of a study of 104 patients, 62 (59.6 %) of the examined had cardiovascular pathology. The most frequent occurrence was arterial hypertension, almost 53 % ($n = 55$) of patients suffered from it. Stable angina was detected in 38.5 % patients ($n = 40$). Chronic heart failure was found in more than 19 % ($n = 20$) of patients. **Conclusions.** The results of the analysis of 104 CKD patients on hemodialysis demonstrated that the main pathologies of the cardiovascular system in urban patients were chronic heart failure, arterial hypertension, angina, and various arrhythmias. It can be assumed that the comorbid pathology of the cardiovascular system dominates in the structure of cardiovascular lesions in patients with end-stage chronic kidney disease receiving programmed hemodialysis and is not sex-related. It also may be noted the high incidence of diabetes mellitus in the examined patients with cardiovascular disease, which corresponds to the literature data.

Keywords: chronic kidney disease; hemodialysis; cardiovascular system; arterial hypertension; angina; chronic heart failure

Introduction

In a recently published joint report by the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, American Society of Nephrology, and International Society of Nephrology, kidney diseases were recognized as one of the most common diseases in the world [1]. According to this report, globally, the total

number of people with chronic kidney disease (CKD), acute kidney injury and people receiving renal replacement therapy exceeds 850 million, which is actually twice the estimated number of patients with diabetes mellitus around the world and 20 times higher than the number of people suffering from acquired immunodeficiency syndrome/human immunodeficiency virus

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

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

Для корреспонденции: Шарапов Олимхон Надирханович, докторант Ташкентского педиатрического медицинского института, врач-нефролог, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки, ул. Богишамол, 223, Юнусабадский район, 100140, г. Ташкент, Республика Узбекистан, факс: (998) 71-260-36-58; e-mail: olimkhon@gmail.com; контактный тел.: +998 90 9722508.

For correspondence: Olimkhon Sharapov, nephrologist, PhD student of the Tashkent Pediatric Medical Institute, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation, Bogishamol st., 223, Yunusabad district, 100140, Tashkent, the Republic of Uzbekistan, fax: (998) 71-260-36-58; e-mail: olimkhon@gmail.com; phone: +998 90 9722508.

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

worldwide. CKD is currently an undeniable global public priority [2, 3].

Despite the fact that the prevalence of CKD and its effects on health have been studied mainly in economically developed countries, the burden of this disease is even greater in developing countries [4, 5].

The risk of cardiovascular complications increases inversely with the level of glomerular filtration rate (GFR), and with GFR < 30 ml/min exceeds that with preserved renal function 5.5 times. A significant number of patients with CKD die due to cardiovascular complications even before the end-stage renal disease [6].

In patients with essential arterial hypertension (AH) without any cardiovascular complications, a moderate decrease in GFR is accompanied by a doubling of the risk of cardiac death. International recommendations on hypertension unconditionally recognize microalbuminuria (MAU) and a decrease in GFR as some of the main risk factors for the progression of cardiovascular disease [7, 8].

Besides, it turned out that in the general population aged 45–74 years, a decrease in GFR below 60 ml/min acts as an independent risk factor for acute myocardial infarction, general and cardiovascular mortality [9].

Also, to date, a lot of literature has been accumulated on the role of proteinuria, MAU in the progression of renal pathology and cardiovascular disease (CVD) [10, 11]. In fact, the prevalence of albuminuria, both micro- and macro-, increases with a drop in GFR < 60 ml/min/1.73 m² [12]. MAU is believed to reflect the presence of generalized endothelial dysfunction in the body, which, in turn, is the cause of accelerated atherogenesis and progression of renal fibrosis [13].

Scientific research is widely conducted to study the place of ischemic heart disease (IHD) in the structure of CVD and its course in patients with CKD [14, 15]. So, in a prospective study of V.A. Dobronravov et al. (2002–2009), a detailed long-term clinical analysis of the course of myocardial ischemia (MI) was performed in 119 patients on hemodialysis. At the time of inclusion in the study, clinical signs of MI were detected in 60 (50.4 %) patients, of which typical angina pectoris in 52 %, painless MI in 23 % (the prevalence of painless MI was even greater than in patients with diabetes mellitus and was likely to be due to the presence of neuropathy against the background of persistence of uremia, as well as damage to the intramyocardial arteries), a mixed form in 25 %. Among 66 out of 119 patients who had cardiovascular events, mortality was 59 %, the total proportion of patients with some form of MI was 86 %, and MI progression was observed in 82 %. In 35 % of the latter, clinical signs of coronary insufficiency first appeared during the observation period. An unexpected result of the work was also the discovery of the association of higher values of troponin T (TnT) with the presence of MI signs at the time of inclusion of patients in the study. Since cases of acute coronary syndrome in patients were completely excluded at the beginning of a prospective observation, the authors suggested that this marker reflects the development of deeper chronic da-

mage to myocardiocytes caused by MI in dialysis patients. This indicator was also an independent predictor of death from CVD: at TnT > 0.05 ng/ml, the relative risk of cardiac death increased 5 times. Also, the relationship between a decrease in diastolic blood pressure on the first post-dialysis day, a higher level of plasma homocysteine and the progression of MI was shown. Considering the data obtained, the authors indicate the need for a thorough examination of patients for the presence of MI at the beginning of renal replacement therapy or when planning it. Moreover, the onset or progression of coronary heart disease is characteristic of the early period after the onset of hemodialysis [15].

A number of studies have investigated the frequency of valve calcification in patients with CKD: calcification of heart valves among dialysis patients occurs in 20–78 % cases and calcification of the mitral valve fibrous ring in 31–46 %. According to M.M. Volkov et al., at the pre-dialysis stage of CKD, valve calcification was detected in 22.1 % of patients. Thus, the frequency of valve calcification increases with the CKD progression, reaching a maximum in the dialysis population [16].

The studies have also investigated the problems of cardiovascular lesions in patients with CKD on hemodialysis in different populations. In particular, the urban and rural population was studied and distinctive data have been obtained that show the relevance of studying this problem [17].

The purpose of the study was to investigate the structure of cardiovascular pathologies in patients with stage 5 chronic kidney disease receiving programmed hemodialysis of the urban population of the Republic of Uzbekistan.

Materials and methods

During the scientific study, there were examined 104 patients permanently residing in the city of Tashkent. The study was conducted in hemodialysis departments of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology during 2018. Forty-nine per cent (n = 51) of the examined patients were men and 51 % (n = 53) were women. The average age of the patients was 49.7 ± 11.7 years. The study included patients with a clinically established diagnosis of CKD stage 5 (according to NKF KDOQI 2002) in the outcome of nephropathies of various origins. Glomerular filtration rate was calculated based on the serum creatinine concentration according to the formula CKD-Epi. The classification of blood pressure levels and the definition of hypertension were determined according to the Recommendations for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Arterial Hypertension of 2018 [18]. The main underlying diseases were chronic glomerulonephritis (n = 38), diabetes mellitus (n = 33), urolithiasis (n = 11), systemic vasculitis (n = 5), developmental abnormalities and pathology of the urinary tract (n = 5), chronic pyelonephritis (n = 4), systemic lupus erythematosus (n = 2),

polycystic kidney disease ($n = 2$), interstitial nephritis ($n = 1$), and gout ($n = 1$) (Fig. 1). The duration of hypertensive disease was 37 (6–89) months. The length of stay in the hospital was at least 10 days. Programmed hemodialysis was performed with Fresenius Medical Care 4008S, WEGO F15 LW, and Diacap Polysulfone LOPS18 LW dialyzers. Hemodialysis sessions were performed according to the scheme 4 hours 3 times a week. For hemodialysis, a bicarbonate solution was used as a dialysate. Kt/V indicators corresponded to a minimum target level of 1.4. Criteria for exclusion from the study were under 18 years of age, rural residents, patients who underwent kidney transplantation, patients receiving HD in acute renal failure. The examination program included general clinical laboratory research. Biochemical analysis indices were determined using a Mindray RS-200 automatic biochemical analyzer; HumaClot Junior analyzer was used to determine coagulation indices. To study the state of the cardiovascular system, all patients underwent blood pressure monitoring, electrocardiography, and echocardiography. Electrocardiography was performed on an apparatus MIDID-EK1T. Echocardiography was performed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation on ultrasonic devices Samsung Medison Acucvix V20.

Statistical data processing was carried out using the standard Statistica for Windows package, version 6.0. The Mann — Whitney test was used to compare two independent groups, the Kruskal — Wallis test was used to compare more than two independent groups, the Spearman's correlation coefficient was used for correlation analysis, and multiple linear regression analysis was also performed. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

According to the results of a study of 104 patients, cardiovascular pathology was detected in 62 (59.6 %) examined. Arterial hypertension turned out to be the most frequent cardiovascular pathology, almost 53 % ($n = 55$) of patients suffered from it (Table 1). The number of patients with IHD (stable angina pectoris) turned out to be slightly less — 38.5 % ($n = 40$) of the examined. Heart failure (HF) was detected in more than 19 % ($n = 20$) of patients. Rhythm and conduction disorders were also observed: atrial fibrillation was detected in 3 (2.9 %) examined patients, ventricular extrasystoles were diagnosed in 2 (1.9 %) patients, and 2 (1.9 %) patients were diagnosed with the complete blockade of the His left bundle. During the examinations, one (1 %) patient was diagnosed with focal myocarditis. Also, one patient had acquired heart disease; according to echocardiography, he was diagnosed with mitral heart disease, with a predominance of stenosis. Diabetes mellitus occurred in 32 % ($n = 33$) of the examined patients. Left ventricular hypertrophy on echocardiography was observed in 79 patients. It should be noted that blood pressure parameters reliably correlate with left ventricular hypertrophy. The data obtained found that almost 77 % of patients ($n = 80$) were diagnosed with renal anemia.

The results of the analysis demonstrated the following distribution of the main cardiovascular pathologies related to severity and gender. Arterial hypertension was observed in 55 (57 %) patients (27 men and 28 women). Besides, more than half of them (32 (58.2 %)) had grade 2 arterial hypertension; 5 (9.1 %) patients had grade 1 hypertension, grade 3 hypertension was observed in 18 (32.7 %) patients (Fig. 1). It should be noted that all 5 patients with grade 1 AH were women. Grade 2 AH was more common in men ($n = 17$) than in women ($n = 15$), grade 3 AH was

Table 1. The incidence of cardiovascular pathologies in CKD patients on dialysis (p -confidence for all values < 0.05)

Cardiovascular pathology	Number of cases
Arterial hypertension — grade 1 — grade 2 — grade 3	55 (57 %) 5 32 18
IHD. Angina — FCI — FCII — FCIII — FCIV	40 (38.5 %) 0 21 17 2
Heart failure (by NYHA) — FCI — FCII — FCIII — FCIV	20 (19 %) 0 10 9 1
Arrhythmias — atrial fibrillation — ventricular extrasystoles — blockade	7 (1 %) 3 2 2

more often observed in men — 55.5 % (Fig. 2). The average systolic blood pressure was 151 ± 18 mm Hg, the average diastolic blood pressure was 86 ± 13 mm Hg.

Angina pectoris was diagnosed in 40 (38.5 %) examined patients who noted complaints characteristic for stable angina pectoris. When distributing patients according to functional classes (FC), according to the classification of the Canadian Cardiovascular Society (L. Campeau, 1976), there was a lack of FCI angina in the examined patients (Fig. 3), as well as FCIV angina in women. 52.5 % (n = 21) patients with angina pectoris were diagnosed with FCII (12 men and 9 women). Angina of functional class III (n = 17) was more often diagnosed in women (64.7 %) than in men (35.3 %). FCIV was determined only in 2 men (Fig. 3).

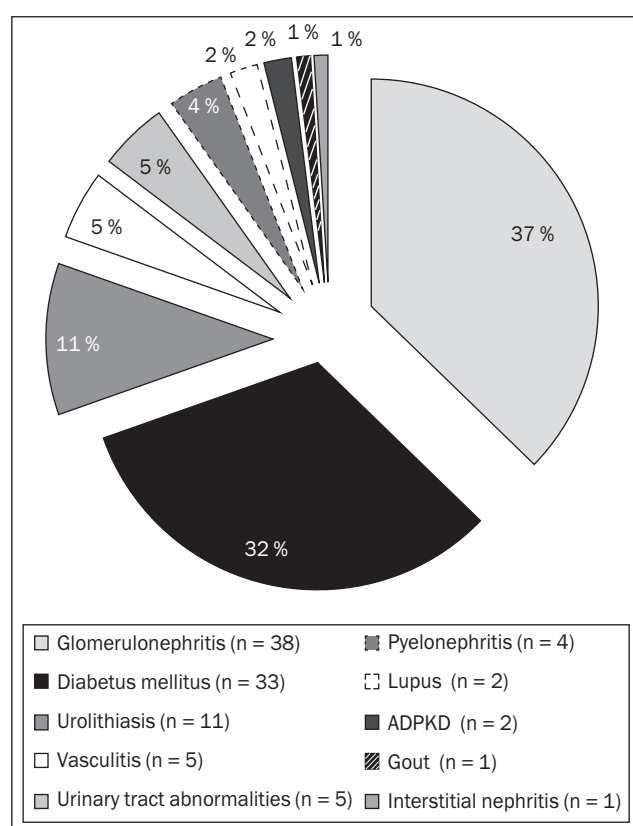


Figure 1. Initial nosology of the examined patients (n = 104)

Note: ADPKD — autosomal dominant polycystic kidney disease.

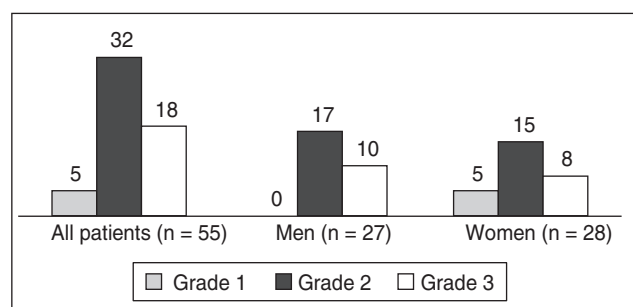


Figure 2. The prevalence of hypertension in patients with CKD stage 5 on HD of the urban population

Chronic heart failure was diagnosed in 20 (19.2 %) examined patients (Fig. 4). Patients were divided according to the functional classes (by NYHA, 1964). Not a single patient was diagnosed with chronic heart failure (CHF) FCI. Only one (1.4 %) patient (male) was diagnosed with CHF FCIV. Eleven (10.6 %) of the examined patients, of which 7 men, 4 women, described complaints typical for CHF FCII (Fig. 4). Eight (11.1 %) of the examined patients were diagnosed with CHF FCIII (4 men and 4 women).

It should be noted that most of the examined patients showed comorbidity of cardiovascular diseases. The most frequent comorbid state was found in angina, hypertension and heart failure in various combinations.

It was found that all patients (n = 40) who were diagnosed with stable angina pectoris also had chronic heart failure and/or arterial hypertension. Thirteen (12.5 %) of the examined patients had a combination of angina + AH + HF. The combination of angina + AH was observed in 26 (25 %) patients. Fourteen patients had isolated arterial hypertension, only 2 patients had a combination in the form of AH + HF.

According to the above data, chronic heart failure turns out to be also more common in a comorbid state. For example, if angina + AH + HF is almost 70 % (n = 14) of the number of cases with HF, then AH + HF occurs in 5 % (n = 1) of patients with HF. And only 20 % (n = 4) of patients with heart failure did not have other cardiovascular pathologies. In terms of sex, the comorbidity of cardiovascular pathology did not significantly differ between both sexes. For example, the combination of angina + AH + HF and angina + AH was almost identical, 6 men

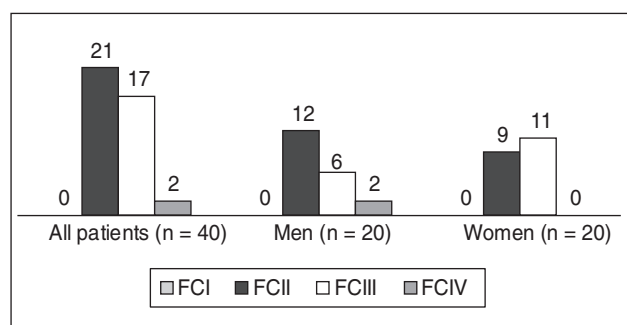


Figure 3. The prevalence of stable angina pectoris in patients with CKD stage 5 on programmed dialysis

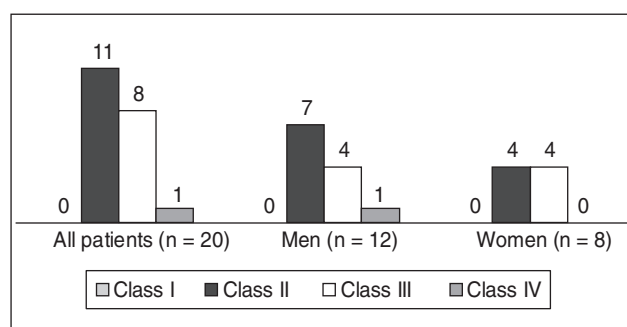


Figure 4. The prevalence of heart failure in patients with CKD stage 5 on HD

and 6 women, 13 men and 13 women, respectively. If isolated cases of AH were found only in women ($n = 2$), then isolated CHF was more common in men ($n = 3$) than in women ($n = 1$).

A combination of several types of different arrhythmias was also observed, which is typical for this population according to published data [19]. For example, of three patients who were diagnosed with atrial fibrillation, two had also ventricular extrasystoles. Given that the number of cases with ventricular extrasystoles was only 2, it is not difficult to notice that all patients with ventricular extrasystoles had also atrial fibrillation.

Since today diabetes mellitus is considered as the equivalent of the presence of a clinically expressed cardiovascular disease in the patient and an independent CVD risk factor [20], it was also interesting to study the presence of diabetes mellitus in the examined patients with cardiovascular pathology. As a result of the study, it was revealed that out of 62 patients with cardiovascular pathology, diabetes mellitus was diagnosed in 26 (42 %) patients.

As known [21], long-term anemia may be accompanied by an enlargement of the left heart and the development of CVD. Based on this, it should be noted that 77 % of the patients with cardiovascular pathology examined by us experienced anemia. In our group of patients, it was presented with renal anemia, which is typical for patients with CKD stage 5 [22].

Conclusions

Cardiovascular complications dominate among pathologies in patients with CKD on programmed dialysis [23]. Based on the analysis of 72 CKD patients on programmed HD, it can be assumed that the main pathologies of the cardiovascular system in patients were chronic heart failure, hypertension, angina pectoris and various arrhythmias. A particularly high frequency of occurrence was observed in pathologies such as angina and AH, which roughly corresponds to international studies [24].

According to the above results of our study, it can be assumed that the comorbid pathology of the cardiovascular system dominates in the structure of cardiovascular lesions in patients with end-stage chronic kidney disease receiving programmed hemodialysis and did not significantly differ by sex. Also, a high incidence of diabetes mellitus in the examined patients with CVD can be noted, which is consistent with published data [23].

Conflicts of interests. Authors declare 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.

Information about the contribution of each author: *Daminov B.T.* — study concept and design; *Yarygina S.V.* — collection and processing of materials; *Sharapov O.N.* — collection and processing of materials. Analysis of the received data, writing text.

References

1. Jager K.J. et al. A single number for advocacy and communication — worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019. Vol. 34. No 11. P. 1803-1805. doi: 10.1093/ndt/gfz174.
2. Levin A., Tonelli M., Bonventre J. et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017. 390. P. 1888-1917. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30788-2.
3. Crews D.C., Bello A.K., Saadi G. et al. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Kidney International*. 2019. 95. P. 242-248. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.007.
4. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016. 11. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
5. Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H. et al. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International*. 2018. 94. P. 567-581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011.
6. Gruberg L. et al. Comparison of outcomes after percutaneous coronary revascularization with stents in patients with and without mild chronic renal insufficiency. *American Journal of Cardiology*. 2002. Vol. 89. P. 54-57. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02163-4.
7. Mancia G. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2007. Vol. 25. P. 1105-1187. doi: 10.1097/HJH.0000000000000466.
8. Tonelli M. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *Journal of American Society of Nephrology*. 2006. Vol. 17. P. 2034-2047. doi: 10.1681/ASN.2005101085.
9. Meisinger C. et al. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2006. Vol. 27. P. 1245-1250. doi: 10.1093/eurheartj/ehi880.
10. Forman J.P., Brenner B.M. 'Hypertension' and 'microalbuminuria': the bell tolls for thee. *Kidney Int*. 2006. 69 (1). 22-28. doi: 10.1038/sj.ki.5000056.
11. Redon J., Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J. Hypertens*. 2002. 20 (3). 353-355. doi: 10.1097/00004872-200203000-00002.
12. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factors for cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006. 21 (9). 2366-2374. doi: 10.1093/ndt/gfl309.
13. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. Cardio-renal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2005. 9 (3). P. 7-15. (In Russian).
14. Sánchez-Perales C., Vázquez-Ruiz de Castroviejo E., Segura-Torres P. et al. Incidence of acute myocardial infarction in the evolution of dialysis patients. *Nefrologia*. 2012. 32 (5). P. 597-604. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11464.
15. Dobronravov V.A. et al. Myocardial ischemia in patients on maintenance haemodialysis: results of 7-year prospective observa-

tional study. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2013. 17 (1). P. 45-49. (In Russian).

16. Volkov M.M. et al. Atherosclerosis as the main factor of calcinosis of the heart valve apparatus in the predialysis period of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2007. 11 (4). P. 47-54. (In Russian).

17. George J.A., Brandenburg J.T., Fabian J. et al. Kidney damage and associated risk factors in rural and urban sub-Saharan Africa (AWI-Gen): a cross-sectional population study. *Lancet Glob. Health*. 2019. 7 (12). e1632-e1643. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30443-7.

18. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur. Heart J.* 2019 Feb 1. 40 (5). 475]. *Eur. Heart J.* 2018. 39 (33). P. 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

19. Pun P.H. et al. Characteristics of cardiac arrest and bystander resuscitation within outpatient dialysis clinics in North Carolina. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71. No 11. P. 303. doi: 10.1016/S0735-1097(18)30844-1.

20. Ametov A.S., Kurochkin I.O., Zubkov A.A. Saharnyj diabet i serdechno-sosudistye zabolevanija. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2014. No 13. P. 954-963. (In Russian).

21. Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Redka A.V. The influence of anemia on cardiovascular disease course. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016. 15 (1). P. 64-68. (In Russian). doi: 10.15829/1728-8800-2016-1-64-68.

22. Fouad S. Cost effectiveness of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in the management of anemic patients with chronic kidney disease: health insurance perspective. *Value in Health*. 2016. Vol. 19. P. A589. doi: 10.1016/j.jval.2016.09.1394.

23. Sharapov O.N. Serdechno-sosudistye oslozhenija u bol'nyh, s hronicheskoj bolezn'ju pochek, poluchajushhih programmnyj gemodializ. *Nauka i zdravoohranenija*. 2019. Vol. II, No 4. P. 8. (In Russian).

24. Makarov E.V., Maksudova A.N., Shakirov I.D. Status of the cardiovascular system in patients on hemodialysis. *Practical medicine*. 2015. Vol. 7. No 7. P. 124-129.

Received 16.07.2020

Revised 28.07.2020

Accepted 04.08.2020 ■

Information about authors

O.N. Sharapov, MD, PhD student at the department "Faculty Internal Diseases, Occupational Pathology, MFT, Hospital Internal Diseases and PID" of the Tashkent Pediatric Medical Institute; nephrologist at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation; Tashkent, the Republic of Uzbekistan; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2452-416X>
B.T. Daminov, MD, PhD, Professor at the department "Faculty Internal Diseases, Occupational Pathology, MFT, Hospital Internal Diseases and PID" of the Tashkent Pediatric Medical Institute; Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation; Tashkent, the Republic of Uzbekistan
S.V. Yarygina, MD, Head of the Department of Extracorporeal Detoxification, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

Шарапов О.Н.^{1,2}, Дамінов Б.Т.^{1,2}, Яригіна С.В.³

¹Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

²Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр нефрології та трансплантації нирки, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

³Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр урології, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Кардіоваскулярні патології в пацієнтів із хронічною хворобою нирок на гемодіалізі серед міського населення Республіки Узбекистан

Резюме. Актуальність. Хронічна хвороба нирок (ХХН) на сьогодні є незаперечним глобальним суспільним пріоритетом. Незважаючи на те, що поширеність ХХН і її вплив на здоров'я вивчалися в основному в економічно розвинених країнах, тягар цього захворювання ще більший в країнах, що розвиваються. **Мета дослідження:** вивчення структури серцево-судинних патологій у пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії, які отримують програмний гемодіаліз, серед міського населення Республіки Узбекистан. **Матеріали та методи.** Під час наукового дослідження були обстежені 104 пацієнти, які постійно проживають в м. Ташкент. Середній вік пацієнтів становив $49,7 \pm 11,7$ року. У дослідження були включені пацієнти з клінічно встановленим діагнозом ХХН V стадії в результаті нефропатії різного генезу. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували, ґрунтуючись на концентрації креатиніну в сироватці за формулою СКД-Ері. Сеанси гемодіалізу проводили за схемою 4 години 3 рази на тиждень. **Результати.** За результатами дослідження 104 пацієнтів у 62 (59,6 %) обстежених була виявлена серцево-судинна патологія. Найчастіше зустрічається артеріальна

гіпертензія, від неї страждали майже 53 % (n = 55) пацієнтів. Стабільна стенокардія напруження була діагностована в 38,5 % (n = 40) обстежених. Хронічна серцева недостатність виявлена в понад 19 % (n = 20) пацієнтів. **Висновки.** На підставі аналізу даних 104 пацієнтів із ХХН на програмному гемодіалізі можна припустити, що основними патологіями серцево-судинної системи у хворих міського населення були хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, стенокардія напруження й різні аритмії. Можна зробити висновок, що коморбідна патологія серцево-судинної системи займає провідне місце в структурі серцево-судинних уражень у пацієнтів із хронічною хворобою нирок термінальної стадії, які отримують програмний гемодіаліз, і суттєво не відрізнялася в статевому розрізі. Також можна відзначити високу частоту цукрового діабету в обстежуваних пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, що відповідає літературним даним.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гемодіаліз; серцево-судинна система; артеріальна гіпертензія; стенокардія; хронічна серцева недостатність

Шарапов О.Н.^{1,2}, Даминов Б.Т.^{1,2}, Ярыгина С.В.³

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки, г. Ташкент, Республика Узбекистан

³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Кардиоваскулярные патологии у пациентов с хронической болезнью почек на гемодиализе среди городского населения Республики Узбекистан

Резюме. Актуальность. Хроническая болезнь почек (ХБП) в настоящее время является неоспоримым глобальным общественным приоритетом. Несмотря на то, что распространенность ХБП и ее влияние на здоровье изучались в основном в экономически развитых странах, бремя этого заболевания еще больше в развивающихся странах. **Цель исследования:** изучение структуры сердечно-сосудистых патологий у пациентов с хронической болезнью почек V стадии, получающих программный гемодиализ, среди городского населения Республики Узбекистан. **Материалы и методы.** В ходе научного исследования были обследованы 104 пациента, постоянно проживающих в г. Ташкенте. Средний возраст пациентов составил $49,7 \pm 11,7$ года. В исследование были включены пациенты с клинически установленным диагнозом ХБП V стадии в результате нефропатий различного генеза. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали, основываясь на концентрации креатинина сыворотки по формуле СКД-Ері. Сессии гемодиализа проводили по схеме 4 часа 3 раза в неделю. **Результаты.** По результатам исследования 104 пациентов у 62 (59,6 %) обследованных была обнаружена сердечно-сосудистая патология. Самой частой оказалась артериальная гипер-

тензия, ею страдали почти 53 % (n = 55) пациентов. Стабильная стенокардия напряжения была диагностирована у 38,5 % (n = 40) обследованных. Хроническая сердечная недостаточность была выявлена у более чем 19 % (n = 20) пациентов. **Выводы.** На основании анализа данных 104 пациентов с ХБП на программном гемодиализе можно предположить, что основными патологиями сердечно-сосудистой системы у больных городского населения являлись хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, стенокардия напряжения и различные аритмии. Можно сделать вывод, что коморбидная патология сердечно-сосудистой системы занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек терминальной стадии, получающих программный гемодиализ, и существенно не отличается в половом разрезе. Также можно отметить высокую частоту сахарного диабета у обследуемых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что соответствует литературным данным.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; гемодиализ; сердечно-сосудистая система; артериальная гипертензия; стенокардия; хроническая сердечная недостаточность

Волосовець О.П.¹, Іванов Д.Д.², Кривопустов С.П.¹, Борисова Т.П.³, Волосовець А.О.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Оцінка впливу наслідків аварії на ЧАЕС на захворюваність та поширеність хвороб сечостатевої системи у дітей України

Резюме. Актуальність. Протягом останніх десятиліть у світі спостерігається значне збільшення поширеності та захворюваності на хвороби сечостатевої системи (ХСС) у дітей. **Метою дослідження** є оцінка зміни показників захворюваності та поширеності хвороб сечостатевої системи серед дитячого населення України за останні 20 років для визначення можливого впливу на їх розвиток несприятливих факторів оточуючого довкілля, зокрема впливу наслідків аварії на ЧАЕС та викидів автомобільного транспорту. **Матеріали та методи.** Під час аналізу використано дані ДУ «Центр медичної статистики МОЗ України» та Державної служби статистики України за період 1997–2019 рр. Застосовано методи системного підходу, кластерного, кореляційного та епідеміологічного аналізу. **Результати.** За останні 20 років спостерігається зростання на 37,4 % рівня захворюваності дітей України віком 0–17 років включно на хвороби сечостатевої системи. Також за останні роки зросла поширеність цієї патології на 52,6 %. У дітей, які мають статус постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, показник захворюваності на ХСС також зростає, але більш суттєво — на 70,7 % порівняно з загальнодержавними показниками захворюваності дітей на ХСС. В останні 7 років він перевищував загальнодержавні показники і аналогічні показники в дітей, які постійно проживають в областях країни, що не були забруднені внаслідок аварії на ЧАЕС у 1986 році. У дітей, які постійно проживають в областях країни, що мають території радіологічного контролю після Чорнобильської катастрофи, показники захворюваності на хвороби сечостатевої системи перевищували загальнодержавні показники на початку 90-х років та протягом усіх 20 років моніторингу, що потребує продовження спостереження за цим контингентом дітей і життя необхідних лікувально-діагностичних заходів. **Висновки.** Існуюча різниця між показниками захворюваності на ХСС, що спостерігається протягом 20 років, на користь більш високих показників захворюваності дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, та дітей із областей з територіями радіологічного контролю порівняно з іншими областями, вочевидь, вказує на можливий зв'язок між частотою та поширеністю хвороб сечостатевої системи у зазначених групах дитячого населення та медико-екологічними факторами, зокрема радіаційними. **Ключові слова:** діти; захворюваність; поширеність; інвалідність; хвороби сечостатевої системи; Чорнобильська катастрофа

Вступ

Протягом останніх десятиліть у світі спостерігається значне збільшення поширеності та захворюваності на хвороби сечостатевої системи (ХСС), зокрема в дітей [2, 4, 8, 9, 13]. Перш за все це стосується хронічного пієлонефриту, інфекцій сечовивідних шляхів і вторинних нефропатій, особливо обумовлених цукровим діабетом [5, 8, 10, 12, 13].

Так, сьогодні інфекції сечової системи є найчастіше встановлюваними інфекціями в дітей і посідають друге-третє місце серед усіх інфекційних хвороб дитячого віку, поступаючись лише захворюванням дихальних шляхів і кишковим інфекціям [5, 8]. У структурі хвороб органів сечостатевої системи сьогодні пієлонефрит посідає перше місце та становить від 50 до 68 % нефрологічної патології. До 7 % дівчаток та 2 % хлопчиків ві-

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

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

Для кореспонденції: Волосовець Олександр Петрович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: volosovets@ukr.net

For correspondence: Olexsander Volosovets, MD, PhD, Professor, Head at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: volosovets@ukr.net

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

ком до 6 років хворіють на піелонефрит. У 7 % дітей з гіпертермією виявляється мікробно-запальний процес у нирках. Частота вперше виявленого піелонефриту у дівчаток становить 9 випадків на 1000 осіб на рік [4, 5].

Сьогодні забруднене оточуюче довкілля, медико-генетичні фактори, нераціональне харчування, поліпрагмазія також сприяють зростанню частоти таких хвороб нирок у дітей, як дисметаболическі нефропатії, тубулоінтерстиційний нефрит, тубулопатії, що у подальшому можуть ускладнитись мікробно-запальним процесом, хронічною хворобою нирок і тяжкою вторинною гіпертензією з ураженням органів-мішеней, зокрема центральної нервової системи [4, 13, 18, 19]. Ці нозології в останні роки поспіль входять до першої десятки у структурі захворювань у дітей віком 0–17 років включно в Україні [2, 6–8].

Сьогодні одне з провідних місць у розвитку хвороб у дітей в Україні посідає вплив екологічно забрудненого довкілля, що включає наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) у 1986 році [1, 16]. Так, за обсягами викидів токсичних речовин у атмосферне повітря від стаціонарних і пересувних джерел на душу населення Україна входить до країн-лідерів щодо найбільших забруднювачів атмосферного повітря [11]. Крім того, викиди в приземний шар повітря, особливо від великої кількості автомобільного транспорту, містять низку токсичних хімічних елементів, зокрема свинець, до якого дитячий організм є вкрай чутливим внаслідок морфофункціональної незрілості [1, 3, 19]. Сечовивідна система є вкрай вразливою до дії сполук важких металів і радіонуклідів, зокрема свинцю, навіть у найменших концентраціях, оскільки є основним шляхом виведення їх з організму. Через це у нирках може розвинути низка дистрофічних і функціональних змін [3, 14, 15].

Подовжений вплив радіонуклідів на нирки в експерименті та клініці проявляється у прямих судинних ушкодженнях, що призводять до зменшення ниркової перфузії [15]. Важлива роль у захисті клітин каналців у пізніх радіаційних ураженнях нирок підтверджує концепцію про те, що пізні ефекти визначаються змінами паренхіматозних клітин, але не судин [16].

Тож зовсім не випадково хвороби сечостатевої системи у дітей згідно з чинним законодавством України віднесені до переліку хвороб і патологічних станів, ризик виникнення яких підвищується у результаті впливу на організм дитини іонізуючого опромінення та інших шкідливих чинників внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Метою дослідження була оцінка зміни показників захворюваності та поширеності хвороб сечостатевої системи серед дитячого населення України за останні 20 років для визначення можливого впливу на їх розвиток несприятливих факторів оточуючого довкілля, зокрема впливу наслідків аварії на ЧАЕС і викидів автомобільного транспорту.

Матеріали та методи

Проведено аналіз динаміки захворюваності та поширеності хвороб сечової системи у дітей з різних областей України, особливо тих, у яких знаходяться території ра-

діологічного контролю (ТРК), що утворились понад 30 років тому внаслідок аварії на ЧАЕС. Застосовувались методи статистичної оцінки й епідеміологічного аналізу статистичних даних щодо захворюваності та поширеності хвороб дитячого населення країни Центру медичної статистики МОЗ України з 1993 по 2019 рік [7].

Використовувались методи статистичного оцінювання, зокрема U-критерій знакових рангів (критерій Вілкоксона — Манна — Уїтні) для зіставлення показників захворюваності на ХСС дітей із одних і тих же регіонів України у різні часові проміжки та досліджуваних груп [16].

Проводився статистичний аналіз захворюваності та поширеності ХСС у наступних групах дітей: загальна кількість дітей у країні; діти, які проживають в областях з територіями радіологічного контролю (Вінницька, Волинська, Житомирська, Івано-Франківська, Київська, Рівненська, Сумська, Черкаська та Чернігівська); діти, які проживають в інших областях країни; діти, які згідно з чинним законодавством віднесені до категорії потерпілих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Кластерна оцінка областей України відповідно до рівнів захворюваності дитячого населення на ХСС була здійснена за методом k-середніх через співвіднесення рівнів показників захворюваності дитячого населення на ХСС до загальнодержавного показника та розподілу областей країни щодо наявності ТРК [16].

Для встановлення лінійної залежності і визначення кореляції та можливого зв'язку між обсягами викидів автомобільного транспорту, що, зокрема, містять свинець, у атмосферне повітря від пересувних джерел забруднення і рівнями захворюваності та поширеності ХСС у дітей з різних регіонів застосовувався ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman's rank correlation coefficient) [16]. Обсяги викидів визначались згідно з даними щорічної статистичної збірки Державної служби статистики України [11].

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програмного продукту Statistica 6.1 та Excel 2010.

Дослідження проводилося відповідно до основних положень ІСН GCP та Гельсінської декларації про етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів, та подальших її переглядів (Сеул, 2008) та відповідного засідання Комітету з питань етики зазначеного закладу освіти.

Результати та обговорення

За даними Центру медичної статистики МОЗ України, захворюваність дітей віком 0–17 років на хвороби сечостатевої системи у 2017 році становила 187 147 нових випадків ХСС, або 24,57 випадку на 1 тис. дітей (із них ХСС вперше були виявлені у 5475 дітей першого року життя, або у 15,3 випадку на 1000 дітей).

У 1997 році було вперше виявлено 223 763 випадки ХСС, або 17,87 випадку на 1000 дітей віком 0–17 років. Із них в дітей першого року життя відзначалося 6714 випадків, або 15,5 випадку на 1000 відповідного дитячого населення.

Поширеність ХСС у дітей становила 348 606 випадків, або 45,78 на 1000 дитячого населення. У 1997 році було у цілому виявлено 415 303 випадки ХСС, або 28,9 на 1000 дітей. Зазначимо, що за 20 років темп зростання поширеності ХСС у дітей віком 0–17 років включно становив 52,6 % ($p < 0,01$).

У дітей, які є потерпілими внаслідок аварії на ЧАЕС, віком 0–17 років вперше виявлено 10 644 випадки ХСС, або 27,45 випадку на 1000 відповідного дитячого населення. Поширеність ХСС у цих дітей становила 20 498 випадків, або 52,86 на 1000 відповідного дитячого населення. Зазначимо, що обидва ці показники перевищували загальнодержавні показники захворюваності та поширеності хвороб сечостатевої системи в дітей.

Як видно з табл. 1, за останні 20 років захворюваність на сечостатеві хвороби в дітей країни вірогідно

зросла на 37,4 % ($p < 0,05$). У дітей, які віднесені до постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, захворюваність на ХСС зросла більш суттєво — на 70,7 % ($p < 0,01$) (рис. 1).

Такі дані відповідають тренду зростання хвороб сечостатевої системи у дорослих і дітей у світі [9, 10, 12].

Уповільнення темпів зростання хвороб сечостатевої системи в дітей останнім часом, імовірно, пов'язано зі стійкою тенденцією до зниження поширеності гострого, хронічного гломерулонефриту та стабілізації росту інфекцій сечових шляхів. Зменшення захворюваності на гострий гломерулонефрит відповідає загальносвітовим даним, а позитивна динаміка захворюваності дітей на хронічний гломерулонефрит та інфекції сечової системи відображає впровадження в лікарську практику сучасних протоколів діагностики та лікування ХСС

Таблиця 1. Захворюваність на хвороби сечостатевої системи дітей України (0–17 років) у 1997 та 2017 рр. у розрізі областей і міст по убуванню (за даними Центру медичної статистики МОЗ України)

Найменування	Захворюваність у 1997 році		Захворюваність у 2017 році		Темп зміни показника з 1997 до 2017 р. (%)
	Абсолютні числа	На 1000 дітей	Абсолютні числа	На 1000 дітей	
Україна	223 763	17,87	187 147	24,57	+37,4
Миколаївська область	5204	16,37	7493	35,95	+119,5
Харківська область	13 431	22,44	15 218	35,70	+59,1
Дніпропетровська область	24 401	27,33	19 099	33,20	+21,6
Житомирська область	5952	17,07	7792	32,22	+88,7
Хмельницька область	6324	16,62	7674	32,17	+93,6
Рівненська область	4785	16,0	8837	31,75	+98,4
Місто Київ	9108	11,12	15 949	30,36	+173,0
Тернопільська область	6328	22,61	5989	30,02	+32,8
Черкаська область	2800	24,55	6045	29,76	+21,2
Івано-Франківська область	7396	16,60	7793	27,95	+68,5
Львівська область	12 596	19,87	13 416	27,67	+39,5
Чернівецька область	4321	18,19	4995	27,08	+48,8
Полтавська область	6096	18,19	6099	26,00	+42,9
Київська область	6426	14,72	8397	25,56	+73,6
Волинська область	5501	20,47	5902	24,66	+20,5
Кіровоградська область	5513	16,62	4191	24,57	+48,0
Сумська область	6328	19,00	4001	23,08	+21,4
Запорізька область	5342	12,26	6522	22,17	+80,8
Одеська область	9137	14,68	9320	20,29	+38,3
Луганська область	12 671	21,36	2075	19,14	-11,5
Вінницька область	9462	17,54	5154	17,73	+1,0
Херсонська область	5134	13,58	3413	17,25	+27,5
Донецька область	18 371	11,01	5290	17,23	+56,5
Чернігівська область	4358	17,68	2384	14,49	-18,3
Закарпатська область	4442	13,50	4099	14,04	+4,0
АР Крим	14 846	24,50	0	0,00	-
Місто Севастополь	1138	15,13	0	0,00	-

у дітей, особливо з гострим перебігом. Хоча тривожним фактом залишається зростання в дітей поширеності циститу і гострого циститу, що може свідчити про дефекти виховання та дефіцит у дітей навиків особистої гігієни.

Хвороби сечостатевої системи протягом останніх років входять до першої десятки в структурі захворювань у дітей віком 0–17 років, посідаючи за поширеністю 10-те рангове місце. Питома вага цієї патології серед усіх хвороб за захворюваністю становила 1,9 % проти 1,54 % у 1997 році, а за поширеністю — 2,6 % проти 2,1 % відповідно, що підтверджує збільшення поширеності нефроурологічної патології в дітей України, вочевидь, як наслідок поширення епідемії неінфекційної патології серед дитячого населення (хвороби серця та судин, цукровий діабет, новоутворення, ожиріння тощо).

Проте темпи зростання хвороб сечостатевої системи в останні 10 років дещо сповільнились та набули тенденцію до зниження (рис. 1). Цей факт можна пояснити зменшенням виявляемості цієї патології через брак спеціалістів і необхідного оснащення педіатричних клінік. У деяких випадках залишались недостатніми активне виявлення, лікування та диспансерний нагляд за хворими з ХСС, особливо в сільській місцевості. Індекс накопичення хронічної патології щодо хвороб сечостатевої системи за останні 20 років збільшився з 1,78 до 1,86, що свідчить про зростання поширеності цих патологічних станів на тлі зменшення захворюваності.

До речі, така сама тенденція спостерігається щодо більшості інших класів захворювань, за виключенням хвороб органів дихання та новоутворень [5, 17].

У дітей віком 0–6 років у 2017 році було зареєстровано усього 99 489 випадків ХСС, або 31,48 на 1000 населення. Захворюваність становила 63 587 випадків, або 20,12 на 1000 дитячого населення. Це становило 34,0 % від загальної кількості зареєстрованих ХСС в усіх вікових групах проти 29 % у 1997 році. Індекс накопичення хронічної патології для осіб цього віку становив 1,56 та мав найменше значення серед інших вікових когорт.

Більше третини виявлення ХСС у дітей спостерігалось у пацієнтів віком 7–14 років, у яких поширеність становила 136 428 випадків, або 40,42 на 1000 населення, а захворюваність — 64 385, або 19,4 випадку на 1000 відповідного дитячого населення. Це становило 34,4 % від загальної кількості зареєстрованих ХСС в усіх вікових групах проти 40 % у 1997 році. Так, при гострому гломерулонефриті в осіб віком 7–14 років поширеність була втричі більшою, ніж у віці 0–6 років, при хронічному гломерулонефриті — в 5 разів більшою, при інфекціях нирок — вдвічі більшою, при хронічному пієлонефриті — втричі більшою відповідно. Індекс накопичення хронічної патології для осіб цього віку становив 2,08, що відображає зростання ХСС саме у шкільному віці через суттєву зміну образу життя, тривалу експозицію впливу на дитячий організм бактеріальних та екоотоксичних факторів, низку інших медико-соціальних чинників.

В підлітковому віці спостерігався максимум поширення ХСС у дітей. Усього було зареєстровано 112 689 випадків, або 104,3 на 1000 населення. Це становило 31,6 % від загальної кількості вперше зареєстрованих випадків ХСС в усіх вікових групах проти 30,3 % у 1997 році.

У цій віковій групі захворюваність на ХСС становила 59 175 вперше виявлених випадків ХСС, або 54,8 на 1000 дітей, що утричі перевищувало рівень аналогічного показника в дітей молодшого та шкільного віку. Тобто зі збільшенням віку дітей зростає показник усіх вперше встановлених захворювань, що належать до сечостатевої системи. Індекс накопичення хронічної патології для пацієнтів цього віку становив 1,9, що відображає процес хронізації у цьому віці уронефрологічної патології. Аналогічні дані реєструються щодо вперше виявленої захворюваності та питомої ваги захворюваності на ХСС.

Тобто за 20 років дещо зменшилась захворюваність на ХСС у школярів при суттєвому зростанні їх виявлення в дітей віком 0–6 років включно та помірному в підлітків. Рівень захворюваності на ХСС дітей першого року життя залишився практично незмінним — близько 3 % від загальної кількості вперше зареєстрованих випадків ХСС.

Більш високі порівняно з загальнодержавними показниками поширеності захворювань сечостатевої системи спостерігались у Миколаївській (35,95 проти 16,37 у 1997 році), Харківській (35,7 проти 22,4 у 1997 році), Дніпропетровській (33,2 проти 27,3 у 1997 році), Житомирській (32,22 проти 17,07 в 1997 році), Хмельницькій (32,17 проти 16,62 у 1997 році) та Рівненській (31,75 проти 16,0 у 1997 році) областях.

Із цих областей-лідерів Житомирська та Рівненська області мають території радіологічного контролю внаслідок забруднення після Чорнобильської катастрофи. Інші області (Миколаївська, Дніпропетровська та Харківська) з високою захворюваністю дітей на ХСС мають розвинутий промисловий та аграрний сектор із значним навантаженням полутантів на оточуюче довкілля та організм дитини — від 203,5 г до 12 кг на одну особу відповідно [11].

У 1997 році найвищі показники захворюваності на ХСС спостерігались у дітей в АР Крим, Дніпропетровській, Тернопільській, Харківській і Черкаській областях.

У 2017 році найнижчі показники спостерігались у Закарпатській (14,04 проти 13,5 в 1997 році), Чернігівській (14,49 проти 17,68 у 1997 році), Донецькій (17,23 проти 11,01 у 1997 році) та Херсонській (17,25 проти 13,58 у 1997 році) областях.

За останні 20 років найбільший приріст захворюваності дітей на ХСС спостерігався у м. Києві (+173,6 %), Миколаївській (119,5 %), Рівненській (98,4 %), Хмельницькій (+93,6 %), Житомирській (+88,3 %), Запорізькій (+80,8 %), Київській (+73,6 %) та Івано-Франківській (+68,5 %) областях. Половину областей-лідерів за приростом становлять регіони з зонами ТРК (табл. 1).

Від'ємний приріст спостерігався у Луганській (–11,5 %) та Чернігівській (–18,3 %) областях.

У 2019 році в Україні було вперше зареєстровано 2928 дітей з інвалідністю внаслідок ХСС, або 3,9 випадку на 10 000 дітей. Вперше була встановлена інвалідність 368 дітям з ХСС, що становить 0,5 випадку на 10 000 дітей. Серед інших причин інвалідності хвороби сечостатевої системи мають питому вагу у 1,8 % (у 1997 році — у 2,0 %). Зазначимо, що більш ніж за 20 років кількість дітей з інвалідністю внаслідок ХСС зросла в 1,2 раза: з 2,5 на 10 000 дітей до 3,9 на 10 000 дітей, що свідчить про збільшення кількості ускладнень внаслідок перебігу ХСС на сьогодні, що завершуються формуванням хронічної хвороби нирок (ХХН). Вперше встановлена інвалідність залишилась практично на одному рівні. У структурі інвалідності внаслідок ХСС переважають хронічна хвороба нирок і вроджені аномалії розвитку нирок і сечовивідних шляхів.

З огляду на епідеміологічні дослідження провідних європейських нефрологічних наукових шкіл сьогодні прогнозована кількість пацієнтів дитячого віку, які страждають від ХХН, в Україні може становити близько 450 осіб, оскільки статистичні дані щодо поширеності хвороб та захворюваності дітей віком старше одного року МОЗ України з 2018 року не опрацьовуються. Вочевидь, приріст ХХН формується за рахунок зростання поширеності тих хвороб сечостатевої системи і захворювань, що значно пошкоджують нирки, а саме вроджених вад розвитку сечовивідної системи, які ускладнюються мікробним запаленням, системних хвороб, цукрового діабету, серцево-судинних захворювань. Так, тільки у 2019 році було зареєстровано 1193 випадки вроджених вад розвитку сечостатевої системи, що становило 4,00 на 1000 дітей першого року життя.

З них 7 дітей померло. Найбільша кількість вад розвитку сечостатевої системи була зареєстрована у дітей м. Києва, Харківської, Луганської та Запорізької областей, що відносяться до значних індустріальних регіонів. Найменше вад було виявлено у дітей із Закарпаття, Миколаївщини та Сумщини.

Найвищі показники інвалідності внаслідок ХСС були у Закарпатській (5,0 на 10 000 дітей), Хмельницькій (5,5 на 10 000 дітей) областях. Зазначимо, що високі показники інвалідності дітей внаслідок ХСС спостерігались у Сумській (5,1 на 10 000 дітей), Івано-Франківській (5,0 на 10 000 дітей), Вінницькій (4,6 на 10 000 дітей), Рівненській (4,4 на 10 000 дітей) областях. Із 9 областей з територіями радіологічного контролю в 4 рівень інвалідності внаслідок ХСС перевищував середній загальнодержавний показник.

Кластеризацію областей України залежно від рівнів захворюваності на ХСС та розподілу областей подано у табл. 2.

Звертають на себе увагу регіони з високою захворюваністю на ХСС — Миколаївська, Харківська, Дніпропетровська, Хмельницька області та м. Київ, де є значно кращим виявлення хвороб сечостатевої системи через наявність кадрів та оснащених дитячих лікарень. Окрім того, зростання уронефрологічної патології у дітей, можливо, пов'язане зі значним промисловим потенціалом та інтенсивним рухом автомобільного транспорту, що негативно впливає на оточуюче довкілля. Серед областей з ТРК найбільш високі показники захворюваності дітей на ХСС спостерігались у Житомирській, Рівненській та Івано-Франківській областях.

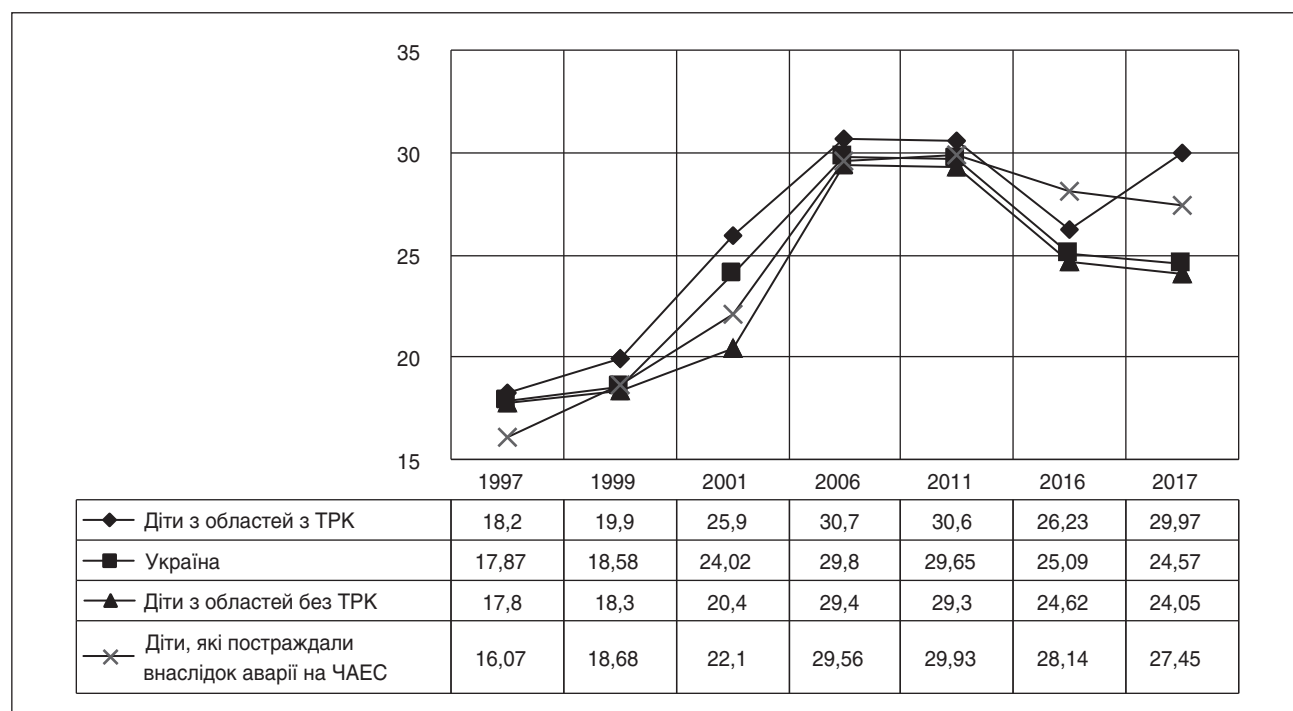


Рисунок 1. Порівняльна динаміка рівнів захворюваності на хвороби сечостатевої системи у дітей України віком 0–17 років включно, дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, дітей із областей з ТРК та областей без ТРК (1997–2017 рр.)

Низькі рівні захворюваності на ХСС у дітей із Чернігівської, Закарпатської, Донецької та Херсонської областей можна пояснити недостатнім виявленням патології сечостатевої системи через брак спеціалістів відповідного профілю та проблеми з запровадженням у лікарську практику сучасних лікувально-діагностичних технологій.

Показники захворюваності на хвороби сечостатевої системи дітей із областей з ТРК були більшими за загальнодержавні показники на 21,9 % ($p > 0,05$) та усі роки спостереження перевищували показники захворюваності в дітей з інших областей на 24,6 % ($p > 0,05$). Показник захворюваності на ХСС у дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, був більшим на 11,6 % від загальнодержавного рівня захворюваності на цю патологію та менше на 9,4 % від показників захворюваності у дітей із областей з ТРК (рис. 1).

Вочевидь, діти, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, протягом усіх 20 років спостереження мали більш високі показники захворюваності на ХСС, що суттєво перевищувало загальнодержавні показники.

Це може вказувати на те, що вплив наслідків аварії на ЧАЕС на їх організм продовжується вже у другому поколінні дітей від батьків, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Зовсім інша картина щодо співвідношень рівнів захворюваності на ХСС у цих контингентів дітей спостерігалась у 1997 році, коли показники дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, були меншими від загальнодержавних показників та показників захворюваності на ХСС дітей із радіаційно забруднених областей.

У дітей, які постійно проживали в областях з ТРК, захворюваність на ХСС зросла на 64,7 %, що у 1,8 раза більше, ніж у дітей із областей без ТРК. Найбільший серед інших досліджуваних груп приріст захворюваності на ХСС — понад 70 % — був у дітей, які мали статус осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, що може свідчити про наявність певного зв'язку між радіаційним фактором і розвитком уражень нирок та сечовивідних шляхів.

Нами була проведена оцінка можливих кореляційних зв'язків між рівнем захворюваності дітей на ХСС у 2015 році та обсягами викидів автомобільного транспорту, що містять свинець — один із найбільш токсичних щодо сечовивідної системи поллютантів.

Так, тільки у 2015 році, за даними Державної статистичної служби України, до атмосферного повітря потрапило 1,4 млн тон викидів автомобільного транспорту та майже 83 тони свинцю, переважно від автотранспорту [11].

За результатами проведеного аналізу було встановлено, що коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ) дорівнює 0,303, а зв'язок між досліджуваними ознаками був прямим, але слабкої сили зв'язку за шкалою Чеддока при кореляції, що не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$), між захворюваністю дітей на ХСС та викидами автомобільного транспорту в атмосферне повітря.

Порівнюючи показники захворюваності дітей на ХСС між радіаційно забрудненими та іншими областями, необхідно зробити висновок, що основними чинниками розвитку ХСС на сьогодні є комплекс соціальних, психологічних, екологічних, спадкових та інших факторів. Водночас на забруднених територіях роль радіаційного фактору у часі зберігається.

Існуюча різниця між показниками захворюваності на ХСС, що спостерігається протягом 20 років, на користь високих показників захворюваності серед дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, та дітей з областей з ТРК порівняно з іншими областями, вочевидь, вказує на можливий зв'язок між частотою та поширеністю хвороб сечостатевої системи у зазначених групах дитячого населення та медико-екологічними факторами, зокрема радіаційним.

Висновки

За останні 20 років спостерігається зростання на 37,4 % рівня захворюваності дітей України віком 0–17 років включно на хвороби сечостатевої системи. Також за останні роки зросла поширеність цієї патології на 52,6 %.

Таблиця 2. Кластеризація областей України за рівнями захворюваності на хвороби сечостатевої системи

Рівень захворюваності дітей на ХСС	Області з територіями радіологічного контролю	Області без територій радіологічного контролю
Області з рівнем захворюваності дітей на ХСС вище від загальнодержавного	Житомирська Рівненська Івано-Франківська Черкаська Київська	Миколаївська Харківська Дніпропетровська Хмельницька Місто Київ
Області з рівнем захворюваності дітей на ХСС, близьким до загальнодержавного показника	Волинська Сумська	Тернопільська Львівська Чернівецька Одеська Кіровоградська Полтавська
Області з рівнем захворюваності дітей на ХСС нижче від загальнодержавного	Вінницька Чернігівська	Луганська Донецька Херсонська Закарпатська

У дітей, які мають статус постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, показник захворюваності на ХСС також зростає, але більш суттєво — на 70,7 % порівняно з загальнодержавними показниками. В останні 7 років він перевищував загальнодержавні показники і аналогічні показники в дітей, які постійно проживають в областях країни, що не були забруднені внаслідок аварії на ЧАЕС у 1986 році.

У дітей, які постійно проживають в областях країни, що були забруднені внаслідок аварії на ЧАЕС у 1986 році, показники захворюваності на хвороби сечостатевої системи перевищували загальнодержавні показники на початку 90-х років та протягом усіх 20 років моніторингу, що потребує продовження спостереження за цим контингентом дітей та життя необхідних лікувально-діагностичних заходів.

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

Фінансування. Фінансування з державного бюджету. Впровадження науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Діагностика порушень серцево-судинної, дихальної та травної систем у новонароджених та дітей з поширеною неінфекційною патологією та їх терапія» (2012–2016). Код державної реєстрації 0112U001772.

Список літератури

1. Антипкін Ю.Г., Резниченко Ю.Г., Ярцева М.О. Вплив факторів навколишнього середовища на стан здоров'я дітей раннього віку. *Перинатологія і педіатрія*. 2012. № 1(49). С. 48–51. URL: http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond_publications/perinatologiya-ipediatriya/perinatologiyaiypediatriya_2012_1.pdf.
2. Багдасарова І.В., Фоміна С.П. Хронічна хвороба нирок у дітей та стан замісної ниркової терапії в Україні. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015. № 1(45).
3. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Морозова Я.С. и др. Свинец в системе мать — новорожденный как индикатор опасности химической нагрузки в регионах экологического неблагополучия. *Гигиена и санитария*. 2002. № 4. С. 45–46.
4. Иванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря. *Навчально-методичний посібник*. 2-ге видання, перероблене. *Донецьк: Видавець Заславський О.Ю.*, 2012. 182 с.
5. Інфекції сечовивідних шляхів у дітей. *Детский доктор*. 2011. № 2(9). С. 12–15.
6. Моїсеєнко Р.О., Дудіна О.О., Гойда Н.Г. Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011–2015 роки. *Современная педиатрия*. 2017. № 2(82). С. 17–27. doi: 10.15574/SP.2017.82.17.

7. Надання медичної допомоги дітям 0–17 років у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України: статистично-аналітичний довідник. *Гол. ред. В.М. Заболотько*. 2020. [Електронний ресурс]. Режим доступу: ukrmedstat@medstat.gov.ua

8. Стан надання медичної допомоги дітям з нефрологічними захворюваннями в Україні за 1999–2003 роки (звіт головного дитячого нефролога МОЗ України проф. Іванова Д.Д.). *Київ, 2003*. 22 с.

9. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011. Vol. 80(12). P. 258–1270. doi: 10.1038/ki.2011.368.

10. Gulati S., *Chronic Kidney Disease in Children* / Chief Editor: Craig B Langman (Updated: Jul 21.2020). <https://emedicine.medscape.com/article/984358-overview> [Internet].

11. Environment of Ukraine. *Statistical yearbook*. State Statistics Service of Ukraine. Kyiv, 2015. 242 p.

12. Fathallah-Shaykh S.A., Flynn J.T., Pierce C.B. et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKID cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2015. № 10. P. 571. doi: 10.2215/CJN.07480714.

13. Harshman L.A., Johnson R.J., Matheson M.B. et al. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts. *Kidney Int*. 2014. Vol. 86. P. 246–250. doi: 10.1038/ki.2014.190.

14. Krochak R.J., Baker D.G. Radiation nephritis. *Clinical manifestations and pathophysiologic mechanisms* *Urology*. 1986 May. № 27(5). P. 389–93. doi: 10.1016/0090-4295(86)90399-7.

15. Igaki H., Karasawa K., Sakamaki H. et al. Renal dysfunction after total body irradiation. *Strahlenther Onkol*. 2005. № 181. P. 704–708. doi: 10.1007/s00066-005-1405-8.

16. Nisbet R., Miner C., Yale K. *Handbook of Statistical Analysis and Data Mining Applications*. Second Edition. Academic Press, 2018. P. 1–795.

17. Volosovets O.P., Kryvopustov S.P., Volosovets T.M., Abaturtov O.E., Kryuchko T.O. Changes in health status of child population of Ukraine after Chernobyl catastrophe. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. LXXII. № 10. P. 1974–1976. PMID: 31982025.

18. Warady B.A., Abraham A.G., Schwartz G.J. et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKID) Cohort. *Am. J. Kidney Dis*. 2015. № 65. P. 878. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008.

19. WHO/EEA (European Environment Agency/WHO Regional Office for Europe). *Children's health and environment. A review of evidence*. EEA, Copenhagen, 2002. 227 p.

Отримано/Received 04.08.2020

Рецензовано/Revised 21.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2020 ■

Information about authors

Oleksandr Volosovets, MD, PhD, Professor, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

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

Sergii Kryvopustov, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7665-624X>

Tamara Borysova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dmsa.dp.ua; phone +380504225709; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

Anton Volosovets, MD, PhD, Associate Professor at the Department of emergency medicine, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: healermaster@gmail.com; ORCID id: orcid.org/0000-0002-5225-1480

Волосовец А.П.¹, Иванов Д.Д.², Кривоустов С.П.¹, Борисова Т.П.³, Волосовец А.А.²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

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

³ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Оценка влияния последствий аварии на ЧАЭС на заболеваемость и распространенность болезней мочеполовой системы у детей Украины

Резюме. Актуальность. В течение последних десятилетий в мире наблюдается значительное увеличение распространенности и заболеваемости болезнями мочеполовой системы (БМС) у детей. **Целью исследования** является оценка изменений показателей заболеваемости и распространенности болезней мочеполовой системы среди детского населения Украины за последние 20 лет с целью определения возможного влияния на их развитие неблагоприятных факторов окружающей среды, в частности последствий аварии на ЧАЭС и выбросов автомобильного транспорта. **Материалы и методы.** При анализе использованы данные ГУ «Центр медицинской статистики МЗ Украины» и Государственной службы статистики Украины за период 1997–2019 гг. Используются методы системного подхода, кластерного, корреляционного и эпидемиологического анализа. **Результаты.** За последние 20 лет наблюдается рост на 37,4 % уровня заболеваемости детей Украины в возрасте 0–17 лет включительно болезнями мочеполовой системы. Также за последние годы выросла распространенность этой патологии на 52,6 %. У детей, имеющих статус пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, показатель заболеваемости БМС также увеличился, но более существенно — на 70,7 % по сравнению с общегосударственными показателями заболеваемости детей БМС. В последние 7 лет он превышал

общегосударственные показатели и аналогичные показатели у детей, постоянно проживающих в областях страны, которые не были загрязнены в результате аварии на ЧАЭС в 1986 году. У детей, постоянно проживающих в областях страны с территориями радиологического контроля после Чернобыльской катастрофы, показатели заболеваемости болезнями мочеполовой системы превышали общегосударственные показатели в начале 90-х годов и на протяжении всех 20 лет мониторинга, что требует продолжения наблюдения за этим контингентом детей и проведения необходимых лечебно-диагностических мероприятий. **Выводы.** Существующая разница между показателями заболеваемости болезнями мочеполовой системы, которая наблюдается в течение 20 лет, в пользу более высоких показателей заболеваемости детей, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, и детей из областей с территориями радиологического контроля по сравнению с другими областями Украины указывает на возможную связь между частотой и распространенностью болезней мочеполовой системы в указанных группах детского населения и медико-экологическими факторами, в том числе радиационным.

Ключевые слова: дети; заболеваемость; распространенность; инвалидность; болезни мочеполовой системы; Чернобыльская катастрофа

O.P. Volosovets¹, D.D. Ivanov², S.P. Kryvopustov¹, T.P. Borysova³, A.O. Volosovets²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

³State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Assessment of the impact of the consequences of the Chernobyl accident on the incidence and prevalence of diseases of the genitourinary system in children of Ukraine

Abstract. Background. Over the past decades, the world has seen a significant increase in the prevalence and incidence of the genitourinary system diseases (GUSD) in children. The purpose of the study was to assess changes in the incidence and prevalence of diseases of the genitourinary system among the children population of Ukraine for the past 20 years in order to determine the possible impact of adverse environmental factors on their development, in particular the consequences of the Chernobyl accident and emissions from motor transport. **Materials and methods.** The analysis used the data of the State Institution "Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine" and the State Statistics Service of Ukraine for the period of 1997–2019. Methods of a systematic approach, cluster, correlation and epidemiological analysis were used. **Results.** Over the past 20 years, there has been a 37.4% increase in the incidence rate of GUSD among Ukrainian children (0–17 years). Also, in recent years, the prevalence of this pathology has increased by 52.6 %. Children with the status of victims of the Chernobyl accident had a significant increase in the incidence of GUSD (by 70.7 %) compared to the national indicators of the incidence of GUSD in children. For the last 7 years, this rate has

exceeded the national indicators and similar indicators for children permanently residing in regions that were not radioactively contaminated as a result of the Chernobyl accident in 1986. Among children permanently residing in the regions of the country with territories of radiological control after the Chernobyl disaster, indicators of the incidence rates of diseases of the genitourinary system exceeded national ones in the early 90s and throughout the entire 20 years of monitoring. This fact requires continued monitoring of this cohort of children and taking the necessary medical and diagnostic measures. **Conclusions.** The existing difference between the 20-year term incidence rates of diseases of the genitourinary system has shown higher incidence among children affected by the Chernobyl accident, and children from regions with territories of radiological control in comparison with other regions of Ukraine. This fact clearly indicates a possible correlation between frequency and prevalence of diseases of the genitourinary system in these groups of the children population and medical and environmental factors, including radiation.

Keywords: children; incidence; prevalence; disability; diseases of the genitourinary system; Chernobyl disaster

Іванов Д.Д.¹, Іванова М.Д.²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Universita degli Studi Milano-Bicocca, м. Мілан, Італія

Важливі аспекти лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок IV–V стадії й цукровим діабетом II типу

Резюме. У статті подано огляд сучасної статистики захворюваності на хронічну хворобу нирок (ХХН) в Україні та світі. На сьогодні провідним етіологічним чинником ХХН у світі є цукровий діабет (ЦД) та супутня йому діабетична нефропатія, що є складним мультифакторним захворюванням із множинним ураженням органів та систем організму. При цьому в Україні значна частка цих пацієнтів знаходиться на стадії ХХН IV–V, що відповідає ШКФ 15–29 та < 15 мл/хв/1,73 м² відповідно. Контроль глікемії та антигіпертензивна терапія є первинними ланками в управлінні захворюванням на додіалізованому етапі разом із дієтою з низьким вмістом білка й вуглеводів. Ключовим питанням у веденні таких пацієнтів є те, що дієтичні обмеження на додіалізованому етапі можуть мати небажані наслідки для загального нутритивного статусу пацієнта, тому важливим є вирішення питання про їх корекцію без втручання в біохімічний профіль пацієнта та уникаючи підвищеного ризику втрати функції нирки. Призначення кетонових аналогів амінокислот на додіалізованому етапі демонструє ефективність у відновленні амінокислотного балансу з анаболізмом білка, знижуючи концентрацію сечовини в крові та коригуючи мінеральний статус. Позитивний ефект спостерігається при ШКФ < 25 мл/хв/1,73 м², задокументовані переваги починаються з рівня ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² та найбільш виражені в пацієнтів із ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м².

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; швидкість клубочкової фільтрації; цукровий діабет; діабетична нефропатія; низькобілкова дієта; кетонові аналоги амінокислот

Хронічна хвороба нирок (ХХН) — всесвітньо поширений патологічний стан, що являє собою значний тягар для всесвітньої системи охорони здоров'я із тяжкими соціоекономічними наслідками. ХХН визначається як порушення функції нирок протягом 3 і більше місяців із негативним впливом на здоров'я та загальний стан організму. При цьому діагноз ХХН встановлюється за умови зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² щонайменше двічі за період 90 днів незалежно від наявності інших маркерів ушкодження нирок [1, 2].

Незважаючи на те що в первинній ланці системи охорони здоров'я ХХН зазвичай безсимптомна, її ізольований варіант скоріше виняток, ніж правило, оскільки ця патологія зазвичай супроводжується супутніми захворюваннями, як-от: гіпертензія, цукровий

діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання. Ефективне своєчасне виявлення ХХН є важливим для запобігання прогресуванню до термінальної стадії та ускладненням із боку інших систем та органів, а також для збереження якості життя пацієнта [1–3].

На сьогодні загальне ураження популяції ХХН становить 11–13 % у всьому світі. За даними дослідження The Global Burden of Disease, світова захворюваність на ХХН зросла на 89 % у період з 1990 по 2016 рік [2–5]. Міжнародна спільнота нефрологів у 2017 році подала аналіз етіологічних чинників ХХН у Центральній та Східній Європі, серед яких провідне місце займають: цукровий діабет (24 %), серцево-судинні захворювання та гіпертензія (23 %), гломерулонефрит (13 %) [6].

На особливу увагу заслуговують пацієнти із претермінальною (ХХН IV) та термінальною стадіями (ХХН

V) ниркової недостатності із ШКФ 15–29 та < 15 мл/хв/1,73 м² відповідно. У загальній структурі світової захворюваності на ХХН частка таких хворих становить 11–15 %. Пацієнти з IV–V стадіями потребують ретельної переддіалізної підготовки та значних зусиль із боку системи охорони здоров'я для збереження якості життя та збільшення його тривалості. При цьому пізні звернення пацієнта на цих стадіях підвищує ризик загальної смертності на 23 та 29 % відповідно протягом першого року. Зниження ШКФ до 15 мл/хв/1,73 м² є абсолютним показанням до нирково-замісної терапії.

Згідно з KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, діаліз повинен бути застосований при наявності одного чи більше з таких факторів, що виникають при ХХН: серозит, порушення кислотно-лужного або електролітного стану, неможливість контролювати загальний об'єм рідини організму або артеріальний тиск, прогресивне порушення харчового статусу пацієнта або порушення з боку когнітивних функцій. Це часто, але не обов'язково відбувається при ШКФ 5–10 мл/хв/1,73 м² (2B). В адаптованій клінічній настанові 2015 року «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом» наголошується, що «діаліз потрібно починати за ШКФ 15 мл/хв та наявності однієї або більше із перелічених ознак: симптоми уремії, гіпергідратація, артеріальна гіпертензія, що не піддається контролю, прогресивне погіршення харчового статусу. У будь-якому випадку діаліз слід розпочати до того, як ШКФ знизиться до 6 мл/хв/1,73 м², навіть якщо проводиться оптимальний переддіалізний догляд та немає жодних перелічених симптомів. У пацієнтів із групи високого ризику, наприклад при цукровому діабеті, віддають перевагу більш ранньому початку діалізної терапії (рівень доказовості C). Для впевненості, що діаліз буде розпочато до того, як ШКФ знизиться до 6 мл/хв, у клінічних умовах слід орієнтуватись на цифри 8–10 мл/хв (рівень доказовості C)» [1, 7]. Зниження ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² та наявність супутньої патології, як-от: цукрового діабету, гіпертензії або серцево-судинних захворювань — підвищують ризик розвитку гострого ураження нирок на тлі ХХН на понад 95 %.

Станом на 2020 рік переважна більшість пацієнтів із ХХН у світі знаходиться на стадії ХХН III–V, а в Україні — на стадії ХХН IV–V [1, 3, 8].

За даними Національного реєстру, станом на 2018 рік в Україні зареєстровано близько 10 тисяч людей, що отримують нирково-замісну терапію, що становить 22,9 на 100 тисяч населення. Більше половини цієї популяції має стадію ХХН V, із яких 83 % отримували нирково-замісну терапію, при цьому кількість пацієнтів із ШКФ < 10 мл/хв/1,73 м² на початку лікування становила 62 %, ШКФ 10–15 мл/хв/1,73 м² — 35,6 %; ШКФ 15–25 мл/хв/1,73 м² — 2,4 %. Всього в Україні близько 37 тисяч хворих страждають на ХХН III–V стадії, з них 40 % — на ХХН III, 17 % — ХХН IV та 43 % — ХХН V стадії, при цьому близько 16,5 тис. осіб мають показники ШКФ між 15–25 мл/хв/1,73 м² [8].

Серед причин ХХН основною є ЦД — 25 % випадків, що відповідає світовій тенденції (14 й 11 % — ЦД I та II типу відповідно), із них 32 % пацієнтів мали ХХН IV стадії та 17 % — ХХН V. Усього 1,5 тис. чоловік, хворих на діабетичну нефропатію із ХХН V стадії, отримували нирково-замісну терапію [8].

Діабетична нефропатія (ДН) — це захворювання, що уражає нирки за наявності ЦД I або II типу. Світова статистика вказує на понад 8 % уражених серед світового населення [9, 10].

За даними статистичної оцінки, близько 40 % пацієнтів із ЦД хворіють на ХХН із значною частотою розвитку термінальної ХХН, що потребує діалізу та трансплантації. На сьогодні ЦД II типу у 30–50 % випадків є причиною термінальної ХХН у всьому світі [10, 11].

Небезпека захворювання полягає у складному патогенезі з мультитаргетним ураженням багатьох органів: окрім розвитку нефропатії такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень через атеросклеротичні та артеріосклеротичні механізми, розладів мінерального обміну, анемії, інфекцій та затримки рідини [11].

Незважаючи на різницю в етіології ЦД I та II типів, обидва захворювання призводять до дефіциту інсуліну та гіперглікемії. Установлено, що усунення гіперглікемічного стану призводить до зупинки або часткового регресу ХХН. Лікування обох типів ЦД при ХХН повинно мати на меті високий рівень надійності та уважний контроль за станом глікемії та супутніх захворювань [11]. Ще більш важливим є контроль артеріального тиску (АТ) при ЦД, оскільки обидва захворювання призводять до прогресуючого гломерулосклерозу та пришвидшують перехід ХХН у термінальну стадію [9, 11].

Окрім рівня ШКФ, альбумінурії та АТ, глікемія та дисліпідемія є важливими факторами у прогнозуванні перебігу ХХН [1, 2, 11]. Пацієнти із ХХН та ЦД мають підвищений ризик гострих ускладнень, пов'язаних із діабетом, таких як гіпоглікемія та діабетичний кетоацидоз, а також віддалених ускладнень у вигляді ретинопатії, нейропатії, діабетичної стопи, термінальної ХХН із потребою діалізу або трансплантації, серцево-судинних ускладнень (аритмія та серцева недостатність). Тому ведення таких пацієнтів передбачає комплексну оцінку стану пацієнта з оцінкою усіх можливих ускладнень і вимагає посиленої уваги. Дослідження в пацієнтів із ЦД II типу та ХХН демонструють значні переваги мультифакторного втручання з модифікацією факторів ризику та способу життя для запобігання розвитку зазначених ускладнень та зниження смертності [12–14].

Антигіпертензивна терапія

Всесвітня організація з вивчення захворювань нирок Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) пропонує оцінку таких факторів для прогнозування перебігу ХХН при ЦД: первинна причина, рівень ШКФ, рівень альбумінурії, вік, стать, національність, рівень АТ, рівень глікемії, дисліпідемія, іс-

торія серцево-судинних захворювань, паління, вживання нефротоксичних речовин. У пацієнтів із ХХН та ЦД рекомендовано, щоб глікемічний контроль був обов'язковою частиною стратегії ведення водночас із призначенням антигіпертензивної терапії із блокуванням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА)), статинів та антиагрегантів [1, 2].

У пацієнтів із ХХН незалежно від наявності ЦД на переддіалізованому етапі важливим є визначення цільових рівнів АТ. Пацієнти, у яких показники систолічного АТ перевищують 130 мм рт.ст., а діастолічного — 80 мм рт.ст., підлягають антигіпертензивній терапії незалежно від рівня альбумінурії, препаратами першої лінії є іАПФ та БРА. Пацієнтам із ХХН та ЦД рекомендований негайний початок антигіпертензивної терапії з іАПФ або БРА незалежно від показників АТ та альбумінурії [15]. Разом із тим наголошується, що навіть помірне підвищення рівнів альбумінурії призводить до зростання ниркових та серцево-судинних ризиків [16–20].

Плацебо-контрольовані дослідження IRMA-24 та INNOVATION5 задіяли пацієнтів із ЦД II типу та ХХН із помірним підвищенням альбумінурії (30–300 мг/ммоль) із метою встановлення ефекту блокування РААС на уповільнення прогресування ХХН. Результати встановили позитивний ефект використання препаратів груп БРА та іАПФ, що полягав у зниженні АТ та уповільненні прогресування ХХН, що посилювався з ростом альбумінурії, порівняно з плацебо. Інші два дослідження (IDNT6, RENAAL7) встановили ефект ірбесартану та лосартану на зниження на 16–33 % ризику подвоєння рівня сироваткового креатиніну в пацієнтів з альбумінурією понад 1 г/день, що було асоційоване з відстроченням прогресування ХХН до термінальної стадії незалежно від рівнів АТ. Загалом дані Cochrane systematic review вказують на позитивний ефект блокування РААС щодо зниження прогресування ХХН у пацієнтів із ЦД та ХХН завдяки зниженню рівня альбумінурії та відстрочення росту креатинінемії, підкреслюються незначні розбіжності дії між групами іАПФ та БРА та їх добра переносимість. Рекомендується унікати призначення обох груп препаратів одночасно. Після призначення цих препаратів у пацієнтів із ЦД та ХХН необхідно монітувати рівні АТ, сироваткового креатиніну та калію протягом 2–4 тижнів із метою оцінки можливого подальшого підвищення дози [16–20]. Для суспільного обговорення в настановах KDIGO-2020 запропонований цільовий рівень систолічного тиску, що менший за 120 мм рт.ст.

Контроль глікемії

Відомо, що пацієнти з ЦД та ХХН мають підвищений ризик гіпоглікемії, тому важливим є ретельний вибір антигіперглікемічних агентів із низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, особливо в тих пацієнтів, які не можуть проводити щоденний контроль рівня глюкози крові.

Важливим фактором контролю ХХН при ЦД I та II типів є вимірювання рівнів глікованого гемоглобіну A1c (HbA1c) для дотримання цільових значень глікемії. KDIGO рекомендує вимірювання HbA1c щонайменше двічі на рік у пацієнтів із ХХН та ЦД I та II типів, заважаючи, що вимірювання чотири рази на рік може покращити моніторинг глікемії та виявити потреби в корекції антигіперглікемічної терапії [1].

Разом із тим дані останніх досліджень вказують на зниження значущості та вірогідності вимірів рівнів HbA1c у пацієнтів із ЦД при прогресуванні ХХН до IV–V стадії (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²), коли рівень показника знижується через ріст анемії, використання еритропоетинів та можливий початок діалізу. У цьому випадку, ймовірно, варто звернути увагу на пряме вимірювання глікемії, що може бути складним завданням у деяких пацієнтів.

Як альтернативні маркери були запропоновані рівні глікованого альбуміну та фруктозаміну, що відображають глікемію в більш вузькому часовому проміжку (2–4 тижні) завдяки меншому часу їх перебування в крові. Рівень глікованого альбуміну корелював зі зниженими рівнями смертності від усіх причин та кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ХХН IV–V стадії та на хронічному гемодіалізі [21]. Важливо пам'ятати, що рівні глікованого альбуміну та фруктозаміну можуть мати меншу вірогідність порівняно з прямим вимірюванням глюкози крові у зв'язку з розвитком гіпоальбумінемії в пацієнтів із ЦД та ХХН через дієтичні обмеження та/або гемодіаліз [22].

Рекомендоване дотримання цільових значень HbA1c < 7,0 % (53 ммоль/моль) для запобігання або віддалення мікрovasкулярних ускладнень ЦД та дієтичної нефропатії. При цьому зазначається, що цільові рівні глікованого гемоглобіну не повинні бути нижчими з метою запобігання гіпоглікемії [23–26].

Зауважується, що самостійний щоденний контроль глікемії пацієнтом, особливо при ХХН IV–V стадії, допомагає запобігання гіпоглікемії та пов'язаних із нею ризиків, тому важливо навчати пацієнта самостійно контролювати рівні глікемії на переддіалізованому етапі.

Зниження ниркового кліренсу інсуліну спостерігається при падінні ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² і стає особливо помітне при зниженні ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м², коли інсулінові депо виснажуються і знижується метаболізм інсуліну печінкою. Початок діалізу знижує інсулінову резистентність і посилює розпад інсуліну, полегшений метаболізм інсуліну печінкою призводить до нормалізації рівнів інсуліну та глікемії.

Ризик гіпоглікемії високий у пацієнтів із тяжкою ХХН, які лікуються антигіперглікемічними препаратами, що піднімають рівень інсуліну (інсулін, сульфонілурати, меглітиніди), тому без щоденного моніторингу рівня глюкози крові складно уникнути епізодів гіпоглікемії. Частковий контроль досягається шляхом призначення антигіперглікемічних препаратів, що не мають прямої гіпоглікемічної дії (метформін, непрямі інгібітори натрій-глюкозного котранспортера A2 —

гліфлозини, антагоністи GLP-1-рецепторів), які мають беззаперечні переваги в пацієнтів із ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² та ЦД II типу у зниженні ризику розвитку ускладнень та збереженні функції нирки [1, 27, 28].

У пацієнтів із ЦД II та ХХН стадії IV–V (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) перевага надається гліфлозину, що доказово уповільнює прогресування ХХН порівняно з метформіном (CREDESCENCE trial). Метформін не показаний при зниженні ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² та/або при початку гемодіалізу через можливий нефротоксичний ефект та посилене руйнування глікозильованого гемоглобіну. Продовження прийому гліфлозину при зниженні ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² дискусійне через брак даних про надійність та ефективність і ризик розвитку гіпоглікемії [1, 27, 28].

Дієта

Особлива увага приділяється дієті пацієнтів із ЦД та ХХН. Такі пацієнти мають значні переваги від одночасної мало- і низькобілкової та низьковуглеводної дієти, збагаченої овочами, фруктами, клітковиною та рослинними жирами.

На додіалізованому етапі рекомендовано дотримуватись норми вживання білка 0,8 г/кг маси тіла/добу, особливо для пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² (ХХН IV–V), що, ймовірно, знижує гломерулярну гіперфільтрацію та вірогідно покращує контроль АТ і уповільнює прогресування ХХН [29]. За даними аналізу Cochrane, зниження рекомендованої норми не має позитивного ефекту, але може призводити до значного дефіциту живлення. У пацієнтів із надмірною вагою рекомендовано проводити обчислення норми білка згідно з бажаною (оптимальною) масою тіла. За даними огляду літератури Cochrane (2018), дієти з дуже низьким вмістом білка, ймовірно, зменшують кількість пацієнтів із ХХН IV або V стадії, які переходять до стадії термінальної ниркової недостатності [29, 30].

Національний нирковий фонд США (2019) в рекомендаціях, що стосуються харчування пацієнтів із ХХН, наполягає, що «у дорослих з ХХН III–V стадії, які є метаболічно стабільними, ми рекомендуємо обмеження білка з аналогами кетокислот або без них, щоб зменшити ризик виникнення термінальної ниркової недостатності/смерті (1A) та покращити рівень якості життя (1C). Обмеження вмісту білка повинно контролюватися зареєстрованим дієтологом у співпраці з лікарем (National kidney foundation. Academy of Nutrition and Dietetics. Clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease: 2019 update) [28–30].

З іншого боку, важливо пам'ятати, що обмеження вживання білка разом з обмеженням вуглеводів може призводити до значних обмінних порушень, втрати ваги, що може бути небажаною, та збільшення частоти епізодів гіпоглікемії, якої варто уникати в пацієнтів із ЦД та ХХН. При цьому підвищення допустимої норми білка може бути небезпечним при ХХН IV–V стадії через посилену екскрецію нирками амінокислот і посилення кислотного навантаження, що небажано при

зниженні функції нирок. З цієї ж причини у пацієнтів із ЦД та ХХН рекомендоване добове обмеження вживання солі < 2 г/день, що також має позитивний ефект на контроль АТ при сільчутливій формі гіпертензії. Установлено, що в пацієнтів із ЦД II типу та ХХН обмеження добового вживання солі віддає прогресивну втрату функції нирок та ризик кардіоваскулярних подій [1, 29–31].

У пацієнтів, які отримують діаліз (особливо перитонеальний діаліз), обмеження дієти мають менш значущу роль, але рекомендовано дотримуватись норми білка 1,0–1,2 г/кг маси тіла/добу у зв'язку з катаболічним ефектом процедури та наявністю уремії. При цьому норму необхідно коригувати (знижувати) за появи підвищеного ризику прогресування ХХН [1, 30].

Навчання пацієнтів нутриціологами справляє позитивний ефект на загальне уповільнення прогресії ХХН у пацієнтів із ЦД II типу порівняно з самим лише лікуванням [28, 31].

Кетонові аналоги амінокислот

У зв'язку з дефіцитом білка в дієті пацієнтів із ЦД при ХХН до початку діалізу перед клініцистом постає питання про корекцію білкового та азотистого обміну. Надмірний дефіцит, незважаючи на позитивну роль у корекції АТ та сповільненні ХХН, може мати небажані ефекти у вигляді порушення енергетичного балансу, надмірної втрати ваги та розвитку гіпоглікемії.

У дослідженнях дискутується призначення кетонів аналогів амінокислот (КАА), що можуть мати переваги для пацієнтів із низькобілковою дієтою. КАА в організмі ферментативно трансформуються у L-амінокислоти, розщеплюючи сечовину. Таким чином, препарат сприяє утилізації азотовмісних продуктів обміну, анаболізму білків та зниженню концентрації сечовини в крові, що робить низькобілкові дієти безпечними для пацієнтів із ХХН до діалізу. Додатковою перевагою у пацієнтів із ХХН є вміст кальцію у препаратах КАА, що дозволяє поліпшити зв'язування фосфатів та корекцію порушень мінерального обміну.

Дані множинних досліджень вказують на позитивний ефект КАА у віддаленні діалізу при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² (незважаючи на попередні рекомендації з призначення при ШКФ < 25 мл/хв/1,73 м²), що стає найбільш помітним при зниженні ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м². Річне зниження ШКФ було сповільнено у пацієнтів із групи КАА порівняно з контрольною групою (3,2 мл/хв/1,73 м² проти 3,8 мл/хв/1,73 м²), при цьому в перші три місяці показники ШКФ зростали у групі КАА (+0,2 мл/хв/1,73 м² проти –0,8 мл/хв/1,73 м²). У групі КАА також мали місце покращення мінерального обміну (кальцієво-фосфорний метаболізм) та підвищення рівня сироваткового бікарбонату. Препарат добре переносився та не спричиняв негативних зрушень у біохімічному профілі пацієнтів [32–35].

Було продемонстровано, що кетонові аналоги амінокислот є важливим компонентом низькопротеїнових дієт, що дозволило зберегти нутриційний статус,

будучи додатковим ресурсом кальцію, запобігаючи гіперфосфатемії і уповільнюючи розвиток уремичного гіперпаратиреоїдизму.

Цікавою знахідкою було уповільнення розпаду білка s-Klotho, втрата якого корелює зі зниженням ШКФ [36, 37].

Серед пацієнтів із ХХН, які отримували КАА до діалізу, було також задокументовано полегшення дотримання дієти та загальне суб'єктивне покращення самопочуття [34, 35].

Таким чином, КАА демонструють ефективність при зниженні ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² (а не < 25 мл/хв/1,73 м², як задокументовано раніше) із найбільш вираженим ефектом при ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м², сприяючи збереженню функції нирки та віддаючи початок діалізу в пацієнтів із ХХН та низькобілковою дієтою. Ймовірно, більш раннє призначення КАА може мати позитивний ефект на відстрочення втрати функції нирки без негативних ефектів.

Національний нирковий фонд США (2019) рекомендує в пацієнтів з ХХН III–V стадії застосовувати дієту з низьким умістом білка, що забезпечує 0,55–0,60 г дієтичного білка/кг ідеальної маси тіла/день, або дієту з дуже низьким умістом білка, що забезпечує 0,28–0,43 г дієтичного білка/кг ідеальної маси тіла на добу з додатковими аналогами кетокилот для задоволення потреб у білках (0,55–0,60 г/кг маси тіла/день) (National kidney foundation. Academy of Nutrition and Dietetics. Clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease: 2019 update) [28].

Дуже важливим для кетокилот є своєчасність їх призначення. За наведеними вище даними Українського реєстру, кількість пацієнтів, яким доцільно призначати КАА, — близько 22 200 людей із ШКФ менше 25 мл/хв. Проте в популяції ХХН документується у 11–12 % людей із тенденцію до збільшення у країнах із низьким валовим продуктом та кратним зростанням пропорційно віку. Можна очікувати, що в Україні при проведенні ретельної діагностики та скринінгу не менше 4 млн людей із ХХН, із них із ШКФ, меншою за 25 мл/хв, — близько 200 тис., що майже в 10 разів більше, ніж сьогодні внесено до реєстру.

Спосіб життя

Разом із зазначеними методами лікування та дієтою важливою є модифікація способу життя: щоденна фізична активність, нормалізація маси тіла, обмеження стресу, обмеження вживання алкоголю, відмова від паління. Ці фактори покращують якість життя пацієнта, знижують ризик кардіоваскулярних подій, покращують глікемічний контроль та віддають втрату функції нирки. У пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² разом із тим зниження ваги може бути небажаним при наявних метаболічних порушеннях [38–41].

Глобальне зростання випадків ЦД та ХХН у світі потребує негайної уваги, навчання лікарів та пацієнтів, а також подальших досліджень для оптимізації терапевтичних стратегій та запобігання прогресуванню захворювання.

Висновки

1. Цукровий діабет I та II типів є світовим лідером серед причин розвитку ХХН.

2. Рання діагностика захворювання покращує загальний прогноз та знижує ризик віддалених ускладнень і смертності.

3. Комплексний підхід до лікування ЦД із ХХН включає: контроль АТ за рахунок насамперед блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (БРА або іАПФ), контроль рівня глікемії, контроль ліпідемії, дієту, модифікацію способу життя.

4. Запропоновано підтримувати цільовий систолічний тиск меншим за 120 мм рт.ст. при ХХН.

5. Не рекомендовано знижувати цільові значення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) < 7,0 % (53 ммоль/моль) з метою запобігання гіпоглікемії при ЦД.

6. Для контролю гіперглікемії рекомендовані призначення гліфлозинів та відмова від метформіну при зниженні ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м². Можлива відмова від гліфлозинів при ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м².

7. Обмеження добового вживання білка (0,8 г/кг маси тіла) та солі (< 2 г/добу) має позитивний ефект на збереження функції нирок у пацієнтів із ЦД та ХХН.

8. Кетоніві аналоги амінокислот сприяють збереженню ШКФ та відстроченню початку діалізу в пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², сприяючи покращенню в пацієнтів із ХХН та низькобілковою дієтою.

9. Навчання пацієнтів та комплексна модифікація способу життя є необхідним компонентом у лікуванні пацієнтів із ЦД I та II типів та ХХН.

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

Список літератури

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter. Suppl. 2013. 3. 1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.77.*
2. *NICE Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Clinical guideline, 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/cg182#*
3. *Fraser S.D., Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. Pragmatic and observational research. 2016. 7. 21-32. doi: 10.2147/POR.S97310.*
4. *Fraser S.D., Roderick P.J., May C. et al. The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. BMC Nephrol. 2015. 16. 193. doi: 10.1186/s12882-015-0189-z.*
5. *Xie Y. et al. Analysis of the Global burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. Kidney Int. 2018. 94. 567-581. doi: https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011.*
6. *Spasovski G. et al. Nephrology in Eastern and Central European region: challenges and opportunities. Kidney Int. 2019. 96. 287-290. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.040.*

7. Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2015. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2016_89_Peryt_dializ_dorosli/2016_89_AKN_XXN.pdf
8. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2018 рік. Уклад. Н.І. Козлюк, О.О. Розваєжасва; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. Київ, 2019. 178 с.
9. Colvin R. Diagnostic pathology. *Kidney diseases*. Amirsys, Manitoba. 2011.
10. IDF Atlas 2017. http://www.diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/ (Accessed March 12, 2018)
11. Perkovic V. et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies conference. *Kidney Int*. 2016. 90. 1175-1183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.010>
12. Rawshani A., Rawshani A., Franzen S., et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2016. 379. 633-644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
13. Gaede P., Oellgaard J., Carstensen B. et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016. 59. 2298-2307. doi: 10.1007/s00125-016-4065-6.
14. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2003. 348. 383-393. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
15. KDIGO BP Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney inter. Suppl*. 2012. 2. 337-414.
16. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2001. 345. 870-878. doi: 10.1056/NEJMoa011489.
17. Makino H., Haneda M., Babazono T. et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007. 30. 1577-1578.
18. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med*. 2001. 345. 861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
19. Keane W.F., Brenner B.M., de Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int*. 2003. 63. 1499-1507. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00885.x.
20. Strippoli G.F., Bonifati C., Craig M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006. CD006257. doi: 10.1002/14651858.CD006257.
21. Freedman B.I., Shihabi Z.K., Andries L. et al. Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol*. 2010. 31. 375-379. doi: 10.1159/000287561.
22. Jung M., Warren B., Grams M. et al. Performance of non-traditional hyperglycemia biomarkers by chronic kidney disease status in older adults with diabetes: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J. Diabetes*. 2018. 10. 276-285. doi: 10.1111/1753-0407.12618.
23. De Boer I.H., DDCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014. 37. 24-30. doi: 10.2337/dc13-2113.
24. DCCT/EDIC Research Group, Interventions Complications Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Followup. *Diabetes Care*. 2016. 39. 686-693. doi: 10.2337/dc15-1990.
25. DCCT/EDIC Research Group, de Boer I.H., Sun W., et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2011. 365. 2366-2376. doi: 10.1056/NEJMoa1111732.
26. Zoungas S., Arima H., Gerstein H.C. et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2017. 5. 431-437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3.
27. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med*. 2019. 380(24). 2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
28. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Kidney Disease: 2019 Update. Public comment (27 November 2019).
29. Consultation JFWUE. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser*. 2007. 1-265, back cover.
30. Hahn D., Hodson E.M., Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018, Issue 10. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub4.
31. Brouhard B.H., LaGrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am. J. Med*. 1990. 89. 427-431. doi: 10.1016/0002-9343(90)90370-s.
32. Garneata Liliana et al. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016. 27(7). 2164-76. doi: 10.1681/ASN.2015040369.
33. Milovanov Iu.S., Kozlovskaja L.V., Milovanova L.Iu. Nephroprotective Role of Early Correction of Impaired Nutritional Status in Patients With Chronic Disease of the Kidneys at a Predialysis Stage. *Ter. Arkh*. 2008. 80(6). 29-33. PMID: 18655472.
34. Milovanova S.Y., Milovanov Y.S., Taranova M.V., Dobromyslov I.A. Vliianie keto/aminokislota i ogranicheniia belka na status pitaniia bol'nykh khronicheskoi bolezni'u pochek IIIB-IV stadii [Effects of keto/amino acids and a low-protein diet on the nutritional status of patients with Stages 3B-4 chronic kidney disease]. *Ter. Arkh*. 2017. 89(6). 30-33. doi: 10.17116/terarkh201789630-33.
35. Aimar M.A., Pomiglio G., Baccaro F. et al. Evolución de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica con dieta restringida en proteínas suplementada con una mezcla de aminoácidos y cetoanálogos [Progression of renal function in patients with chronic kidney disease on a low-protein diet supplemented with aminoacids and ketoanalogues]. *Nutr. Hosp*. 2018. 35(3). 655-660. Published 2018 Apr 27. doi: 10.20960/nh.1529.

36. Tzekov V.D., Tilkian E.E., Pandeva S.M. et al. Low protein diet and ketosteril in predialysis patients with renal failure. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2000. 42(2). 34-37. PMID: 11217281.

37. Zakar G. Hungarian Ketosteril Cohort Study. The effect of a keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular hemodialysis therapy: the Hungarian Ketosteril Cohort Study. *Wien Klin. Wochenschr*. 2001. 113(17-18). 688-694. PMID: 11603104.

38. Beddhu S., Wei G., Marcus R.L. et al. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2015. 10. 1145-1153. doi: 10.2215/CJN.08410814.

39. Pandey A., Garg S., Khunger M. et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A

Meta-Analysis. *Circulation*. 2015. 132. 1786-1794. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015853>

40. Sattelmair J., Pertman J., Ding E.L. et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011. 124. 789-795. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710.

41. Fletcher G.F., Landolfo C., Niebauer J. et al. Reprint of: Promoting Physical Activity and Exercise: JACC Health Promotion Series. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018. 72. 3053-3070. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2141.

Отримано/Received 18.05.2020

Рецензовано/Revised 27.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2020 ■

Information about authors

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

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

Иванов Д.Д.¹, Иванова М.Д.²

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

²Università degli Studi Milano-Bicocca, г. Милан, Италия

Важные аспекты лечения пациентов с хронической болезнью почек IV–V стадии и сахарным диабетом II типа

Резюме. В статье представлен обзор современной статистики заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП) в Украине и мире. На сегодняшний день ведущим этиологическим фактором ХБП в мире является сахарный диабет (СД) и сопутствующая ему диабетическая нефропатия, которая является сложным мультифакторным заболеванием с множественным поражением органов и систем организма. При этом в Украине значительная часть таких пациентов находится на стадии ХБП IV–V, что соответствует уровню СКФ 15–29 и < 15 мл/мин/1,73 м² соответственно. Контроль гликемии и антигипертензивная терапия являются первичными звеньями ведения заболевания на додиализном этапе наряду с диетой с низким содержанием белка и углеводов. Ключевым вопросом в ведении таких пациентов является то, что диетические ограничения на додиализном этапе могут иметь нежелательные

последствия для общего питательного статуса пациента, поэтому важна их коррекция без вмешательства в биохимический профиль пациента с избеганием повышенного риска потери функции почки. Назначение кетоновых аналогов аминокислот на додиализном этапе демонстрирует эффективность в восстановлении аминокислотного баланса с анаболизмом белка, снижая концентрацию мочевины в крови и корригируя минеральный статус. Позитивный эффект наблюдается при СКФ < 25 мл/мин/1,73 м², тогда как задокументированные преимущества начинаются с уровня СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и наиболее выражены у пациентов с СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; сахарный диабет; диабетическая нефропатия; низкобелковая диета; кетоновые аналоги аминокислот

D.D. Ivanov¹, M.D. Ivanova²

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

²Università degli Studi Milano-Bicocca, Milan, Italy

Main aspects in the treatment of patients with chronic kidney disease stage IV–V and type II diabetes

Abstract. The article presents an overview of the up-to-date statistics on the incidence of chronic kidney disease (CKD) in Ukraine and worldwide. Nowadays, the main etiological factor of CKD in the world is diabetes and concomitant diabetic nephropathy, which is a complex multifactorial disease affecting multiple organs and systems. In Ukraine, the major part of these patients has CKD stage IV–V, which corresponds to the glomerular filtration rate (GFR) of 15–29 and < 15 ml/min/1.73 m², respectively. Glycemic control and antihypertensive therapy are the primary links of the disease management in pre-dialysis, along with low-protein and low-carb diet. The key issue in treating these patients is that diet restrictions in pre-dialysis may lead to unfavorable consequences in terms of general nutritional status

of the patient, so it is important to overcome this issue without interfering with patient's biochemical status and avoiding the risk of loss of kidney function. The administration of ketoanalogues of essential amino acids in pre-dialysis is demonstrated to be effective in restoration of amino acid profile with protein anabolism, decreasing urea concentration in the blood and correcting mineral status. The positive effect is observed in patients with GFR < 25 ml/min/1.73 m², where reported benefits start from GFR < 30 ml/min/1.73 m², and are mostly prominent in patients with GFR < 15 ml/min/1.73 m².

Keywords: chronic kidney disease; glomerular filtration rate; diabetes; diabetic nephropathy; low-protein diet; ketoanalogues of essential amino acids

Краще світове обладнання та міжнародний контроль якості досліджень сприяють отриманню точних результатів



Понад **290** лабораторних центрів у більш як **120** населених пунктах по всій Україні!

*станом на 31.07.2020

Повна автоматизація процесів – щосекунди ми виконуємо лабораторний тест*



*за 70-годинного робочого тижня

SMS-сповіщення та відправка результатів аналізів на e-mail

315 000 клієнтів лабораторія обслуговує щомісяця

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ



Тиреоїдні гормони	Тиреоїдні гормони	Тиреоїдні гормони	Тиреоїдні гормони
Тироксин вільний (Т4 віль.)	Тироксин загальний (Т4 заг.)	Трийодтиронін вільний (Т3 віль.)	Трийодтиронін загальний (Т3 заг.)
Тиреоглобулін (ТГ)	Тиреоглобулін, антитіла (АТТГ)	Тиреотропний гормон (ТТГ)	Тироксин вільний (Т4 віль.)
Тироксин вільний (Т4 віль.)	Тироксин загальний (Т4 заг.)	Трийодтиронін вільний (Т3 віль.)	Трийодтиронін загальний (Т3 заг.)
Трийодтиронін вільний (Т3 віль.)	Трийодтиронін загальний (Т3 заг.)	Тиреоїдні гормони	Тиреоїдні гормони
Тиреоїдні гормони	Тиреоїдні гормони	Тиреоїдні гормони	Тиреоїдні гормони

1 000 досліджень у прайсі **1 900 000** тестів виконується щомісяця

дані 2019 року

АНАЛІЗ — НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ З «СІНЕВО»

Лабораторна діагностика



УДК 616.61-008.64

Більченко О.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Діагностика й лікування мінерально-кісткових порушень у хворих із хронічними хворобами нирок у практиці сімейного лікаря

Резюме. В оглядовій статті наведено системний аналіз рекомендацій з лікування мінерально-кісткових порушень у хворих із хронічними хворобами нирок (ХХН) з адаптацією до практики сімейних лікарів. Кількість хворих із ХХН становить 10 % від дорослого населення. Оскільки основними етіологічними причинами є цукровий діабет та артеріальна гіпертензія, такі хворі мають проходити регулярний скринінг на наявність у них ХХН. Дисбаланс фосфорно-кальцієвого обміну, що призводить до мінерально-кісткових порушень, починає розвиватися на 2-й стадії ХХН (при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) від 60 до 89 мл/хв на 1,73 м²), коли знижується рівень 1,25-дигідроксिवітаміну D. При пошкодженні нирок знижується кількість функціонуючих клубочків, нормальний рівень фосфатів підтримується за рахунок зменшення каналцевої реабсорбції під впливом фосфатоніну (гормон, що регулює екскрецію фосфатів) і паратиреоїдного гормону (ПТГ), і на стадії 3а ХХН виявляють збільшення рівня фосфатоніну. ПТГ стає головним механізмом підтримки гомеостазу фосфатів, його рівень у плазмі збільшується на стадії 3б ХХН. На 4–5-й стадії ХХН (ШКФ < 30 % від норми) цей механізм перестає адекватно справлятися з регуляцією обміну фосфатів і розвивається гіперфосфатемія, незважаючи на високий рівень ПТГ і фосфатоніну, також на цій стадії знижується рівень 25-гідроксिवітаміну D — кальцидіолу. І нарешті, починає знижуватися рівень кальцію в плазмі, що призводить до резорбції кальцію з кісток і відкладання його в стінках судин. Основою діагностики мінерально-кісткових порушень є визначення лабораторних показників, що характеризують фосфорно-кальцієвий обмін. Рекомендується моніторинг сироваткових рівнів кальцію, фосфату, ПТГ та активності лужної фосфатази починаючи з 3-ї стадії ХХН. У дітей потрібно починати таке моніторування з 2-ї стадії ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; мінерально-кісткові порушення; фосфати, кальцій; паратиреоїдний гормон; фосфатонін

Увага сімейного лікаря має бути сконцентрована в першу чергу на найбільш поширених захворюваннях, що є основною причиною смерті, інвалідності, зниження якості життя, таких як коронарна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, онкологічні захворювання, хронічні обструктивні захворювання

легень. До числа цих захворювань належать і хронічні хвороби нирок (ХХН).

Кількість хворих із ХХН становить 10 % від дорослого населення. Це означає, що якщо в сімейного лікаря в базі зареєстровано 2000 дорослих людей, то з них у 200 вже є хронічна хвороба нирок. У цих хворих,

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

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

Для кореспонденції: Більченко Олександр Вікторович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії, нефрології та загальної практики — сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: O. Bylchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of therapy, nephrology and general practice — family medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

якщо їх не виявляти і не лікувати, дуже великий ризик серцево-судинних катастроф (інсультів і інфарктів міокарда), а зниження функції нирок швидко й неухильно прогресує аж до ниркової недостатності та уремії з необхідністю проведення діалізу або пересадки нирок [1].

Основними етіологічними чинниками розвитку ХХН є діабетична хвороба нирок ($\approx 50\%$) і гіпертензивна нефропатія (близько 30%). Отже, скринінгове обстеження на наявність ХХН повинні проходити всі хворі із цукровим діабетом 2-го типу, як мінімум 1 раз на рік після встановлення діагнозу. Також повинні обстежитися всі хворі з артеріальною гіпертензією, як мінімум 1 раз на рік. Тобто таке скринінгове обстеження проходять усі хворі з ЦД 2-го типу і АГ у міру їх звернення до сімейного лікаря з приводу лікування цих захворювань.

Якщо будь-які клінічні прояви у хворого, або зміни в аналізах сечі, або зміни, виявлені за допомогою інструментальних методів дослідження, що оцінюються сімейним лікарем як патологічні, або швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше за 60 мл/хв на 1,73 м² спостерігаються більше ніж 3 місяці, то встановлюється діагноз «хронічна хвороба нирок» [1].

Основними маркерами ХХН є альбумінурія (протеїнурія) і розрахункова ШКФ. За рівнем ШКФ встановлюється стадія ХХН. Хворих із ХХН при ШКФ менше ніж 30 мл/хв на 1,73 м² повинен лікувати нефролог. При більш високій ШКФ хворі можуть перебувати під наглядом сімейного лікаря.

ХХН призводить до розвитку таких ускладнень, як артеріальна гіпертензія, анемія, дисліпідемія, по-

рушення харчування й фосфорно-кальцієвого обміну (мінерально-кісткові порушення), нейропатія. Чим раніше починається адекватна терапія хворих із ХХН, тим ефективніша вона щодо запобігання ускладненням, перш за все серцево-судинним. Рано розпочате лікування також може сповільнити прогресування зниження функції нирок. Необхідно проводити специфічне лікування захворювання, що є причиною ХХН. Однак терапія власне ХХН має синдромний характер і неспецифічна щодо причини захворювання.

Порушення фосфорно-кальцієвого обміну, що призводять до мінерально-кісткових порушень, починають розвиватися на стадії 2 ХХН (при ШКФ від 60 до 89 мл/хв на 1,73 м²), коли знижується рівень 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)₂D) (табл. 1).

При пошкодженні нирок знижується кількість функціонуючих клубочків, нормальний рівень фосфатів підтримується за рахунок зниження каналцевої реабсорбції під впливом фосфатоніну (гормон, що регулює екскрецію фосфатів) і паратиреоїдного гормону (ПТГ), і на стадії 3а ХХН виявляють збільшення рівня фосфатоніну [2]. Ефект фосфатоніну у хворих із діабетичною хворобою нирок обмежений дефіцитом білка Клото (трансмембранний білок, β -глюкуронідаза, що регулює чутливість організму до інсуліну), і ПТГ стає головним механізмом підтримки гомеостазу фосфатів, його рівень у плазмі збільшується на стадії 3б ХХН.

На 4–5-й стадії ХХН (ШКФ < 30 % від норми) цей механізм перестає адекватно справлятися з регуляцією обміну фосфатів і розвивається гіперфосфатемія, незва-

Таблиця 1. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну за стадіями ХХН

Стадія ХХН	ШКФ (мл/хв на 1,73 м ²)	Порушення фосфорно-кальцієвого обміну
1	≥ 90	Зміни відсутні
2	60–89	Знижується рівень 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH) ₂ D)
3а	45–59	+ збільшення рівня фосфатоніну (FGF23)
3б	30–44	+ збільшення рівня паратгормону
4	15–29	+ гіперфосфатемія, гіперкальціємія, зниження 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) — кальцидіолу
5	< 15	

Таблиця 2. Рекомендована частота обстеження хворих із ХХН

				Категорії хворих за рівнем альбумінурії		
				Норма або м'яка	Помірна	Тяжка
				Альбумін/креатинін < 30 мг/г	Альбумін/креатинін 30–300 мг/г	Альбумін/креатинін > 300 мг/г
Категорії за рівнем ШКФ	1	Норма або підвищена	> 90	1 при ХХН	1	2
	2	М'яке зниження	60–89	1 при ХХН	1	2
	3а	М'яко-помірне зниження	45–59	1*	2	3
	3б	Помірно-тяжке зниження	30–44	2	3	3
	4	Тяжке зниження	15–29	3	3	4+
	5	Ниркова недостатність	< 15	4+	4+	4+

Примітка: * — частота обстеження хворих протягом року.

жаючи на високий рівень ПТГ і фосфатоніну [3]. Також на цій стадії знижується рівень 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) — кальцидіолу. І нарешті, починає знижуватися рівень кальцію в плазмі, що призводить до резорбції кальцію з кісток і відкладання його в стінках судин.

Порушення фосфорно-кальцієвого обміну проявляються клінічно у вигляді мінеральних і кісткових порушень при ХХН, які визначаються як системні порушення, що включають аномальні біохімічні показники, такі як гіперфосфатемія і гіперкальціємія, патологію кісток і судинний кальциноз. Судинний кальциноз розглядається як системний маркер мінеральних і кісткових порушень при ХХН.

Основою діагностики мінерально-кісткових порушень є визначення лабораторних показників, що характеризують фосфорно-кальцієвий обмін. Рекомендується моніторинг сироваткових рівнів кальцію, фосфату, ПТГ та активності лужної фосфатази починаючи з 3-ї стадії ХХН. У дітей потрібно починати таке моніторування з 2-ї стадії ХХН.

Частота обстеження хворого з ХХН для корекції терапії визначається загальними рекомендаціями й залежить у першу чергу від рівня ШКФ і альбумінурії (протеїнурії) [1] (табл. 2).

У пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадії при визначенні частоти моніторування сироваткового рівня кальцію, фосфо-

ру й паратгормону доцільно орієнтуватися на наявність і вираженість порушень, а також на темпи прогресування ХХН. У пацієнтів із ХХН, які отримують лікування з приводу мінерально-кісткових порушень, або тих, у кого виявлені біохімічні порушення фосфорно-кальцієвого обміну, доцільно збільшити частоту вимірювань для моніторування їх динаміки, ефективності терапії і побічних ефектів. Також рекомендована різна частота визначення для різних біохімічних показників, що характеризують фосфорно-кальцієвий обмін (табл. 3).

Гіперфосфатемія призводить до активації на клітинах рецепторів РіТ-1 і РіТ-2, які беруть участь у патогенезі фосфат-індукованої судинної кальцифікації. Активація рецепторів РіТ-1 сприяє кальцифікації судин, тоді як активація рецепторів РіТ-2 захищає від кальцифікації судин за допомогою невідомих механізмів [4]. У результаті при прогресуванні ХХН розвивається медіальна кальцифікація аорти і дрібних артерій у серці. Крім того, прогресує гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Кальцифікація судин, у свою чергу, катастрофічно збільшує ризик серцево-судинних катастроф (інсультів і інфарктів міокарда) [5].

Для діагностики судинного кальцинозу в пацієнтів із ХХН 3–5D стадії рекомендується використання латеральної абдомінальної рентгенографії для виявлення наявності або відсутності судинної кальцифікації, а ехокардіографії — для визначення наявності або відсутності клапанної кальцифікації (рис. 1).

Також важливою є правильна інтерпретація отриманих даних. Перш за все на прийняття неправильного клінічного рішення може вплинути похибка в лабораторних тестах і наявні відмінності в референтних показниках при використанні різних методик визначення.

Крім того, рівень визначених в плазмі гормонів не завжди свідчить про їх достатній біологічний ефект. Так, наприклад, в умовах оксидативного стресу паратиреоїдний гормон піддається змінам, метіонін у позиціях 8 і 18 може окислюватися оборотно до метіонін-сульфоксиду й необоротно — до метіонін-сульфону. Оксидований ПТГ змінює тривимірну структуру, що блокує його зв'язок з рецепторами. «Біоактивний» інтактний ПТГ після оксидації присутній у сироватці,

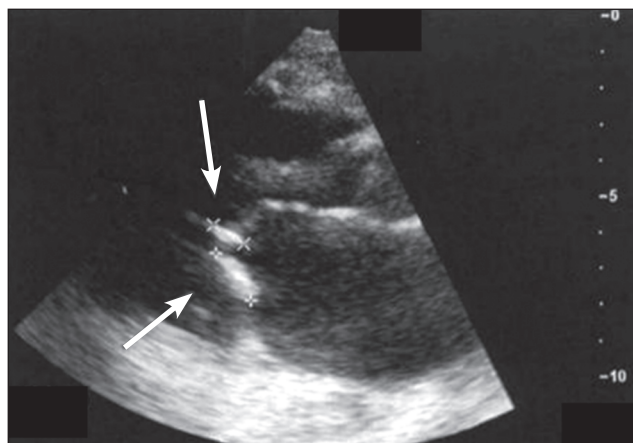


Рисунок 1. Кальциноз стулок мітрального клапана

Таблиця 3. Частота моніторування залежно від стадії ХХН і референтні значення для біохімічних показників, що характеризують фосфорно-кальцієвий обмін

Показник	Референтне значення*	Частота моніторування		
		3-тя стадія	4-та стадія	5-та стадія
Кальцій сироватки	1,16–1,32 ммоль/л	6–12 міс.	3–6 міс.	1–3 міс.
Фосфат сироватки	0,81–1,45 ммоль/л	6–12 міс.	3–6 міс.	1–3 міс.
iПТГ	15–65 пг/мл	Початковий рівень і темпи зниження ШКФ	6–12 міс.	3–6 міс.
25(OH)D (кальцидіол)	> 30 нг/мл	Початковий рівень і темпи зниження ШКФ	6–12 міс.	3–6 міс.
1,25(OH) ₂ D	19,9–79,3 пг/мл			
Лужна фосфатаза	Жінки: 35,0–104,0 Од/л. Чоловіки: 40,0–129,0 Од/л	–	12 міс.	12 міс.

Примітка: * — референтні значення за даними лабораторії «Сінево».


Результати досліджень			Сінево (Synovo) Лабораторія Дніпро 49044 Дніпро, вул. Гоголя, 15 0-800-50-70-30	
Дата замовлення:	10/01/2020	№ замовл.:	 Штрих-код: <input type="checkbox"/> Індикатор зони підвищеної уваги	
Пацієнт:				
Дата народження:		Контракт:	IFFS Восток	
Вік:	46 Y	Пункт:	Дніпро(Тополь 28)2	
Стать:	Чоловіча	Лікар:		
Показник	Результат	Од.	Референтний інтервал	
Біо/Імунохімія Київ				
Паратгормон (ПТГ)	84.7	нг/мл	15.0 - 65.0	
Кальцій іонізований (сироватка)	1.35	ммоль/л	1.16 - 1.32	
Фосфор	0.94	ммоль/л	Діти (Ч): до 1 міс: 1.25-2.25 1-12 міс: 1.15-2.15 1-3 рок: 1.0-1.95 4-6 рок: 1.05-1.80 7-9 рок: 0.95-1.75 10-12 рок: 1.05-1.85 13-15 рок: 0.95-1.65 16-18 рок: 0.85-1.60 Діти (Ж): до 1 міс: 1.40-2.50 1-12 міс: 1.20-2.10 1-3 рок: 1.10-1.95 4-6 рок: 1.05-1.80 7-9 рок: 1.00-1.80 10-12 рок: 1.05-1.70 13-15 рок: 0.90-1.55 16-18 рок: 0.80-1.55 Дорослі: 0.81 - 1.45	
25-гідроксивітамін D, 25-(ОН)D	19.9	нг/мл	Діти (до 18 років): Дефіцит: <20.0 Оптиміальний рівень: ≥20.0 Дорослі(від 18 років): Дефіцит: <20.0 Недостатність: 20.0 - <30.0 Оптиміальний рівень: ≥30.0	

Рисунок 2. Результати лабораторних досліджень з оцінки показників фосфорно-кальцієвого обміну

але не зв'язується з рецепторами й стає біологічно неактивним [6].

Рішення про лікування мінерально-кісткових порушень повинно базуватися на тенденціях біохімічних змін з огляду на всі показники, а не на одиничному лабораторному показнику. Слід віддавати перевагу використанню індивідуальних рівнів кальцію і фосфату сироватки, які оцінюються одночасно, а не математичному узагальненню у вигляді кальцій-фосфатного добутку ($Ca \times P$).

Лікування мінерально-кісткових порушень повинно ґрунтуватися на серії визначень рівня фосфатів, кальцію і ПТГ у хворого, що оцінюються разом (рис. 2).

Рекомендується зниження підвищеного рівня фосфатів у бік нормальних значень, при цьому рекомендується уникати гіперкальціємії.

Дієта. Пацієнтам із ХХН 3–5D стадії при лікуванні гіперфосфатемії пропонується обмеження споживання фосфату з їжею, як правило, у поєднанні з іншими видами терапії [7]. З цією метою рекомендується зменшити споживання білка хворими із ХХН починаючи з 4-ї стадії.

Фармакотерапія. У пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадії, які не перебувають на діалізі, оптимальний рівень ПТГ невідомий. У пацієнтів із підвищенням ПТГ за верхню межу норми рекомендується в першу чергу оцінювати

наявність гіперфосфатемії, гіпокальціємії і дефіциту вітаміну D.

Для лікування гіперфосфатемії використовуються фосфатзв'язуючі препарати. У разі персистоючої або періодичної гіперкальціємії необхідне зменшення дози кальци-тріолу або аналогів вітаміну D. Рекомендується уникати тривалого застосування алюмініймісних фосфатзв'язуючих препаратів і/або дози кальци-тріолу або аналогів вітаміну D. Рекомендується уникати тривалого застосування алюмініймісних фосфатзв'язуючих препаратів через токсичні побічні ефекти, пов'язані з накопиченням алюмінію. Лікування гіперфосфатемії кальцієм може викликати гіперкальціємію. Комбінована терапія севеламером і кальцієм, як правило, веде до зниження рівня сироваткового ПТГ.

Не слід рутинно використовувати кальцитріол і аналоги вітаміну D. Їх використання виправдане для хворих із ХХН 4–5-ї стадії з тяжким і прогресуючим гіперпаратиреоїдизмом [8].

Висновки

— У практиці сімейного лікаря необхідно виявляти хворих із ХХН, для чого слід проводити моніторинг ШКФ з визначенням креатиніну плазми і альбумінурії (протеїнурії) у хворих з ЦД 2-го типу та АГ.

— Мінерально-кісткові порушення у хворих із хронічними хворобами нирок значно погіршують прогноз життя хворих й прогресування ХХН.

— Починаючи з 3-ї стадії ХХН необхідно моніторувати рівні фосфору, кальцію, ПТГ, 25(ОН)D (кальцидіолу), лужної фосфатази.

— Лікування мінерально-кісткових порушень, що включає дієту з обмеженням фосфору й фосфатзв'язуючих препаратів, повинно ґрунтуватися на динаміці комплексу лабораторних показників фосфорно-кальцієвого обміну.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2013 Jun 4. 158(11). 825-30.
2. Hamano T. Vitamin D and renal outcome: the fourth outcome of CKD-MBD? *Oshima Award Address. Clin. Exp. Nephrol.* 2018. 22(2).

3. Hruska K.A. et al. *The chronic kidney disease — Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology.* Bone. 2017. 100.

4. Yamada S., Giachelli C.M. *Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho.* Bone. 2017. 100.

5. Moe S.M. *Calcium as a cardiovascular toxin in CKD-MBD.* Bone. 2017. 100. 94-99.

6. *Hope for CKD-MBD Patients: New Diagnostic Approaches for Better Treatment of CKD-MBD.* Kidney Dis. (Basel). 2017. 3(1). 8-14.

7. *Executive Summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: What's Changed and Why It Matters.* Kidney Int. 2017. 92(1). 26-36.

8. Sekercioglu N. et al. *Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes: A systematic review and NMA.* PLoS One. 2017. March 1.

Отримано/Received 12.08.2020

Рецензовано/Revised 25.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.09.2020 ■

Бильченко А.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Диагностика и лечение минерально-костных нарушений у больных с хроническими болезнями почек в практике семейного врача

Резюме. В обзорной статье приведен системный анализ рекомендаций по лечению минерально-костных нарушений у больных с хроническими болезнями почек (ХБП) с адаптацией к практике семейных врачей. Количество больных с ХБП составляет 10 % от взрослого населения. Поскольку основными этиологическими причинами являются сахарный диабет и артериальная гипертензия, такие больные должны проходить регулярный скрининг на наличие у них ХБП. Дисбаланс фосфорно-кальциевого обмена, приводящий к минерально-костным нарушениям, начинает развиваться на 2-й стадии ХБП (при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от 60 до 89 мл/мин на 1,73 м²), когда снижается уровень 1,25-дигидроксивитамина D. При повреждении почек снижается количество функционирующих клубочков, нормальный уровень фосфатов поддерживается за счет уменьшения канальцевой реабсорбции под воздействием фосфатонина (гормона, регулирующего выведение фосфатов) и паратиреоидного гормона (ПТГ), и на стадии 3а ХБП выявляют увеличение уровня фосфатонина. ПТГ становится

главным механизмом поддержания гомеостаза фосфатов, его уровень в плазме увеличивается на стадии 3б ХБП. На 4–5-й стадии ХБП (СКФ < 30 % от нормы) этот механизм перестает адекватно справляться с регуляцией обмена фосфатов и развивается гиперфосфатемия, несмотря на высокий уровень ПТГ и фосфатонина, также на этой стадии снижается уровень 25-гидроксивитамина D — кальцидиола. И наконец, начинает снижаться уровень кальция в плазме, что приводит к резорбции кальция из костей и откладыванию его в стенках сосудов. Основой диагностики минерально-костных нарушений является определение лабораторных показателей, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен. Рекомендуется мониторинг сывороточных уровней кальция, фосфата, ПТГ и активности щелочной фосфатазы начиная с 3-й стадии ХБП. У детей нужно начинать такое мониторирование со 2-й стадии ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; минерально-костные нарушения; фосфаты; кальций; паратиреоидный гормон; фосфатонин

О.В. Bilchenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

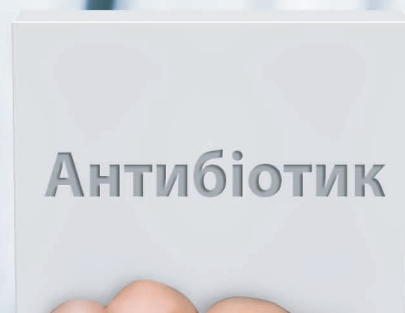
Diagnosis and treatment of mineral and bone disorders in patients with chronic kidney disease in the practice of a family doctor

Abstract. The review article presents a systematic analysis of recommendations for the treatment of bone and mineral disorders in patients with chronic kidney disease (CKD), with adaptation to the practice of family physicians. The number of patients with CKD is 10 % of the adult population. As the main etiological causes are diabetes and hypertension, such patients should be regularly screened for CKD. Imbalance of phosphorus-calcium metabolism, leading to mineral and bone disorders, begins to develop at stage 2 CKD (with glomerular filtration rate (GFR) from 60 to 89 ml/min per 1.73 m²) when the level of 1,25-dihydroxyvitamin D decreases. When the kidneys are damaged, the number of functioning glomeruli decreases, normal phosphate levels are maintained by reducing tubular reabsorption under the influence of fibroblast growth factor 23 (FGF23, a hormone that regulates phosphate excretion) and parathyroid hormone (PTH), and at stage 3a CKD, an increase in phosphate levels is detected. PTH becomes the main mechanism of

maintenance of phosphate homeostasis, its plasma level increases at stage 3b CKD. At the 4th–5th stage of CKD (GFR < 30 % of normal), this mechanism ceases to adequately cope with the regulation of phosphate metabolism and hyperphosphatemia develops, despite the high levels of PTH and FGF23; also at this stage, the level of 25-hydroxyvitamin D — calcidiol decreases. Finally, the plasma level of calcium begins to decrease, which leads to the resorption of calcium from the bones and its deposition in the walls of blood vessels. The basis for the diagnosis of mineral and bone disorders is the determination of laboratory parameters that characterize phosphorus-calcium metabolism. Monitoring of serum calcium, phosphate, PTH, and alkaline phosphatase activity from stage 3 CKD is recommended. Children should start such monitoring from the 2nd stage of CKD.

Keywords: chronic kidney disease; mineral and bone disorders; phosphates; calcium; parathyroid hormone; fibroblast growth factor 23

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 багаточентрове 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.

УДК 616.634.15-036-07-053.2:614.253.2

Борисова Т.П., Аллахвердиева З.С.

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

Клиническая оценка детей с гематурией на уровне первичной медицинской помощи

Резюме. Гематурия — это наличие пяти или более эритроцитов в трех последовательных анализах мочи, полученных с интервалом в одну неделю. На уровне первичной медицинской помощи врач должен уметь распознать и подтвердить наличие гематурии, предположить ее возможные причины, провести отбор пациентов, которые потенциально могут иметь тяжелое заболевание мочевой системы. Алгоритм оказания первичной медицинской помощи при гематурии у детей зависит от ее клинического варианта: макрогематурия, симптоматическая микрогематурия, асимптоматическая микрогематурия с протеинурией, асимптоматическая изолированная микрогематурия. Детям с макрогематурией показано следующее обследование: общий анализ мочи, общий анализ крови, креатинин сыворотки, соотношение кальций/креатинин в разовой моче, УЗИ почек и мочевого пузыря. Если в результате уточнения жалоб, анамнеза, объективного и дополнительного обследования причина макрогематурии не установлена, ребенка следует направить к детскому нефрологу. Оценка детей с симптоматической микрогематурией направлена на выявление общих (лихорадка, недомогание, боль в животе и др.), неспецифических (сыпь, артрит, желтуха, респираторные, желудочно-кишечные симптомы и др.) и специфических для мочевой системы (дизурия, поллакиурия, недержание мочи, энурез, отеки, артериальная гипертензия) симптомов. Наличие гематурии в сочетании с протеинурией у детей чаще всего предполагает гломерулярное происхождение гематурии. Бессимптомные пациенты, у которых сохраняются гематурия и протеинурия в течение 2–3 недель, должны быть направлены к детскому нефрологу для дальнейшего обследования. Бессимптомная изолированная микрогематурия является наиболее распространенным вариантом гематурии у детей, обычно кратковременным и, как правило, не связанным с тяжелым почечным заболеванием. Наиболее распространенными причинами персистирующей более шести месяцев асимптоматической микрогематурии являются IgA-нефропатия, болезнь тонких базальных мембран, менее частыми — наследственный нефрит (синдром Альпорта), гиперкальциурия, инфекция мочевых путей. На этапе дообследования и дальнейшего наблюдения детей с асимптоматической изолированной микрогематурией оптимальным лекарственным средством является фитониринговый препарат Канефрон® Н.

Ключевые слова: гематурия; клиника; диагностика; дети; первичная медицинская помощь

Общий анализ мочи является одним из наиболее часто выполняемых общеклинических лабораторных исследований на уровне первичной медицинской помощи. Изменение в анализе мочи в виде гематурии, по данным различных популяционных скринингов у детей, колеблется от 1–4 до 12–18 % случаев [1–3]. Уровень распространенности гематурии среди детей школьного возраста составляет 4,1–5,13 % на основа-

нии одного анализа мочи [3, 4] и 0,5–2 % — двух и более анализов [2–4]. Не установлена связь гематурии с социально-экономическим статусом пациента, полом и возрастом [2, 3].

Врачи первого контакта, столкнувшись с пациентом с гематурией, преимущественно делятся на две группы. Одна группа врачей сразу же после обнаружения гематурии без дальнейшего рассмотрения при-

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

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

Для корреспонденции: Борисова Тамара Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: toma.inform@gmail.com

For correspondence: Tamara Borysova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com

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

чины направляет ребенка к детскому нефрологу или детскому урологу. Другие врачи применяют ко всем пациентам одинаковый набор лабораторных и инструментальных методов обследования без особого внимания к имеющимся клиническим признакам. Кроме того, часть врачей необоснованно считают, что наличие гематурии у ребенка предполагает такие диагнозы, как гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, опухоль почек, и является угрожающим состоянием в плане развития терминальной стадии хронической болезни почек. Вышеизложенные данные явились основанием для подготовки данной статьи, в которой освещаются современный подход к оценке гематурии у детей, алгоритм диагностики гематурии в условиях первичной медицинской помощи.

На уровне первичной медицинской помощи врач должен уметь распознать и подтвердить наличие гематурии, предположить ее возможные причины, провести отбор пациентов, которые потенциально могут иметь тяжелое заболевание мочевой системы. Кроме того, врачу первого контакта важно разграничить нефрологические и урологические причины гематурии, чтобы как можно раньше направить пациента к необходимому специалисту.

Общий анализ мочи является простым и информативным диагностическим методом, если образец мочи был получен правильно. Поэтому врач должен дать родителям инструкцию по технике сбора мочи. Прежде всего следует указать на соблюдение гигиенических условий, начиная с мытья рук. Далее — провести обработку наружных гениталий ребенка чистой водой (или физиологическим раствором натрия хлорида) при помощи марли [5]. Для этого у девочек надо раздвинуть половые губы, у мальчиков — сдвинуть крайнюю плоть. При фимозе крайняя плоть сдвигается настолько, насколько это возможно. У детей, которые контролируют мочеиспускание и имеют сформированные туалетные навыки (чаще всего старше 2-летнего возраста), при свободном мочеиспускании собирается средняя порция мочи в специальный контейнер (приобретенный в аптечной сети). При мочеиспускании необходимо следить за тем, чтобы наружное отверстие мочеиспускательного канала было обнаженным. Не забудьте предупредить родителей о том, что у мальчиков необходимо закрыть головку полового члена после мочеиспускания.

Для детей 0–24-месячного возраста, которые не контролируют мочеиспускание, существует две неинвазивные методики — сбор мочи в детский мочеприемник (специальные мешки для сбора мочи) и метод clean-catch (чистый улов средней порции мочи при свободном мочеиспускании) [6]. Последняя методика является оптимальной, так как моча, собранная таким образом, может быть также использована и для бактериологического посева [7]. Процесс сбора чистой мочи у детей 0–24 месяцев включает ожидание момента, когда у ребенка без подгузника наступит спонтанное мочеиспускание. Для этого рекомендуется использовать метод Quick-Wee, который заключается в кожной надлобковой стимуляции мочеиспускания. Марлей,

пропитанной физиологическим раствором, удерживаемой одноразовыми пластиковыми щипцами, непрерывными круговыми движениями раздражают надлобковую область в течение до 5 минут, что приводит к получению мочи у 30 % детей [8].

Следует обратить внимание родителей, что моча после сбора не должна храниться до исследования дольше 1–2 часов при комнатной температуре или 4 часов в холодильнике (при 4 °С), иначе произойдет разрушение форменных элементов, размножение бактериальной флоры, увеличение pH [6].

Современный подход к оценке гематурии

До настоящего времени в литературе существуют значительные расхождения и противоречия в отношении диагностики гематурии. Обследование 12 000 школьников показало, что патологическим является наличие пяти или более эритроцитов в трех последовательных анализах мочи, полученных с интервалом в одну неделю [2]. Большинство авторов используют этот критерий для диагностики гематурии [9, 10].

Гематурию можно разделить на две категории: макрогематурия (видимая невооруженным глазом — ярко-красная, бурая, ржавая окраска, цвет «мясных помоев» или темная — цвета чая, кока-колы) и микрогематурия (выявляемая только при микроскопии осадка мочи). По длительности гематурия может быть транзиторной, интермиттирующей и персистирующей (постоянной) [11].

На уровне первичной медицинской помощи врачи обнаруживают гематурию у детей в следующих ситуациях:

- появление макрогематурии;
- наличие патологических признаков со стороны мочевой или других систем, что явилось поводом для проведения анализа мочи и обнаружения микрогематурии;
- случайное обнаружение микрогематурии при плановом исследовании анализа мочи (оформление ребенка в детское дошкольное учреждение, школу, спортивную секцию и т.д.).

Роль врача первого контакта в оказании медицинской помощи детям с гематурией заключается в следующем:

- 1) определение и подтверждение наличия гематурии;
- 2) уточнение этиологии гематурии; одновременно необходимо минимизировать количество диагностических манипуляций у пациентов с доброкачественными заболеваниями, а также исключить необоснованное использование дополнительных исследований;
- 3) отбор пациентов, которые имеют тяжелую болезнь мочевой системы и требуют дальнейшей диагностики, направления к узкому специалисту.

Общезвестно, что с целью применения стандартизированного подхода к каждому пациенту, разработки алгоритма диагностики необходимо иметь критерии для классификации пациентов по симптомам,

которые несложно установить во время первичного обращения за медицинской помощью [12]. Поэтому предлагается классификация гематурии по четырем отдельным и легко идентифицируемым клиническим категориям:

- макрогематурия;
- микрогематурия с клиническими симптомами (симптоматическая);
- асимптоматическая микрогематурия с протеинурией;
- асимптоматическая изолированная микрогематурия.

Использование такого разделения пациентов с гематурией позволит представить наиболее частые причины гематурии, рекомендации по тактике ведения пациентов, упростить потенциально сложный дифференциально-диагностический процесс.

Макрогематурия

Макрогематурия является нечастым симптомом в педиатрии. Значительное кровотечение из мочевых путей у детей встречается исключительно редко. Достаточно 1 мл крови на 1 литр мочи, чтобы вызвать изменение ее цвета на красный [10, 13].

Истинную макрогематурию, или гем-положительную мочу, следует отличать от ложной, или гем-негативной, при которой окрашивание мочи связано с приемом определенных продуктов (свекла, ежевика, красная смородина, ревень, паприка), медикаментов (ибупрофен, нитрофурантоин, сульфаниламиды, препараты железа, рифампицин, делагил), а также появлением в моче метаболитов (желчные кислоты, ураты, меланин, метгемоглобин, порфирин, тирозин, гомогентизиновая кислота при алкаптонурии). Поэтому для пациентов с красной или темной мочой первым шагом в обследовании является подтверждение наличия гем-положительной мочи путем проведения экспресс-диагностики мочи с помощью тест-полосок. Положительный результат данного исследования (изменение цвета индикаторной полоски) соответствует наличию 2–5 эритроцитов в поле зрения [12]. Чувствительность экспресс-метода составляет 91–100 %, специфичность — 65–99 %. Следует отметить, что индикаторные полоски могут реагировать с миоглобином, гемоглобином при гемоглобинурии (гемолиз эритроцитов при гемолитической анемии), поэтому положительный результат экспресс-теста необходимо подтверждать микроскопическим исследованием осадка мочи.

Частота и характер причин макрогематурии у детей, представленные в литературе, варьируют в зависимости от профиля лечебного учреждения, где проводилось обследование пациентов. Это иллюстрируют публикации, посвященные макрогематурии у детей в различных клинических ситуациях, а именно — в отделении неотложной помощи [14], детской урологии [15], детской нефрологии [16].

У детей, обследованных в отделении неотложной помощи, распространенность макрогематурии составила 0,13 % [14]. В данном исследовании J.R. Ingelfinger

et al. [14] установили, что у половины детей (56 %) имели место такие легко диагностируемые причины макрогематурии, как инфекция мочевых путей (26 %), раздражение промежности (11 %), травма (7 %), стеноз меатуса с эрозией (7 %), нарушение коагуляции (3 %), уролитиаз (2 %). Другая половина пациентов (44 %) потребовала дополнительного обследования, в результате которого установлены следующие диагнозы: рецидивирующая гематурия (5 %), острый гломерулонефрит (4 %), обструктивная уропатия (1 %), цистит (< 1 %), эпидидимит (< 1 %), опухоль почки (< 1 %). 23 % пациентов были отнесены к группе недоказанной инфекции мочевых путей. Авторы предположили, что если рассматривать аденовирусы как известную этиологию острого геморрагического цистита у детей [12], то вполне вероятно, что некоторым пациентам в этой группе мог быть поставлен такой диагноз. Следует отметить, что, несмотря на углубленное клиническое обследование, причина макрогематурии в данном исследовании не была установлена у 9 % детей.

В отделении детской урологии 10-летнее наблюдение за 342 пациентами с макрогематурией [15] показало, что она чаще наблюдалась у мальчиков (n = 272), из них у 19 % диагностирована доброкачественная уретроррагия, у 14 % — травма органов таза и почек, еще у 14 % — инфекция мочевых путей. Доброкачественная (идиопатическая) уретроррагия у мальчиков, являясь диагнозом исключения, характеризуется безболезненной терминальной макрогематурией или появлением кровяных пятен на нижнем белье. Рецидивы макрогематурии наблюдаются чаще в грудном или подростковом возрасте, возникая ежедневно или еженедельно. Идиопатическая уретроррагия имеет доброкачественное течение и с возрастом ликвидируется (у младенцев — к 1-му году жизни) [17]. Обобщив результаты наблюдения всех 342 обследованных детей, авторы пришли к заключению, что причиной макрогематурии в 13 % случаев были врожденные урологические аномалии, 5 % — уролитиаз, 1,2 % — опухоль Вильмса и рак мочевого пузыря [15]. Цистоскопия проведена 136 из 342 детей, причем патология выявлена лишь у 55 %: уретрит и цистит, иногда — трабекулярный мочевой пузырь, стриктура уретры. Обращает на себя внимание тот факт, что у 34 % детей этиологию макрогематурии установить не удалось. Следует подчеркнуть, что в данном исследовании не было ни одного случая гломерулярных заболеваний. Это, скорее всего, связано с контингентом пациентов, обследовавшихся в детском урологическом отделении [15].

В исследовании, проведенном в детском нефрологическом отделении [16], у 24 (29 %) больных из 82 обследованных обнаружена гломерулярная причина макрогематурии. Два наиболее частых диагноза — IgA-нефропатия (n = 13) и синдром Альпорта (n = 6). Негломерулярные причины встречались более чем в два раза чаще (56 детей — 68 %), чем гломерулярные. Наиболее распространенными причинами в этой группе пациентов были гиперкальциурия (n = 9), доброкачественная уретроррагия и травма промежности (n = 8),

геморрагический цистит (n = 7). Этиология макрогематурии не была установлена у 28 детей, которые в последующем наблюдались на протяжении $4,0 \pm 3,2$ года. Долгосрочный прогноз практически у всех оказался хорошим, лишь у трех больных были рецидивы макрогематурии.

Другими исследованиями макрогематурии у детей также показана преобладающая частота инфекции мочевой системы, гиперкальциурии, IgA-нефропатии и неуточненной причины макрогематурии у трети пациентов [18].

Таким образом, можно ожидать, что врач первого контакта может установить предварительный диагноз более чем у половины детей с макрогематурией. Для этого необходимо уточнить анамнез и провести физикальное обследование органов и систем. Следует обратить внимание на то, какая порция мочи имеет красный цвет. Это важно, поскольку в зависимости от окрашивания порций мочи клинически макрогематурию разделяют:

- на инициальную (появление крови в начале мочеиспускания свидетельствует о поражении уретры);
- терминальную (окрашенной является последняя порция мочи, что характерно для заболеваний мочевого пузыря);
- тотальную (равномерное распределение эритроцитов во время всего мочеиспускания, что чаще наблюдается при поражении верхних мочевых путей).

Пациенту с макрогематурией показано минимальное обследование: общий анализ мочи, общий анализ крови, креатинин сыворотки крови, соотношение кальций/креатинин в разовой моче (для исключения гиперкальциурии), бактериологический посев мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря. Если в результате уточнения жалоб, анамнеза, объективного и дополнительного обследования причина макрогематурии не совсем очевидна, ребенок должен быть направлен к детскому нефрологу.

Симптоматическая микрогематурия

Клинические симптомы у детей с гематурией могут быть общими (лихорадка, недомогание, боль в животе и др.), неспецифическими (сыпь, артрит, желтуха, респираторные, желудочно-кишечные симптомы и др.) или специфическими для мочевой системы (дизурия, поллакиурия, энурез, отеки, артериальная гипертензия) [12]. Вероятность постановки диагноза для этой категории пациентов зависит от того, как врач первичного контакта распознает и оценивает взаимосвязь между жалобами и гематурией. Поскольку этот процесс включает понимание обширного списка заболеваний и состояний, следовательно, это самая трудная категория пациентов, с которыми имеет дело врач первого контакта [12]. Перечень характерных клинических симптомов заболеваний представлен в табл. 1. Оценка должна быть направлена на клинические проявления заболевания, при котором гематурия является лишь одним из них. Если врачу первого контакта не удалось легко идентифицировать причину гематурии, показано проведение ранней консультации детского нефролога, так как потребуется углубленное нефрологическое обследование для уточнения диагноза и тактики ведения ребенка.

Асимптоматическая микрогематурия с протеинурией

Для выделения данной группы пациентов необходимо уметь оценить показатель белка в моче. В зависимости от методики проведения анализа мочи нормальными уровнями экскреции белка считаются следующие:

- общий анализ мочи: метод с сульфосалициловой кислотой — $\leq 0,03$ г/л, автоматизированный метод с пирогаллоловым красным — $\leq 0,1$ г/л;
- тест-полоска (полуколичественно) — $\leq 0,1$ г/л;
- суточная протеинурия — < 150 мг/1,73 м²;
- белок/креатинин в разовой моче: у детей старше 2 лет — $< 0,2$ мг/мг (< 20 ммоль/ммоль), 6 мес. — 2 года — $< 0,5$ мг/мг (< 50 ммоль/ммоль).

Таблица 1. Клинические симптомы у детей с гематурией и предполагаемое заболевание

Клинические симптомы	Заболевания
Отягощен семейный анамнез (гематурия, уремия, тугоухость, нефролитиаз)	Наследственный нефрит (синдром Альпорта) Мочекаменная болезнь
Рецидивы макрогематурии на фоне ОРВИ	IgA-нефропатия
Тонзиллофарингит, стрептодермия (накануне за 2–3 нед.), отеки, артериальная гипертензия	Острый (постстрептококковый) гломерулонефрит
Дизурия, лейкоцитурия, лихорадка	Инфекция мочевой системы
Геморрагическая сыпь, абдоминальный синдром, суставной синдром	Геморрагический васкулит Системная красная волчанка Тромбоцитопатия, коагулопатия
Боль в животе, пояснице	Травма почек Инфекция мочевой системы Мочекаменная болезнь Опухоль почки
Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков, цитостатиков	Интерстициальный нефрит

Асимптоматическая гематурия с протеинурией редко встречается у детей, и в основном у школьников. Следует отметить, что наличие такого мочевого синдрома имеет высокий риск серьезного заболевания почек [19]. Так, Y.M. Lee et al. [20], проведя прижизненное морфологическое исследование 163 детей с персистирующей микрогематурией и протеинурией, установили наличие гломерулярных заболеваний у 75 % пациентов, наиболее частыми вариантами были IgA-нефропатия (46 %), болезнь тонких базальных мембран (18 %). У единичных больных диагностированы постстрептококковый гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, синдром Альпорта. При этом в 25 % случаев отклонений в морфологической картине почек не обнаружено.

Несмотря на очевидную обеспокоенность исследователей, связанную с наличием протеинурии у детей с гематурией, почти у 50 % из них наблюдается спонтанное разрешение мочевого синдрома в течение 5-летнего наблюдения [2]. Тем не менее большинство авторов считают, что уровень персистирующей протеинурии отрицательно коррелирует с ее самопроизвольным исчезновением и напрямую связан с риском серьезного заболевания почек [21, 22].

Наличие гематурии в сочетании с протеинурией чаще всего предполагает гломерулярное происхождение гематурии, реже — тубулоинтерстициальное заболевание [21].

Алгоритм ведения детей с асимптоматической микрогематурией и протеинурией на уровне первичной медицинской помощи заключается в следующем:

1. Оцените уровень креатинина в сыворотке крови.
2. Изучите суточную протеинурию (или белок/креатинин в разовой моче):
 - белок 1 г/сут и более — показана консультация детского нефролога;
 - менее 1 г/сут — показан мониторинг анализов мочи в течение 2–3 недель.

Если гематурия и протеинурия ликвидировались, то нет необходимости в нефрологическом обследовании, при сохраняющейся протеинурии показана консультация детского нефролога.

Асимптоматическая изолированная микрогематурия

Асимптоматическая микрогематурия — вариант гематурии, который чаще всего встречается в детском возрасте, с распространенностью от 0,4 до 4,1 % [21]. Этиология асимптоматической микрогематурии у детей разнообразна и зависит от ее длительности (транзиторная или постоянная). Чаще всего причинами транзиторной микрогематурии являются инфекция мочевой системы, травма почек, вирусные инфекции, чрезмерная физическая нагрузка, лихорадка 38 °С и выше [23, 24].

Причины персистирующей микрогематурии различны. Так, в исследовании L.G. Feld et al. [25] у детей гематурия чаще всего была проявлением гломерулопа-

тии (IgA-нефропатия, синдром Альпорта, болезнь тонких базальных мембран, острый постстрептококковый гломерулонефрит) и гиперкальциурии. Подобные результаты также получены и Y.M. Lee et al. [20], которые, проведя прижизненное морфологическое исследование почек у 289 детей с персистирующей более 6 месяцев изолированной микрогематурией, установили, что болезнь тонких базальных мембран наблюдалась у 34 %, IgA-нефропатия — у 16 % пациентов. Следует обратить внимание, что у 47 % обследованных пациентов не было выявлено морфологических изменений в почечной ткани.

Большинство исследователей считают, что асимптоматическая микрогематурия у детей обычно является доброкачественным процессом. Нарушения функции почек у этих пациентов в долгосрочной перспективе отсутствуют. Несколько популяционных исследований показали переходящий характер асимптоматической гематурии, которая ликвидировалась в течение одного года более чем у 60 % детей [2, 4]. При использовании этих данных становится очевидным, что обнаружение микрогематурии у бессимптомного ребенка является лишь указанием для повторного еженедельного исследования анализов мочи. Дальнейшее обследование следует проводить только при сохраняющейся гематурии в течение 2–3 недель. Одной из возможных причин может быть идиопатическая гиперкальциурия [18]. Подтверждает данный диагноз увеличение экскреции кальция с мочой, выявленное одной из методик: в утренней моче соотношение кальций/креатинин более 0,20 у школьников или в суточной моче содержание кальция более 4 мг/кг/сут [26].

Другой возможной причиной асимптоматической гематурии у детей может быть болезнь тонких базальных мембран (семейная доброкачественная гематурия) или наследственный нефрит (синдром Альпорта). В связи с этим обычно рекомендуется проведение анализа мочи членам семьи. Диагностика наследственного нефрита (синдрома Альпорта) предполагает наличие трех из пяти признаков:

- 1) гематурия или смерть от хронической почечной недостаточности в семейном анамнезе;
- 2) гематурия или нефротический синдром;
- 3) снижение слуха по данным аудиограммы;
- 4) патология глаз;
- 5) изменения гломерулярной базальной мембраны по данным электронной микроскопии биоптата почки.

Следует отметить, что в большинстве случаев причину асимптоматической изолированной микрогематурии установить достаточно сложно [27, 28]. В этой ситуации устанавливается предварительный диагноз N02.9 — гематурия неуточненного генеза. В процессе наблюдения таких детей следует контролировать 1 раз/мес и на фоне интеркуррентных заболеваний общий анализ мочи, ежегодно — функциональное состояние почек (креатинин сыворотки, скорость клубочковой фильтрации), артериальное давление, чтобы убедиться в отсутствии признаков прогрессирования патологического процесса. Представляется

целесообразным повторный анализ семейного анамнеза, истории болезни, оценка данных физикального обследования в динамике для выявления новых клинических симптомов. При микрогематурии, сохраняющейся более 6 месяцев, появлении протеинурии, артериальной гипертензии, нарушении функций почек показана консультация детского нефролога [29].

У детей с асимптоматической изолированной микрогематурией не должна ограничиваться физическая активность. Однако следует проинформировать ребенка и его родителей о том, что чрезмерные физические упражнения могут увеличить гематурию. Наиболее частой ошибкой, допускаемой врачами первичной медицинской помощи в ведении детей с изолированной микрогематурией, является необоснованное назначение различных гемостатических средств (аскорутин, викасол, дицинон, отвар крапивы и др.).

На этапе дообследования и дальнейшего наблюдения детей с изолированной микрогематурией оптимальным лекарственным средством является фитониринговый препарат Канефрон® Н (Bionogica SE, Германия), который обладает комплексным — противовоспалительным, антибактериальным, спазмолитическим, диуретическим, литолитическим, антиоксидантным — влиянием на мочевую систему. Препарат Канефрон® Н стандартизован по содержанию биологически активных веществ лекарственных растений — травы золототысячника (*Centaurii herba*), корня любистка (*Levisticum radix*), листьев розмарина (*Rosmarini folia*), выпускается в двух формах — таблетки, покрытые оболочкой (драже), и раствор для приема внутрь. В соответствии с инструкцией по использованию препарата Канефрон® Н рекомендуемая доза для детей старше 12 лет составляет 50 капель или 2 таблетки 3 раза в день [30]. Одновременно с назначением препарата необходимо употреблять достаточное количество жидкости. Длительность терапии — 2–4 недели и более.

Эффективность и безопасность препарата Канефрон® Н доказана многочисленными научными исследованиями. Следует отметить, что на протяжении многих лет в большинстве стран препарат используется также у детей старше 1 года в дозе 15 капель 3 раза в день, школьного возраста — по 1 таблетке или 25 капель 3 раза в день. Подтверждением данного факта являются результаты неинтервенционного проспективного многоцентрового исследования лекарственного средства Канефрон® Н, которое осуществлено в амбулаторной педиатрической практике [31]. В исследование были включены 636 амбулаторных пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет с подтвержденным диагнозом различной патологии мочевыделительной системы. Возрастное распределение обследованных было следующим: от 1 до 23 месяцев — 61 пациент, от 2 до 5 лет — 227, от 6 до 11 лет — 234, от 12 до 17 лет — 112.

Препарат Канефрон® Н был назначен 48 % пациентов для лечения острых или хронических заболеваний, 25 % детей получали препарат с профилактической целью и 27 % — для лечения и профилактики. Монотерапия препаратом проведена более чем у половины

пациентов (53 %). Канефрон® Н в виде раствора для приема внутрь использовали 66,4 %, таблетки — 33,6 % пациентов. Фактическая длительность приема препарата Канефрон® Н составила 30,6 дня у пациентов, получавших монотерапию, и 32,5 дня у пациентов с комбинированной терапией.

По окончании периода наблюдения, который длился шесть недель, у 20 % пациентов было зафиксировано полное выздоровление, у 65 % — улучшение состояния, у 13 % изменений не отмечалось, у 1 % наблюдалось ухудшение или рецидив.

Данное исследование показало высокую или очень высокую эффективность лечения у 91 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Канефрон® Н. Хорошая или очень хорошая переносимость препарата Канефрон® Н отмечена практически всеми пациентами (99 %). Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы только у 5 пациентов: 3 случая аллергического дерматита, 1 — расстройства пищеварения, 1 — почечной колики.

Таким образом, терапия растительным лекарственным препаратом Канефрон® Н у детей с патологией мочевой системы в возрасте от 1 до 17 лет является эффективной, безопасной и хорошо переносимой.

Выводы

1. Гематурия — это наличие пяти или более эритроцитов в трех последовательных анализах мочи, полученных с интервалом в одну неделю.

2. Алгоритм оказания первичной медицинской помощи при гематурии у детей зависит от ее легко идентифицируемых клинических вариантов: макрогематурия, микрогематурия с клиническими симптомами (симптоматическая), асимптоматическая микрогематурия с протеинурией, асимптоматическая изолированная микрогематурия.

3. Пациенту с макрогематурией показано следующее обследование: общий анализ мочи, общий анализ крови, креатинин сыворотки, соотношение кальция/креатинин в разовой моче, бактериологический посев мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря. Если в результате уточнения жалоб, анамнеза, объективного и дополнительного обследования причина макрогематурии не установлена, ребенок должен быть направлен к детскому нефрологу.

4. Оценка детей с симптоматической микрогематурией охватывает широкий спектр заболеваний с различными клиническими проявлениями. Диагностика направлена на выявление общих (лихорадка, недомогание, боль в животе и др.), неспецифических (сыпь, артрит, желтуха, респираторные, желудочно-кишечные симптомы и др.) и специфических для мочевой системы (дизурия, поллакурия, недержание мочи, энурез, отеки, артериальная гипертензия) симптомов.

5. Наличие гематурии в сочетании с протеинурией у детей чаще всего предполагает гломерулярное происхождение гематурии. Бессимптомные пациенты, у которых обнаружены гематурия и протеинурия в нескольких анализах мочи в течение 2–3 недель, должны

быть направлены к детскому нефрологу для дальнейшего обследования.

6. Наиболее распространенными причинами персистирующей более шести месяцев асимптоматической микрогематурии являются IgA-нефропатия, болезнь тонких базальных мембран, менее частыми — наследственный нефрит (синдром Альпорта), гиперкальциурия, инфекция мочевых путей.

7. Бессимптомная изолированная микрогематурия является наиболее распространенным вариантом гематурии у детей, обычно кратковременным и, как правило, не связанным с тяжелым почечным заболеванием. Ведение таких пациентов предполагает мониторинг анализов мочи, функционального состояния почек, артериального давления.

8. На этапе дообследования и дальнейшего наблюдения у детей с асимптоматической изолированной микрогематурией оптимальным лекарственным средством является фитониринговый препарат Канефрон® Н.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Приходина Л.С., Малашина О.А. Современные представления о гематурии у детей. *Нефрология и диализ*. 2000. № 2(3). С. 139-145. URL: <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1770>.
2. Dodge W.F., West E.F., Smith E.H., Bunce H. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J. Pediatr.* 1976. № 88(2). P. 327-347. DOI: 10.1016/s0022-3476(76)81012-8.
3. Murakami M., Yamamoto H., Ueda Y., Murakami K., Yamauchi K. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. *Pediatric Nephrol.* 1991. № 5(1). P. 50-53. DOI: 10.1007/bf00852844.
4. Vehaskari V.M., Rapola J., Koskimies O. et al. Microscopic hematuria in school-children: epidemiology and clinicopathological evaluation. *J. Pediatr.* 1979. № 95(5 Pt. 1). P. 676-684. DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80710-6.
5. Marzuillo P., Guarino S., Furlan D., Pecoraro A., Pedullà M., Miraglia Del Giudice E., La Manna A. Cleaning the genitalia with plain water improves accuracy of urine dipstick in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 2018. Oct. № 177(10). P. 1573-1579. doi: 10.1007/s00431-018-3215-x. Epub 2018 Jul 27.
6. Utsch B., Klaus G. Urinalysis in Children and Adolescents. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014 Sep. № 111(37). P. 617-626. doi: 10.3238/arztebl.2014.0617.
7. National institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG54]. Last updated: 31 October 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>.
8. Kaufman J., Fitzpatrick P., Tosif S., Hopper S.M., Donath S.M., Bryant P.A., Babl F.E. Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: randomised controlled trial. *BMJ.* 2017 Apr 7. № 357. P. j1341. doi: 10.1136/bmj.j1341.
9. Massengill S.F. Hematuria. *Pediatr. Rev.* 2008 Oct. № 29(10). P. 342-348. doi: 10.1542/pir.29-10-342.
10. Pade K.H., Liu D.R. An evidence-based approach to the management of hematuria in children in the emergency department. *Pediatr. Emerg. Med. Pract.* 2014 Sep. № 11(9). P. 1-13; quiz 14. PMID: 25296518.
11. Davis T.K., Hmiel P. Pediatric Hematuria Remains a Clinical Dilemma. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2015 Aug. № 54(9). P. 817-830. PMID: 25253774.
12. Diven S.C., Travis L.B. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr. Nephrol.* 2000 Jan. № 14(1). P. 65-72. DOI: 10.1007/s004670050017.
13. Boyer O.G. Evaluation of gross hematuria in children. 2018 Jan 29. URL: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-gross-hematuria-in-children>.
14. Ingelfinger J.R., Davis A.E., Grupe W.E. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics.* 1977. № 59(4). P. 557-561. PMID: 850596.
15. Greenfield S.P., Williot P., Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review. *Urology.* 2007. № 69(1). P. 166-169. DOI: 10.1016/j.urology.2006.10.018.
16. Youn T., Trachtman H., Gauthier B. Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2006 Mar. № 45(2). P. 135-141. DOI: 10.1177/000992280604500204.
17. Walker B.R., Ellison E.D., Snow B.W., Cartwright P.C. The natural history of idiopathic urethrorrhagia in boys. *J. Urol.* 2001. № 166(1). P. 231-232. PMID: 11435875.
18. Bergstein J., Leiser J., Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005 Apr. № 159(4). P. 353-355. DOI: 10.1001/archpedi.159.4.353.
19. Quigley R. Evaluation of hematuria and proteinuria: how should a pediatrician proceed? *Curr. Opin. Pediatr.* 2008 Apr. № 20(2). P. 140-144. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f55f6c.
20. Lee Y.M., Baek S.Y., Kim J.H., Kim D.S., Lee J.S., Kim P.K. Analysis of renal biopsies performed in children with abnormal findings in urinary mass screening. *Acta Paediatr.* 2006 Jul. № 95(7). P. 849-853. DOI: 10.1080/08035250600652005.
21. Boyer O.G. Evaluation of microscopic hematuria in children. 2018 Aug 27. URL: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-microscopic-hematuria-in-children>.
22. Park Y.H., Choi J.Y., Chung H.S. et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr. Nephrol.* 2005 Aug. № 20(8). P. 1126-1130. Epub 2005 Jun 10. DOI: 10.1007/s00467-005-1915-8.
23. Pan C., Avner E. Clinical evaluation of the child with hematuria. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme J.W. III et al. (eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 20th Int. ed. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2494 p.
24. Schwartz R., Distal R., Shapiro A., Waisman Y. Evidence of a link between fever and microscopic hematuria in children. *Eur. J. Pediatr.* 2017 Jun. № 176(6). P. 787-790. doi: 10.1007/s00431-017-2911-2. Epub 2017 Apr 22.
25. Feld L.G., Waz W.R., Pérez L.M., Joseph D.B. Hematuria. An integrated medical and surgical approach. *Pediatr. Clin. North Am.* 1997. № 44(5). P. 1191-1210. DOI: 10.1016/s0031-3955(05)70553-8.
26. European Association of Urology, Guidelines on Urolithiasis. 2019. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2018-large-text.pdf>
27. Feld L.G., Meyers K.E.C., Kaplan B.S., Stapleton F.B. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics.* 1998. № 102(4). P. E42. DOI: 10.1542/peds.102.4.e42.

28. Stapleton F.B. Asymptomatic microscopic hematuria: time to look the other way? *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005. № 159(4). P. 398-399. DOI: 10.1001/archpedi.159.4.398.

29. Bignall O.N.R., Dixon B.P. Management of Hematuria in Children. *Curr. Treat. Options. Pediatr.* 2018 Sep. № 4(3). P. 333-349. doi: 10.1007/s40746-018-0134-z. Epub 2018 Jun 14.

30. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Канефрон® Н (Canephron® N). Наказ МОЗ України, 22.12.2016, № 1389. Реєстраційне посвідчення № UA/4708/02/01.

31. Dlin V.V., Abramov-Sommariva D., Zakharova I.N. et al. A non-interventional, prospective, multicenter study for evaluation of the use of the herbal medicinal product Canephron® N in the pediatric outpatient population in Russia. *Clin. Phytosci.* 2018. № 4(31). P. 1-12. doi.org/10.1186/s40816-018-0092-9.

Впервые опубликовано в журнале
«Здоровье ребенка». 2020.
Т. 15. № 3. С. 36-43 ■

Information about author

T. Borysova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine
Z. Allahverdieva, Assistant Professor of the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5701-154X>

Борисова Т.П., Аллавердієва З.С.

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

Клінічна оцінка дітей з гематурією на рівні первинної медичної допомоги

Резюме. Гематурія — це наявність п'яти або більше еритроцитів у трьох послідовних аналізах сечі, отриманих з інтервалом в один тиждень. На рівні первинної медичної допомоги лікар повинен вміти розпізнати та підтвердити наявність гематурії, припустити її можливі причини, провести відбір пацієнтів, які потенційно можуть мати тяжке захворювання сечової системи. Алгоритм надання первинної медичної допомоги при гематурії у дітей залежить від її клінічного варіанта: макрогематурія, симптоматична мікрогематурія, асимптоматична мікрогематурія з протеїнурією, асимптоматична ізольована мікрогематурія. Дітям з макрогематурією показано таке обстеження: загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові, креатинін сироватки, співвідношення кальцій/креатинін в разовій сечі, УЗД нирок і сечового міхура. Якщо в результаті уточнення скарг, анамнезу, об'єктивного і додаткового обстеження причина макрогематурії не встановлена, дитину слід направити до дитячого нефролога. Оцінка дітей з симптоматичною мікрогематурією спрямована на виявлення загальних (лихоманка, нездужання, біль у животі та ін.), неспецифічних (висип, артрит, жовтяниця, респіраторні, шлунково-кишкові

симптоми та ін.) і специфічних для сечової системи (болісне та часте сечовипускання, нетримання сечі, енурез, набряки, артеріальна гіпертензія) симптомів. Наявність гематурії в поєднанні з протеїнурією у дітей найчастіше передбачає гломерулярне походження гематурії. Безсимптомні пацієнти, у яких зберігаються гематурія і протеїнурія протягом 2–3 тижнів, повинні бути направлені до дитячого нефролога для подальшого обстеження. Безсимптомна ізольована мікрогематурія є найбільш поширеним варіантом гематурії у дітей, зазвичай короткочасним і здебільшого не пов'язаним з тяжким нирковим захворюванням. Найбільш поширеними причинами персистуючої більш шести місяців асимптоматичної мікрогематурії є IgA-нефропатія, хвороба тонких базальних мембран, менш частими — спадковий нефрит (синдром Альпорта), гіперкальціурія, інфекція сечових шляхів. На етапі дообстеження і подальшого спостереження дітей з асимптоматичною ізольованою мікрогематурією оптимальним лікарським засобом є фітоніринговий препарат Канефрон® Н.

Ключові слова: гематурія; клініка; діагностика; діти; первинна медична допомога

T.P. Borysova, Z.S. Allahverdieva

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

Clinical evaluation of children with hematuria at the primary care level

Abstract. Hematuria is the presence of five or more red blood cells in three consecutive urinalyses obtained with an interval of one week. At the level of primary medical care, the doctor must be able to recognize and confirm the presence of hematuria, suggest its possible causes, and select patients who could potentially have a serious illness of the urinary system. The algorithm for providing primary medical care for hematuria in children depends on its clinical variant: macrohematuria, symptomatic microhematuria, asymptomatic microhematuria with proteinuria, asymptomatic isolated microhematuria. Examination which is indicated for children with macrohematuria is: general urine analysis, complete blood count, serum creatinine, calcium/creatinine ratio in a urine sample, ultrasound of the kidneys and bladder. If, as a result of clarification of complaints, medical history, physical and additional examinations, the cause of macrohematuria is not established, the child should be referred to a pediatric nephrologist. Evaluation of children with symptomatic microhematuria is aimed at identifying common (fever, malaise, abdominal pain, etc.), non-specific (rash, arthritis, jaundice, respi-

ratory, gastrointestinal symptoms, etc.) and specific to the urinary system symptoms (dysuria, pollakiuria, urinary incontinence, enuresis, edema, hypertension). The presence of hematuria in combination with proteinuria in children most often suggests the glomerular origin of hematuria. Asymptomatic patients with hematuria and proteinuria persistent for 2–3 weeks should be referred to a pediatric nephrologist for further examination. Asymptomatic isolated microhematuria is the most common type of hematuria in children, it is usually short-term and, as a rule, is not associated with severe renal disease. The most common causes of asymptomatic microhematuria persisting for more than six months are IgA nephropathy, thin basement membrane disease, and hereditary nephritis (Alport syndrome), hypercalciuria, urinary tract infection are less common. At the stage of further examination and further observation of children with asymptomatic isolated microhematuria, the optimal treatment is the phytonering drug Canephron® N.

Keywords: hematuria; clinical picture; diagnosis; children; primary medical care

Родіонова В.В.¹, Туренко О.А.², Кужевський І.В.², Циганков К.В.², Денисенко О.О.²,
Разініна Ю.О.², Бойко О.О.¹

¹Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»,
м. Дніпро, Україна

²Комунальний некомерційний заклад «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради, м. Дніпро,
Україна

Амілоїдоз як клінічна проблема (складний випадок встановлення діагнозу амілоїдозу нирок)

Резюме. Амілоїдоз є одним з найбільш складних захворювань у терапевтичній практиці та може призводити до необоротних уражень нирок з розвитком хронічної ниркової недостатності. Тому питання своєчасної діагностики та раннього лікування цього захворювання є дуже актуальними. У статті наведено клінічний випадок амілоїдозу нирок.

Ключові слова: амілоїдоз; клінічний випадок; нирки

Вступ

У практиці лікаря-інтерніста одним із найскладніших досі залишається діагноз амілоїдозу. Найбільш часта локалізація амілоїдозу — нирки, де він виявляється, за даними А.А. Демина (1970), в 1,4 % випадків, за даними секційних спостережень 60–70-х років Г.П. Шульцева (1970) — в 1,9 % випадків [22]. Лікаря-нефрологу швидко встановити цей діагноз не вдається, оскільки доводиться диференціювати з хронічним гломерулонефритом, діабетичною нефропатією, іншими захворюваннями, що супроводжуються розвитком нефротичного синдрому (системні захворювання сполучної тканини тощо) [1]. Провідним диференціально-діагностичним критерієм є морфологічне дослідження тканини, отриманої шляхом біопсії нирки, яка не є рутинною процедурою, що, на жаль, гальмує час до встановлення остаточного діагнозу та призначення відповідного лікування.

За визначенням, амілоїдоз (код МКХ-10: E85) — це поєднана група захворювань, які характеризуються позаклітинним відкладенням специфічного нерозчинного фібрилярного білка амілоїду. Поширеність амілоїдозу достеменно невідома: так, у США частота амілоїдозу становить від 5,1 до 12,8 випадку на 100 000

населення на рік [2]. У країнах третього світу, за думкою S.Y. Tan (1995), смертність від AL-амілоїдозу становить 1 на 2000 населення (0,05 %). У Європі AA-амілоїдоз розвивається у 5 % хворих на хронічні запальні захворювання (частота його в Іспанії — 1,9 % автопсій, у Португалії — 1,4 %); в Ізраїлі — в 0,55 %, в Японії — тільки в 0,1 %. За іншими джерелами, амілоїдоз ускладнює перебіг ревматоїдного артрити в 6–10 % випадків. У середньому частка амілоїдної нефропатії в структурі захворювань нирок становить 2,5–2,8 %, а в структурі хвороб, що призводять до хронічної ниркової недостатності (ХНН), 1 % (за даними Європейської асоціації діалізу і трансплантації) [3].

Уперше ця патологія була описана в XVII ст. Боне: «сагова» селезінка у хворого на абсцес печінки. Сам термін «амілоїд» був запропонований німецьким патологоанатомом Р. Вірховим у 1853 р., який досліджував речовину, що відкладається в органах хворих на туберкульоз, сифіліс, лепру тощо, і поєднував ці випадки у так звану «сальну хворобу» через те, що знаходив у різноманітних органах речовину, схожу на крохмаль, завдяки її характерній реакції із йодом. У двадцяті роки XX століття Бенхольд запропонував забарвлення амілоїду конго червоним, потім був виявлений

ефект подвійного променезаломлення в поляризованому світлі: зміна цегляно-червоного забарвлення на яблучно-зелене в поляризованому світлі.

У 1959 р. Коген і Калкінс за допомогою електронної мікроскопії встановили фібрилярну структуру амілоїду. Гістохімічне дослідження показало, що амілоїд — це складна речовина білкової природи, глікопротеїд, у якому білки щільно зв'язані із полісахаридами, які становлять лише до 4 % маси. Однак історичний термін «амілоїд» залишився у медичній класифікації хвороб [4–6].

У подальшому зміни уявлень про амілоїдоз були засновані на уточненні природи амілоїдних фібрил — особливих білкових структур діаметром 5–10 нм і довжиною до 800 нм, що складаються з 2 і більше паралельно розташованих філаментів. Для білкових субодиниць амілоїдних фібрил характерна своєрідна просторова орієнтація молекули — крос- β -складчаста конформація. З β -складчастою конфігурацією фібрили пов'язана стійкість амілоїду до протеолітичних ферментів міжклітинного матриксу, що обумовлює його значне накопичення з прогресуючим руйнуванням ураженого органа і втратою його функції. Незважаючи на неоднорідність амілоїдних фібрил (глікопротеїни), серед амілоїдогенних факторів провідну роль відводять конформаційній лабільності білків-попередників амілоїду, специфічних для кожного типу амілоїдозу, вміст яких у фібрилі досягає 80 %. Серед інших білків амілоїду особливе значення має так званий амілоїдний Р-компонент — похідне білка гострої фази, синтезованого печінкою, структурно схожого з С-реактивним білком. Здатністю пригнічувати клітинну адгезію пояснюється участь амілоїдного Р-білка в обмеженні запальної реакції і блокаді автоімунітету. У складі амілоїду Р-компонент захищає фібрили від ферментативного руйнування макрофагами-амілоїдокластами.

Незважаючи на відмінність у типах амілоїдного білка, механізми формування амілоїдозу подібні. Основна умова розвитку хвороби — наявність певного амілоїдогенного попередника у підвищеній кількості. Поява або посилення амілоїдогенності можуть бути обумовлені молекулярною гетерогенністю білків-попередників (варіантні транстиретини, легкі ланцюги із заміною амінокислот, різні ізотопи білка SAA) і, як наслідок, циркуляцією варіантів білків із підвищеною загальною гідрофобністю молекули і порушеним співвідношенням поверхневих молекулярних зарядів, що призводить до нестабільності білкової молекули і сприяє її агрегації в амілоїдних фібрилах. На останньому етапі амілоїдогенезу відбувається взаємодія амілоїдного білка з білками плазми крові і глікозаміногліканами тканин. При цьому у відкладення амілоїду включаються сироватковий амілоїдний Р-компонент, гепарансульфати і дерматансульфати інтерстиціального глікокаліксу [6].

Клінічні уявлення про амілоїдоз також зазнали значної еволюції: від зв'язку «сальної хвороби» з туберкульозом, сифілісом, рикетсіозом (Рокитанський,

1842), опису «жирних органів» у хворого, який не мав ніяких супутніх захворювань (Вілкс, 1856), виявлення амілоїдозу у хворих із мієломною хворобою (Аткінсон, 1937), виділення старечих (Сойка, 1876) і спадкових (Анраде, 1952; Серов В.В., 1972; Heller Н., 1964) форм, поділу амілоїдозу на генетичний, первинний і вторинний типи і до класифікації ВООЗ 1993 року, побудованої на специфічності основного фібрилярного білка амілоїду після того, як було доведено, що гетерогенність амілоїду обумовлена різноманіттям сироваткових білків-попередників і є зв'язок клінічних форм захворювання з типом цих білків (табл. 1) [6, 7].

За Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) амілоїдоз класифікується так:

E85.0 Спадковий сімейний амілоїдоз без невропатії

E85.1 Невротичний спадковий сімейний амілоїдоз

E85.2 Спадковий сімейний амілоїдоз неуточнений

E85.3 Вторинний системний амілоїдоз

E85.4 Обмежений амілоїдоз

E85.8 Інші форми амілоїдозу

E85.9 Амілоїдоз неуточнений

Клінічна класифікація амілоїдозу містить такі форми:

— **первинний амілоїдоз:**

- виникає без явної причини;

- асоційований із множинною мієломою;

— **вторинний амілоїдоз:**

- при хронічних інфекціях;

- при ревматоїдному артриті та інших захворюваннях сполучної тканини;

- при онкологічних захворюваннях;

— **сімейний (спадковий) амілоїдоз:**

- при періодичній хворобі;

- португальський варіант і інші форми сімейного амілоїдозу;

— **старечий амілоїдоз;**

— **локальний амілоїдоз;**

— **спадковий амілоїдоз:**

— **невропатичний:**

- з ураженням нижніх кінцівок: португальський, японський, шведський та інші типи;

- з ураженням верхніх кінцівок: типи Швейцарія —

Індіана, Німеччина — Мерленд;

— **нефропатичний:**

- періодична хвороба;

- лихоманка і болі в животі у шведів і сицилійців;

- поєднання висипу, глухоти і ураження нирок;

- ураження нирок у поєднанні з артеріальною гіпертензією;

— **кардіоміопатичний:**

- датський — прогресуюча серцева недостатність;

- мексикансько-американський — синдром слабкості синусового вузла, зупинка передсердь;

— **змішаний:**

- фінський — дистрофія рогівки і ураження черепно-мозкових нервів;

- мозкові інсульти.

Клінічно значуще ураження нирок спостерігається в основному при вторинному (реактивному) амілоїдозі і при спадкових формах амілоїдозу, перш за все при амілоїдозі, що виникає при періодичній хворобі. В обох випадках амілоїдоз відноситься до АА-типу.

При первинному генералізованому амілоїдозі, хоча і є випадання амілоїду в ниркову тканину, хворі гинуть від серцевої недостатності або від інших причин, тому що нефротичний синдром або хронічна хвороба нирок (ХХН) здебільшого не встигають розвинути. Проте поява наростаючої протеїнурії за неясної етіології серцевої недостатності, що перебігає з кардіомегалією, може навести на думку про діагноз первинного амілоїдозу, при цьому у багатьох випадках у сечі виявляється білок Бенс-Джонса. У деяких випадках первинного амілоїдозу швидко розвивається нефротичний синдром.

Як правило, набрякам передують досить тривалий доклінічний період. Тому в перебігу амілоїдозу нирок виділяють кілька стадій:

1. Доклінічна (латентна, безсимптомна) стадія, при якій амілоїд присутній в інтермедіарній зоні і по ходу прямих судин пірамідок розвиваються набряк і вогнища склерозу. Стадія триває 3–5 і більше років. У цей період при реактивному амілоїдозі переважають клінічні прояви основного захворювання (наприклад, гнійного процесу в легенях, туберкульозу, ревматоїдного артриту тощо).

2. Протеїнурична (альбумінурична) стадія: амілоїд з'являється насамперед у мезангії, у петлях капілярів, у пірамідках і кірковій речовині гломерул, у судинах. Розвиваються склероз і атрофія нефронів, гіперемія і лімфостаз. Нирки збільшені та щільні, матово-сіро-

рожевого кольору. Протеїнурія на початку виражена помірно, потім стає стійкою (стадія переміжної протеїнурії). Тривалість стадії від 10 до 13 років [8–10].

3. Нефротична (набрякла, набряково-гіпотонічна) стадія — амілоїдно-ліпоїдний нефроз: амілоїд у всіх відділах нефрона, є склероз і амілоїдоз мозкового шару, але корковий шар без виражених склеротичних змін. Тривалість стадії до 6 років. Як в протеїнуричній, так і в нефротичній стадії нирки збільшені, щільні (велика сальна нирка). Клінічно ця стадія проявляється класичним нефротичним синдромом з усіма його ознаками. Одним із клінічних диференціально-діагностичних ознак амілоїдного ураження при нефротичному синдромі є системність ураження — виявлення поряд із протеїнурією і анасаркою збільшених лімфатичних вузлів, печінки і селезінки, а також ознак ураження кишечника.

4. Уремична (термінальна) стадія — амілоїдна зморщена нирка: зменшена в розмірах, щільна, з рубцями нирка. ХНН мало відрізняється від такої при інших захворюваннях нирок. При амілоїдозі азотемія розвивається на тлі низького артеріального тиску і нефротичного синдрому [12].

Клінічна картина дозволяє запідозрити амілоїдоз, однак прижиттєва діагностика амілоїдозу базується на отриманні за допомогою біопсії і дослідженні гістологічного матеріалу різних органів і тканин із забарвленням конго червоним або тіофлавіном. Так, аспіраційна біопсія дозволяє діагностувати амілоїдоз печінки, за даними різних авторів, від 50 до 95 %, і нирки, що інформативно в 85 % випадків [4, 6, 13]. При первинному генералізованому амілоїдозі, коли відбувається периколагенове випадання амілоїду,

Таблиця 1. Класифікація амілоїдозу за біохімічним типом білка-попередника

Білок амілоїду	Білок-попередник	Клінічна форма амілоїдозу
AA	AA SAA-білок	Вторинний амілоїдоз при хронічних запальних захворюваннях, у тому числі періодичній хворобі й синдромі Макла — Уеллса
AL	λ -, κ -легкі ланцюги імуноглобулінів	Амілоїдоз при плазмоклітинних дискразіях — ідіопатичний, при мієломній хворобі і макроглобулінемії Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Сімейні форми полінейропатичного, кардіопатичного й іншого амілоїдозу, системного старечого амілоїдозу
A β 2M	β 2-мікроглобулін	Діалізний амілоїдоз
AGel	Гелсолін	Фінська сімейна амілоїдна полінейропатія
AApoAI	Аполіпопротеїн	Амілоїдна полінейропатія (III тип за van Allen, 1956)
AFib	Фібриноген	Амілоїдна нефропатія
A β	β -білок	Хвороба Альцгеймера, синдром Дауна, спадкові крововиливи у мозок з амілоїдозом (Голландія)
APrPser	Пріоновий білок	Хвороба Крейтцфельдта — Якоба, хвороба Гертсманна — Штраусслера — Шейнкера
AANF	Передсердний натрійуретичний фактор	Ізольований амілоїдоз передсердь
AIAP	Амелін	Ізольований амілоїдоз в острівцях Лангерганса при цукровому діабеті 2-го типу, інсуліномі
ACal	Прокальцитонін	При медулярному раку щитоподібної залози
ACys	Цистатин С	Спадкові крововиливи у мозок з амілоїдозом (Ісландія)

більш інформативною може виявитися біопсія ясен чи язика. Препарати забарвлюють конго червоним або тіофлавіном Т або S.

Для типування AA- і AL-амілоїдозу гістологічні зрізи органів інкубують в розчині перманганату калію. У результаті AA-білок втрачає спорідненість до конго червоного, у той час як AL-білок — ні. Крім того, AL-амілоїд піддається денатурації після фіксації формаліном, тоді як AA-протеїн не денатурується і тому виявляється імунопероксидазним методом [9, 10, 15].

При первинному амілоїдозі, доброякісній плазматичній дискразії, спорідненій множинній мієломі аномальні клони плазматичних клітин кісткового мозку продукують амілоїдогенні імуноглобуліни. Деякі амінокислоти у варіабельних ділянках легких ланцюгів цих імуноглобулінів займають незвичайну позицію, що призводить до їх нестабільності і схильності до фібрилогенезу. У хворих із первинним амілоїдозом уміст плазматичних клітин у кістковому мозку підвищений до 5–10 % (у нормі їх менше від 4 %), і вони продукують переважний при імуногістохімічному забарвленні ізотип легких ланцюгів імуноглобулінів [7, 15]. Вільні моноклональні легкі ланцюги лямбда- або (рідше) каппа-ізотипу визначаються в крові і сечі, але уміст їх нижче, ніж при мієломній хворобі [8, 16].

Клінічна картина первинного амілоїдозу різноманітна і визначається переважним залученням до патологічного процесу тих чи інших органів: серця, нирок, нервової системи, шлунково-кишкового тракту, печінки та інших. Першими симптомами є слабкість і втрата ваги, але на цій стадії (до появи органних симптомів) діагноз встановлюється вкрай рідко. Органами-мішенями при AL-амілоїдозі найчастіше стають нирки і серце. Ураження нирок проявляється нефротичним синдромом, персистуючим і при настанні ХНН, гематурія й артеріальна гіпертензія не характерні. При відкладенні амілоїду в міокарді розвиваються різноманітні варіанти порушень ритму, прогресуюча серцева недостатність, чому можуть передувати безсимптомні зміни на ЕКГ у вигляді зниження вольтажу зубців. Ехокардіографічне дослідження виявляє концентричне потовщення стінок лівого і правого шлуночків, зменшення об'єму порожнин серця, зниження фракції викиду, діастолічну дисфункцію міокарда лівого шлуночка [8, 16, 17]. Часто відзначаються симптоми ураження нервової системи: вегетативної у вигляді ортостатичної гіпотензії і периферичної у вигляді розладів чутливості. Диспептичні явища і синдром порушеного всмоктування можуть бути обумовлені як ураженням вегетативної нервової системи, так і амілоїдозом шлунково-кишкового тракту. Дуже характерна гепатомегалія, природу якої слід диференціювати між застійними явищами внаслідок серцевої недостатності і амілоїдозом печінки. Селезінка уражається часто, однак спленомегалія виявляється не завжди і великого клінічного значення не має. Рідше зустрічається ураження судин, симптомами якого є періорбітальна пурпура — «очі єнота» і ексімози. Можуть спостерігатися кровотечі, обумовлені

як зміною судинної стінки, так і порушенням системи згортання, у першу чергу дефіцитом X-фактора, який зв'язується з амілоїдом. Дефіцитом факторів згортання прийнято пояснювати і характерний для амілоїдозу тромбоцитоз. Макроглюсія, класична ознака первинного амілоїдозу, відзначається у 20 % пацієнтів, інфільтрація м'яких тканин може призводити до атрофії м'язів, шкіри, дистрофії нігтів, алопеції і появи пухлиноподібних утворень — амілоїдом. Амілоїдоз легень часто виявляється лише при автопсії. Однак у деяких випадках задишка, кровохаркання і рідина, яка швидко накопичується в плевральній порожнині, можуть бути обумовлені не тільки застійною серцевою недостатністю і/або нефротичним синдромом, а й відкладенням амілоїду в альвеолах або розвитком легневих амілоїдом. Рентгенологічно можуть виявлятися сітчасті і нодулярні зміни в легневій тканині. У 10–20 % хворих може мати місце гіпотиреоз як прояв ураження щитоподібної залози.

Діагноз AL-амілоїдозу, крім зазначених клінічних рис, які можуть бути подібними і при вторинному амілоїдозі, базується на низці лабораторних даних. У 85 % пацієнтів при імуноелектрофорезі білків сироватки крові виявляються моноклональні імуноглобуліни. Ті ж моноклональні імуноглобуліни виявляються в сечі у вигляді білка Бенс-Джонса [7, 8]. Біопсія кісткового мозку дозволяє провести диференціальну діагностику з множинною мієломою, а також виявити помірне підвищення кількості плазматичних клітин і їх моноклональність при імуногістохімічному забарвленні. Однак навіть поєднання характерної клінічної картини з наявністю моноклональних плазматичних клітин і білків ще не є достатнім для підтвердження діагнозу первинного амілоїдозу. Вирішальну роль відіграють дані біопсії. Найменш інвазивною є аспірація підшкірної жирової клітковини передньої черевної стінки, що дає 80–90 % позитивних результатів при AL-амілоїдозі. Певне діагностичне значення має біопсія ясен і слизової оболонки прямої кишки, але відсоток позитивних результатів широко варіює залежно від стадії процесу, тому доцільно виконання біопсії одного з уражених органів: нирки, печінки, серця, що дає майже 100 % позитивних результатів при амілоїдозі AL-типу.

При виявленні конгофілії досліджуваного матеріалу необхідно його вивчення в поляризованому світлі, ефект подвійного променезаломлення характерний тільки для амілоїду, інші конгофільні речовини яблучно-зеленого забарвлення не дають. Після цього бажано типування амілоїду. Найбільш точним є імуногістохімічний метод з використанням моноклональних антитіл до білків-попередників амілоїду. Тому для діагностики використовуються методи забарвлення за допомогою розчинів лужного гуанідину або перманганату калію, що дозволяють, хоча і побічно, визначити тип фібрилярних відкладень. Обробка препаратів сумішшю розчинів перманганату калію і сірчаної кислоти перед забарвленням конго червоним дозволяє розмежувати AA від усіх інших типів: тіль-

ки АА-амілоїд у цьому випадку втрачає конгофілію. Застосування гуанідину змінює конгофільні властивості амілоїду різних типів залежно від часу інкубації і дозволяє диференціювати АА-, АТТР- і АL-амілоїд. Так, якщо після інкубації в розчині гуанідину протягом однієї хвилини конгофілія зникає, це характерно для АА-амілоїду. Якщо ж конгофілія зникає лише після інкубації з розчином гуанідину протягом двох годин — найбільш імовірний старечий амілоїдоз, якщо не зникає і після двох годин — швидше за все, це спадковий варіант. Амілоїд, що сприймає після обробки гуанідином забарвлення конго червоним фрагментарно, найімовірніше, АL-амілоїд [18].

Прогноз при АL-амілоїдозі гірший, ніж при інших формах захворювання, середня тривалість життя не перевищує двох років, при наявності ураження серця або мультисистемного ураження без лікування хворі гинуть протягом декількох місяців [20]. Найбільш частими причинами смерті є серцева недостатність, ниркова недостатність, сепсис, судинні ускладнення і кахексія. Патогенетична схожість з мієломною хворобою дозволяє розраховувати на гальмування прогресування амілоїдозу при хіміотерапії, що проводиться з метою пригнічення моноклональних плазмочитів [18, 19, 21, 22].

Лікування амілоїдозу є досить складним і не завжди супроводжується позитивним ефектом [9, 10, 20]. У сучасних рекомендаціях надається кілька схем лікування.

1. Циклічне пероральне застосування мельфолану (0,15–0,25 мг/кг маси тіла на добу) і преднізолону (1,5–2,0 мг/кг на добу) по 4–7 днів кожні 4–6 тижнів протягом року до досягнення курсової дози 600 мг.

2. Пероральне застосування мельфолану в дозі 4 мг на добу протягом 3 тижнів, потім після двотижневої перерви — 2–4 мг/добу 4 дні на тиждень постійно до досягнення курсової дози 600 мг у комбінації з преднізолоном.

3. Внутрішньовенне введення високих доз мельфолану (100–200 мг/м² поверхні тіла протягом 2 днів) з наступною трансплантацією аутологічних стовбурових клітин.

4. Внутрішньовенне введення дексаметазону в дозі 40 мг протягом 4 днів кожні 3 тижні — 8 циклів.

5. Внутрішньовенне введення дексаметазону в дозі 40 мг в 1–4, 9–12 і 17–20-й дні 35-денного циклу — 3–6 циклів із подальшим застосуванням інтерферону альфа в дозі 3–6 млн одиниць 3 рази на тиждень.

Застосування високих доз мельфолану з трансплантацією аутологічних стовбурових клітин дозволяє досягти ремісії в більше ніж 50 % випадків, однак використання цього методу обмежене тяжкістю стану, віком хворих, функціональними порушеннями з боку серця і нирок. У багатьох випадках можливою виявляється лише симптоматична підтримуюча терапія, що не дозволяє досягти позитивного клінічного ефекту.

Наводимо клінічний приклад, що характеризує труднощі діагностики і лікування хворого на первинний АL-амілоїдоз [11, 12].

Клінічний приклад

Хворий Б., 49 років, надійшов на обстеження і лікування до міського центру нефрології із скаргами на набряки нижніх кінцівок, попереку та живота, швидку стомлюваність, виражену загальну слабкість, запаморочення, зниження апетиту.

З даних анамнезу з'ясовано, що хворим вважає себе з травня 2018 року, коли вперше з'явилися набряки гомілок. Самостійно звернувся до судинного хірурга у червні 2018 р., оглянутий із висновком: вторинна лімфедема гомілок 1-го ступеня, хронічна лімфовенозна недостатність 1-ї ст. Призначений лімфоміозот (Lymphomyosot), сепрата (Serratiopeptidase), робив еластичне бинтування нижніх кінцівок, але ефекту не було. У квітні 2018 р. при амбулаторно-мобільному обстеженні зроблені: еходоплеркардіографія (ЕхоКГ) — без особливостей, фракція викиду ЛШ 67 %; МРТ-обстеження органів черевної порожнини — виявлений жировий гепатоз, дрібні кісти печінки, кіста лівої нирки 5 мм. У серпні 2018 р. оглянутий урологом, але даних за урологічну патологію немає. У той же період у лабораторних аналізах виявлена гіпоальбумінемія до 28 г/л, підвищення загального холестерину до 11,24 ммоль/л, добова протеїнурия становила 3,9 г/л. Дані загального та біохімічного аналізу крові, коагулограми надані у табл. 2, загального аналізу сечі — у табл. 3. Були виключені гепатити В, С, ВІЛ. На рекомендовану консультацію до нефролога не звернувся.

Динаміка лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, біохімічні показники, коагулограма) хворого наведена у табл.2.

Динаміка загального аналізу сечі, аналізу сечі за Нечипоренком, аналізу сечі за Зимницьким та добового аналізу сечі хворого наведена у табл.3.

У жовтні 2018 р. у хворого сталася шлунково-кишкова кровотеча, з приводу якої лікувався у хірургічному відділенні лікарні швидкої медичної допомоги, де був встановлений діагноз: синдром Мелорі — Вейса. У лабораторних аналізах мали місце лейкоцитоз, гіпопротеїнемія, протеїнурия. При рентген-обстеженні ОГК виявлена позашпитальна пневмонія праворуч, отримувал антибактеріальну терапію з позитивною динамікою.

Після виписки з хірургічного стаціонару набряки посилювалися до ступеня анасарки. У листопаді 2018 р. був направлений до терапевтичного відділення міської лікарні № 3, де перебував на обстеженні і лікуванні 4 дні. В аналізах крові виявлений лейкоцитоз $12,8 \times 10^9$, ШОЕ 36 мм/год, підвищення креатиніну крові, порушення ліпідного обміну, сечовий синдром у вигляді еритроцитурії більше ніж 100 у полі зору. Хворий консультований лікарем-нефрологом і переведений для подальшого обстеження і лікування до міського центру нефрології м. Дніпра. При огляді: зріст 180 см, вага 80 кг. Загальний стан середнього ступеня тяжкості. Шкірні покриви звичайного кольору та вологості. На шкірі тулуба, обличчя множинні пустульозні висипання. На передній по-

Таблиця 2. Динаміка лабораторного обстеження

Лаб. показники	2018 р.	Січень 2019 р.	Квітень 2019 р.
Нв, г/л	138–139	144–147	129
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	15,4–15,3	24,7–19	22,10
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,75–4,76	4,52–5,29	4,88
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	–	491	184
ШОЕ, мм/год	36–38	52–56	–
Креатинін крові, мкмоль/л	81,2–110,2	83,1–133,2	88,1–87,4
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,2	14,8–10,3	7,9–17,1
Холестерин загальний, ммоль/л	9,69	9,94–7,13	7,50–9,50
Білок загальний, г/л	47,7	39,6–37,0	30,6–39,7
АЛТ, МЕ/л	25,2	18,3–34,3	21,0–37,4
АСТ, МЕ/л	40,2	35,5–22,4	18,3–24,9
Кальцій, МЕ/л	2,16	2,17–2,10	2,05–2,33
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв	97	85–53	87
КР, %	99	99–98	99
Глюкоза крові, ммоль/л	4,72	3,87–3,54	2,81
Протр. час (за Квіком), с	14,2	14,7	16,1
Протромбін (за Квіком), %	98,5	95,2	89,9
МНВ	1,01	1,05	1,18
Фібриноген, г/л	9,7	5,1	5,1
Креатинін сечі, ммоль/л	6,1–3,33	2,47–7,9	5,41–4,66

Таблиця 3. Динаміка лабораторного дослідження сечі

Дослідження	Показники	2018 р.	Січень 2019 р.	Червень 2019 р.
Загальний аналіз сечі	Питома вага	1011	1007–1017	1020–1027
	Білок	3,0	2,0–6,8	5,1–4,05
	Еритроцити у полі зору	0–1	0–1; 1–2	0–1; 0–1
	Лейкоцити у полі зору	До 2	0–2; 3–5	0–2; 0–1
	Епітелій плоский у полі зору	До 10	0–1; 1–3	0–2; 0–3
	Бактерії	+	++	+
	Циліндри гіалінові	–	0–1; 1–3	0–1
	Оксалати	–	+	++
Аналіз сечі за Нечипоренком	Слиз	+	++	++
	Лейкоцити	250–500	500–500	500
Аналіз сечі за Зимницьким	Еритроцити	–	500; 250	250
	Питома вага	1010–1015	1002–1009	–
Добовий аналіз сечі	Кількість/літр	4,5	3,0–2,8–2,0	0,5
	Глюкоза, %	Сліди	Н/виявл; 0,5	Н/виявл
	Білок, г	1,35	2,4–3,2	6,2
Добове виділення білка	г	6,075	7,2–6,4	3,1

верхні гомілок трофічні порушення шкіри у вигляді пігментації та ділянок депігментації. Видимі слизові блідо-рожеві. Набряки нижніх кінцівок, передньої черевної стінки, попереку. АТ 110/70 мм рт.ст. ЧСС 86 уд/хв. Тони серця приглушені, ритм правильний. При аускультатії легень дихання везикулярне, хрипів немає. Язик вологий, обкладений білим нашаруванням. Живіт м'який, безболісний. Печінка збільшена на 2–3 см, край безболісний. Діурез до 1 л/добу.

Хворий був обстежений додатково.

Аналіз крові на ПСА 12.11.2018 р. — 52 %, ПСА total — 0,11 нг/мл; ПСА free — 0,21.

Дослідження маркерів системних захворювань сполучної тканини, системних васкулітів від 08.11.2018 — у нормі.

Імунохімія крові і сечі від 12.11.2018 р.:

— електрофорез сироватки: зниження альбуміну, збільшення альфа- та бета-фракції глобулінів. Нефротичний синдром;

— електрофорез сечі: альбумін, альфа-1-, альфа-2-глобуліни, трансферин та інші сироваткові білки. Несефективна протеїнурія.

Загальний аналіз мокротиння від 14.11.2018 р.: слизисто-гнійна, лейкоцити 20–30 у полі зору, еритроцити 0–1 у полі зору, епітелій бронхів 0–4 у полі зору, альвеолярні клітини 2–5 у полі зору.

Посів мокротиння на мікрофлору та чутливість до антибіотиків від 14.11.18 р.: *St. aureus* — невелика кількість, *Citrobacter* spp., *E. coli* — невелика кількість.

ЕКГ від 12.11.2018 р. Ритм синусовий, ЧСС 80–86. Електрична вісь серця відхилена праворуч. Блокада задньої гілки лівої ніжки пучка Гіса.

Рентгенограма органів грудної клітки від 06.11.18 р. У легенях: справа на верхівці щільні вогнища. З обох сторін деформація легеневого рисунка. Корені щільні з кальцинатами, синуси вільні. Діафрагма без особливостей. Серце, аорта — без особливостей.

КТ ОГК від 21.11.2018 р. Висновок: МЗКТ-ознаки остаточних змін після перенесених запалень у легенях, пневмофіброз (наслідки перенесеного туберкульозу).

Консультація фтизіатра від 26.11.2018 р. Даних за активний туберкульозний процес немає. Залишкові зміни після перенесеної пневмонії у нижній частці правої легені. Рекомендоване спостереження у лікаря-пульмонолога.

Консультація дерматолога від 14.11.2018 р. Діагноз: вугровий висип.

Рентгенограма черепа від 06.11.2018 р. У бічній проекції визначаються в проекції лобової кістки ділянки просвітлення округлої форми. На прямій рентгенограмі черепа кістково-деструктивних змін не визначається. Звапніння фронтального шва.

Рентгенограма кісток таза: на прямій рентгенограмі кісток таза кістково-травматичних і деструктивних змін не визначається.

УЗД сечового міхура, предміхурової залози від 16.11.2018 р.: слабко виражені дифузні зміни передміхурової залози.

УЗД щитоподібної залози від 16.11.2018 р.: без патологічних змін.

Аналіз крові на гормони щитоподібної залози від 12.11.2018 р.: антитіла до ТПО — 6,4; вільний тироксин — 14,5; ТТГ — 4,3.

Аналіз пунктату кісткового мозку від 20.11.2018 р. У кістковому мозку відзначається наявність 10 % плазматичних клітин.

Хворому був встановлений діагноз: хронічна хвороба нирок 1-ї ст., гломерулонефрит, нефротичний синдром. На підставі додаткового обстеження виключені системні захворювання сполучної тканини, васкуліти, мієломна хвороба, інша онкопатологія. Був запідозрений амілоїдоз, 22.11.2018 р. проведена біопсія підслизового шару ясен. Ознак амілоїдозу в препараті виявлено не було. Для уточнення діагнозу хворий був направлений до ДУ «Інститут нефрології НАМН України» для проведення нефробиопсії, яка була зроблена 04.12.2018 р., встановлений діагноз: ХХН 2-ї ст.: амілоїдоз нирок (AL-амілоїдоз — нефробиопсія 04.12.2018 р.). Нефротичний синдром. Шлунково-кишкова кровотеча (Forest Пв) 13.12.2018 р.. Синдром Мелорі — Вейса.

Подальше обстеження і лікування хворого проводилося в міському центрі нефрології м. Дніпра. При об'єктивному обстеженні у січні 2019 р.: вага 80,2 кг, ІМТ — 24,7 кг/м². Загальний стан середнього ступеня тяжкості. Шкірні покриви звичайного окрасу та вологості. На шкірі тулуба, обличчя вугровий висип, екхімози. Видимі слизові блідо-рожеві. Набряки нижніх кінцівок, передньої черевної стінки, попереку. АТ 90/60 мм рт.ст. ЧСС 80 на хвилину. Тони серця приглушені, ритм правильний. Дихання везикулярне, хрипів немає. Частота дихання 18 за хвилину. Язик вологий, обкладений білим нашаруванням. Живіт м'який, безболісний. Асцити немає. Печінка виступає з-під краю ребер на 2–3 см, край безболісний.

Хворому проведені в динаміці: ЕхоКГ — суттєвих змін не виявлено, ФВ 65 %, на ЕКГ — ритм синусовий, регулярний, з ЧСС 85 ударів на хвилину. Електрична вісь серця відхилена вправо. Помірно виражені зміни міокарда.

Дані ФЕГДС: вторинна геморагічна гастродуоденопатія. Стан — Форрест 1. Виразкових дефектів не знайдено.

На рентгенограмі ОГК (січень 2019 р.): легеневі поля без вогнищевих і інфільтративних тіней. З обох сторін на верхівці легень вогнищевий пневмофіброз. Корені легень фіброзно ущільнені. Серце та аорта без особливостей.

Хворий оглянутий окулістом, виявлений субкон'юнктивіт. Крововилив ОІ. Ниркова нейроангіопатія.

Проводилося лікування діуретиками, розпочата терапія алкераном 10 мг/добу, медролом 32 мг/добу, хворий отримувал альбумін, фраксипарин 0,3 мл підшкірно, інгібітор протонної помпи, розувастатин. Після суттєвого зменшення набряків хворий був виписаний для продовження амбулаторного лікування.

Рекомендована консультація нефролога через місяць із аналізами в динаміці.

Надалі хворий 3 місяці лікувався амбулаторно, у травні 2019 р. — у центрі нефрології, але, незважаючи на лікування, зберігався нефротичний синдром, виражена гіпопротеїнемія, стійка гіпотензія. Діурез 700 мл/добу. Отримував свіжозаморожену плазму, алкеран з 17.05 по 21.05.2019 р., медрол 20 мг/добу з 14.05.2019 р., діуретики, гепато- і нефропротектори, бета-блокатор. Ефект від лікування незначний, виписаний з відділення за наполяганням.

У квітні 2019 р. при госпіталізації загальний стан тяжкий. Вага 90 кг, ІМТ — 27,8 кг/м². Шкірні покриви бліді, екхімози та вугровий висип на обличчі, тулубі. Видимі слизові блідо-рожеві. Виражені набряки нижніх кінцівок, передньої черевної стінки, попереку, верхніх кінцівок. АТ 90/60 мм рт.ст., ЧСС 100 ударів на хвилину. Тони серця глухі, ритм правильний. Дихання везикулярне, значно послаблене в нижніх відділах. ЧД 22 на хвилину. Язик вологий, обкладений білим нашаруванням. Живіт м'який, безболісний. Печінка виступає на 2–3 см, край безболісний. Діурез 600 мл/добу.

На рентгенограмі ОГК у 2 проєкціях виявлені ознаки лівобічного плевриту. На УЗД плевральних порожнин — з обох сторін вільна рідина. Висота шару справа до 106 мм, зліва до 134 мм.

Пацієнту двічі проведено плевральні пункції. Отриманий трансудат, при патогістологічному до-

слідженні рідини з плевральної порожнини у препаратах — розрізнені клітини мезотелію, лімфоцити.

ЕКГ (квітень 2019 р.): передшлуночкова тахікардія, пароксизм з ЧСС 135 за 1 хв. Електрична вісь серця вертикальна. Виражені дифузні зміни міокарда.

Хворому протягом 3 діб продовжено лікування діуретиками, алкераном 10 мг/добу, медролом 32 мг/добу, інгібітором протонної помпи (пантопразол 40 мг внутрішньовенно), статином, альбуміном. У зв'язку з повторними плевральними пункціями та можливим інфікуванням плеври проведено 5-денний курс антибактеріальної терапії цефтріаксоном 1 г внутрішньовенно 2 рази на добу. Був виписаний за наполяганням без суттєвої позитивної динаміки, на фоні патогенетичної терапії зберігається виражений нефротичний синдром — стійка гіпопротеїнемія, гіпотензія, патогенетична терапія неефективна.

Через 10 днів доставлений до стаціонару у вкрай тяжкому стані, зі скаргами на набряки нижніх та верхніх кінцівок, мошонки, попереку та живота, швидку стомлюваність, головокружіння, відсутність апетиту, зниження діурезу, підвищення температури тіла до 39 °С. Значне погіршення стану протягом 2 діб. При об'єктивному огляді шкірні покриви бліді, екхімози, вугровий висип. Видимі слизові блідо-рожеві. Виражені набряки нижніх кінцівок, передньої черевної стінки, попереку, верхніх кінцівок. АТ 80/60 мм рт.ст. ЧСС 110 уд/хв. Тони серця глухі, ритм правильний. Ди-

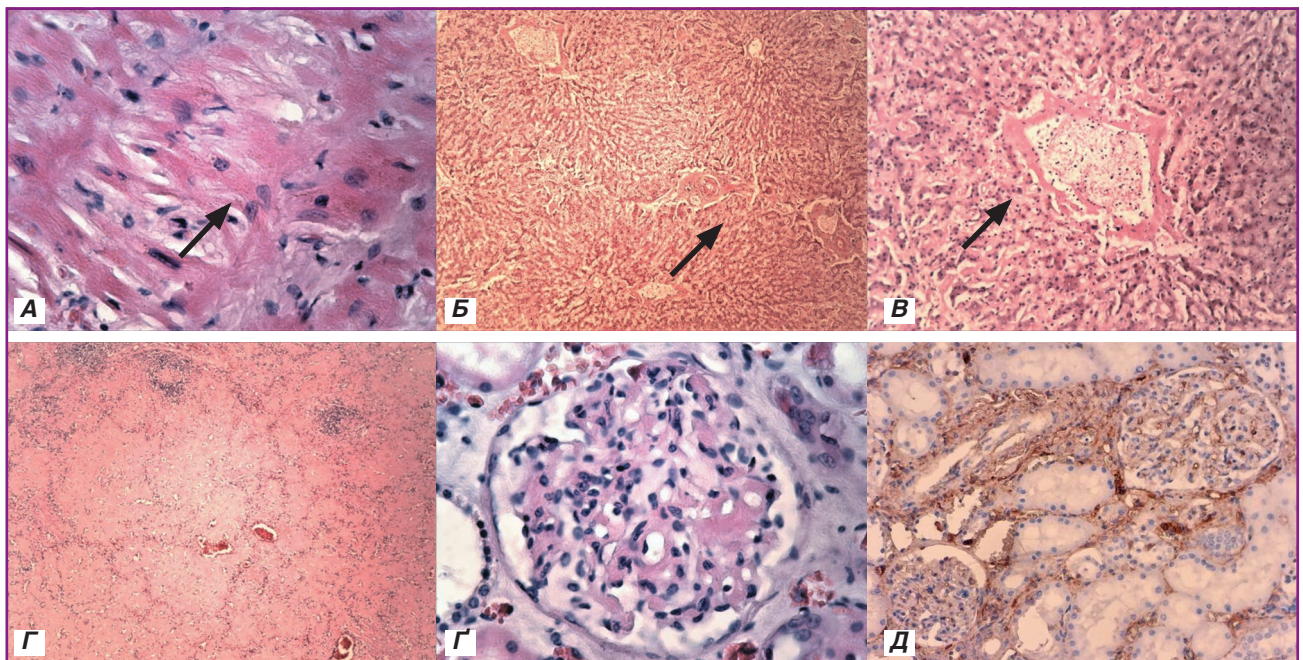


Рисунок 1. Померлий Б., 49 років. Амілоїдоз. А. Серце. Дистрофічно-атрофічні зміни кардіоміоцитів з ознаками втрати міоглобіну, гранули ліпофусцину в цитоплазмі міоцитів. $\times 400$. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Б. Печінка. Відкладення амілоїду по портальних трактах та у стінках центральних вен. $\times 40$. Забарвлення гематоксиліном і еозином. В. Те ж саме. Відкладення амілоїду в стінках центральної вени. $\times 100$. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Г. Селезінка. Масивні відкладення амілоїду. $\times 40$. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Г. Нирка. Відкладення амілоїду в стінках капілярів і мезангії ниркових клубочків. $\times 400$. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Д. Відкладення амілоїду по базальних мембранах канальців і капілярів ниркових клубочків. $\times 400$

ханья везикулярне, різко ослаблене в нижніх відділах. ЧД 24/хв. Язик вологий, обкладений білим на шаруванням. Живіт м'який, чутливий при пальпації. Печінка виступає на 3–4 см, край безболісний. Симптом Пастернацького негативний. Діурез 300–400 мл/добу.

Розпочато симптоматичне лікування, спрямоване на корекцію порушень білкового та водно-електролітного обміну, порушень згортання крові, інфузії розчинів альбуміну та свіжозамороженої плазми. Продовжено лікування медролом 16 мг/добу як у зв'язку з гіпотензією, так і в рамках патогенетичної терапії, але у хворого наростала клініка нефротичного кризу (загальний білок 28,3 г/л, гіпотонія, мігруюча та болісна еритема шкіри верхніх кінцівок, біль у животі). На тлі стабільно тяжкого стану гіпотонія посилювалася, хворий впав у сопор і помер через 20 годин після госпіталізації.

Основний клінічний діагноз: хронічна хвороба нирок II стадії (ШКФ 60 мл/хв): амілоїдоз нирок (AL-амілоїдоз — нефробиопсія від 2018 р.). Нефротичний синдром.

Ускладнення: нефротичний криз. Гостра серцево-судина недостатність.

Супутні захворювання: дисметаболична кардіоміопатія складного генезу зі збереженою ФВ ЛШ. Вторинна геморагічна гастродуоденопатія. Синдром Мерлорі — Вейса.

Було проведено патологоанатомічне дослідження, при якому підтверджено ідіопатичний системний амілоїдоз (AL-амілоїдоз — нефробиопсія від 2018 р.) із переважним ураженням нирок, печінки, селезінки. Причиною смерті визнана поліорганна недостатність внаслідок тяжких дистрофічно-атрофічних змін внутрішніх органів аж до виснаження, із переважанням серцевої недостатності внаслідок дисметаболичної кардіоміопатії складного генезу, яка ускладнилася двостороннім гідротораксом (по 2200 мл), гідроперикардом (170 мл), анасаркою.

При гістологічному дослідженні в серці спостерігались тяжкі дистрофічно-атрофічні зміни кардіоміоцитів з ознаками втрати міоглобіну, наявність гранул ліпофусцину в цитоплазмі міоцитів, однак вірогідних ознак амілоїдозу не виявлено (рис. 1А). Ознаки ліпофусцинозу також були у клітинах печінки. Відкладення амілоїду у вигляді аморфних рожевих мас спостерігались в печінці по порталних трактах та у стінках центральних вен (рис. 1Б, В), масивні відкладення амілоїду були в стромі селезінки, що супроводжувалось вираженою атрофією лімфоїдних фолікулів (рис. 1Г). У нирках накопичення амілоїду спостерігалось по базальних мембранах каналців та судин, капілярів і в мезангії ниркових клубочків, що було підтверджено імуногістохімічно (рис. 1Г, Д). Прояви амілоїдозу були також в слизових оболонках шлунково-кишкового тракту і легенях, однак менш виражені.

Слід зазначити, що від розвитку системних проявів до смерті хворого минуло близько двох років.

Діагноз AL-амілоїдозу був встановлений через пів року від розвитку нефротичного синдрому, але швидкий ступінь прогресування захворювання і зростаюча тяжкість стану хворого не дозволяли проводити високоспецифічне лікування до верифікації діагнозу. Усе це призвело до стрімкого прогресування захворювання із розвитком системних уражень. Найбільш яскраво вираженими були ураження нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту і легень (рис. 1). Вірогідних ознак амілоїдного ураження серця не виявлено, мали місце виражені дистрофічно-атрофічні зміни серцевого м'яза.

У клінічній картині на перший план виступали кардіореспіраторні ураження і нефротичний синдром, хоча приєднання ХНН істотно не позначилося на перебігу захворювання. Патогенетична терапія алкераном і медролом була розпочата на тлі розгорнутої клініки системного амілоїдозу у хворого з вираженими білковими і водно-електролітними розладами, коагулопатією і проводилася протягом лише 6 місяців з перервами, курсова доза досягнута не була. Неefективність патогенетичного лікування була обумовлена у першу чергу тяжкістю захворювання і відносно пізнім початком терапії.

Висновки

На підставі наведеного клінічного випадку автори бажали привернути увагу до необхідності своєчасної діагностики та раннього початку лікування цієї складної патології.

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

Список літератури

1. Родіонова В.В., Бойко О.О., Туренко О.А., Денисенко О.О. Предиктори розвитку і прогресування серцевої недостатності в додіалізних хворих із хронічною хворобою нирок. *Нирки*. 2019. № 1. С. 29–33. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157793.
2. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амиллоидоз: современные методы диагностики и лечения. *Медицинский портал для врачей*. https://umedp.ru/articles/amilloidoz_sovremennye_metody_diagnostiki_i_lecheniya.html
3. Nelson Leung, Robert A. Kyle, Gerald B. Appel. *Renal Amyloidosis*. 2020. <https://www.uptodate.com/contents/renal-amyloidosis>
4. Варшавский В.А., Проскурнева Е.П. Значение и методы морфологической диагностики амилоидоза в современной медицине. *Практическая нефрология*. 1998. № 2. С. 16–23.
5. Sangle N. *Renal Amyloidosis*. 2020. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneyamyloidosis.html>
6. Westermarck P., Benson M.D., Buxbaum J.N., Cohen A.S., Frangione B., Ikeda S., et al. *Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis*. *Amyloid*. 2005. 12(1). P. 1–4.
7. Ashutosh D. Wechalekar, Julian D. Gillmore, Jenny Bird, Jamie Cavenagh, Stephen Hawkins, Majid Kazmi, Helen J. Lachmann, Philip N. Hawkins, Guy Pratt on behalf of the BCSH Committee *Guideline on the management of AL amyloidosis*. <https://doi.org/10.1111/bjh.13155>

8. Palladini G., Russo P., Nuvolone M., Lavatelli F., Perfetti V., Obici L., et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remission in AL amyloidosis. *Blood*. 2007. № 110(2). P. 787-8.
9. Koyama J., Ray Sequin P.A., Falk R.H. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2003. 107(19). P. 2446-52.
10. Palladini G., Russo P., Bosoni T., Verga L., Sarais G., Lavatelli F., et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin. Chem*. 2009. 55(3). P. 499-504.
11. Gertz M.A. The classification and typing of amyloid deposits. *Clin. Pathol*. 2004. 121(6). P. 787-9.
12. Захарова Е.В., Хрыкина А.В., Проскурнева Е.П., Варшавский В.А. Случай первичного амилоидоза: трудности диагностики и лечения. *Нефрология и диализ*. 2002. № 1(4). С. 54-61. <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1473>
13. Kar Wah Fua, Christopher Thiam Seong Lim. Renal-limited AL amyloidosis — a diagnostic and management dilemma. *BMC Nephrology*. 2018. № 307(18). <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-018-1118-8>
14. Смирнова А.Г., Кусина А., Смирнов А.В., Цандер А., Афанасьев Б.В. Современные методы лечения AL-амилоидоза: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология*. 2013. № 3(6). С. 303-311.
15. BMJ Best Practice: Amyloidosis. BMJ Publishing Group. 2016 <http://bestpractice.bmj.com/bestpractice/monograph/444.html>.
16. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению AA- и AL-амилоидоза. Научное общество нефрологов России. 2016. http://nonr.ru/?page_id=3178.
17. Weidemann F., Strotmann J.M. Use of tissue Doppler imaging to identify and manage systemic diseases. *Clin. Res. Cardiol*. 2008. 97(2). P. 65-73.
18. Mahmood S., Venner C.P., Sachchithanatham S., Lane T., Rannigan L., Foard D., et al. Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following pretreatment with thalidomide or bortezomib regimens. *Br. J. Haematol*. 2014. 166(6). P. 842-8.
19. Jaccard A., Moreau P., Leblond V., Leleu X., Benboubker L., Hermine O., et al. High dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N. Engl. J. Med*. 2007. 357(11). P. 1083-93.
20. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am. J. Hematol*. 2014. 89(12). P. 1132-40.
21. Moreau P., Jaccard A., Benboubker L., Royer B., Leleu X., Bridoux F., et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. *Blood*. 2010. № 116(23). P. 4777-82.
22. Петровский Б.В. Большая медицинская энциклопедия. Москва: Советская энциклопедия, 1974. Т. 1. С. 576.

Отримано/Received 23.05.2020

Рецензовано/Revised 02.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 13.06.2020 ■

Information about authors

Rodionova V.V., MD, Professor at the Department of occupational diseases and clinical immunology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-0221-5625>

Turenko O.A., Communal non-profit institution "City Clinical Hospital 4" of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-8830-6674>

Kuzhevsky I.V., Communal non-profit institution "City Clinical Hospital 4" of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-8845-7245>

Tsyhankov K.V., Communal non-profit institution "City Clinical Hospital 4" of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-1536-4021>

Denisenko O.O., Communal non-profit institution "City Clinical Hospital 4" of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-6541-0858>

Razinina Yu.O., Communal non-profit institution "City Clinical Hospital 4" of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6659-6407>

Boiko O.O., State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-0506-0486>

Родионова В.В.¹, Туренко О.А.², Кужевский И.В.², Цыганков К.В.², Денисенко О.О.², Разина Ю.О.², Бойко О.А.¹

¹Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

²Коммунальное некоммерческое учреждение «Городская клиническая больница № 4» Днепропетровского городского совета, г. Днепр, Украина

Амилоидоз как клиническая проблема (сложный случай установления диагноза амилоидоза почек)

Резюме. Амилоидоз является одним из самых сложных заболеваний в терапевтической практике и может приводить к необратимым поражениям почек с развитием хронической почечной недостаточности. Поэтому вопросы своевременной

диагностики и раннего лечения этого заболевания являются очень актуальными. В статье приведен клинический случай амилоидоза почек.

Ключевые слова: амилоидоз; клинический случай; почки

V.V. Rodionova¹, O.A. Turenko², I.V. Kuzhevsky², K.V. Tsyhankov², O.O. Denisenko², Yu.O. Razinina², O.O. Boiko¹

¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

²Communal Non-Profit Institution "City Clinical Hospital 4" of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine

Amyloidosis as a clinical problem (a difficult case of establishing a diagnosis of renal amyloidosis)

Abstract. Amyloidosis is one of the most complex diseases in therapeutic practice and can lead to irreversible kidney damage with the development of chronic renal failure. Therefore, the is-

sue of timely diagnosis and early treatment of this disease is very relevant. The article presents a clinical case of renal amyloidosis.

Keywords: amyloidosis; clinical case; kidneys

Davide Viggiano^{1,2}, Giuseppe Gigliotti³, Gianfranco Vallone⁴, Anna Giammarino³, Michelangelo Nigro³, Giovambattista Capasso¹

¹Dept. Cardiothoracic Sciences, Univ. Campania "L. Vanvitelli", Caserta

²Department of Medicine and Health Sciences, University of Molise, Campobasso

³U.O.C Nefrologia e Dialisi ASL SA, Ospedale L. M.SS. Addolorata, Eboli, SA

⁴Department of Pediatric Radiology, University Hospital Federico II, Naples, Italy

Уратснижающие препараты при бессимптомной гиперурикемии: роль анализа осадка мочи и ультразвукового исследования опорно-двигательного аппарата

Резюме. Современная уратснижающая терапия (УСТ) включает три препарата прямого действия (аллопуринол, фебуксостат, расбуриказ) и по меньшей мере четыре препарата непрямого действия, целью которых являются другие важные мишени (канаглифлозин, лозартан, фенофибрат и севеламер). Кроме того, для растворения кристаллов мочевой кислоты может применяться подщелачивание мочи с использованием бикарбоната, и врач-клиницист может отменить применение препаратов, которые способствуют повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, таких как диуретики, аспирин, циклоспорин, теофиллин, микофенолат и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В то время как по поводу начала УСТ в случаях симптоматической гиперурикемии (подагра, уратный нефролитиаз) достигнут консенсус, бессимптомная гиперурикемия, которая является достаточно распространенным состоянием, остается главной загадкой для клинициста. Видение влияния бессимптомной гиперурикемии на функцию почек менялось в течение нескольких десятилетий. Противоречивые результаты могут указывать: 1) на наличие уравновешивающего положительного и отрицательного воздействия на функцию почек как мочевой кислоты в сыворотке крови, так и уратснижающих препаратов; 2) наличие пока еще не идентифицированной субпопуляции пациентов, которым уратснижающая терапия действительно была бы полезной. Таким образом, современные руководства не рекомендуют лечение бессимптомной гиперурикемии, но в то же время не исключают его. Мы предполагаем, что возможным показанием для лечения бессимптомной гиперурикемии может быть наличие кристаллов мочевой кислоты в осадке мочи и/или признаки бессимптомного повреждения суставов уратами, выявленные при ультразвуковом исследовании (УЗИ) опорно-двигательного аппарата. Кроме того, в принятии решения может помочь внимательный анализ динамики уровней креатинина/скорости клубочковой фильтрации, протеинурии или мочевой кислоты. При иницировании УСТ и в последующем периоде наблюдения в случаях бессимптомной гиперурикемии следует оценивать результат анализа осадка мочи, УЗИ опорно-двигательного аппарата и уровни креатинина, протеинурии и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Ключевые слова: мочевая кислота; уратная нефропатия; расбуриказ; канаглифлозин; хроническая болезнь почек

Введение

Использование уратснижающих препаратов все еще является предметом дискуссий и продолжающихся исследований. Современные знания отражают извилистый путь истории изучения этой темы с чередованием разных позиций. Понимание этого пути позволяет получить более четкую картину неопределенности текущих знаний.

Открытие мочевой кислоты и эволюция представлений о ее значении

В 1776 г. Scheele обнаружил вещество, формирующее камни в моче, которое впоследствии Morveau назвал «каменная кислота». В 1798 году Pearson переименовал это вещество в мочевую оксид. Foucroy согласился с Pearson, что термин «литический» неуместен,

и предложил название «мочевая кислота», которое используется до сих пор [1]. Мочевая кислота вырабатывается с помощью фермента ксантинооксидазы (или ксантиндегидрогеназы) из ксантина и гипоксантина — это важный процесс для удаления свободных радикалов [2]. У грызунов и свиней она расщепляется уратоксидазой, тогда как у человека этот фермент не работает [3, 4]. Интересно, что люди лишены гена уриказы наряду с геном, ответственным за синтез аскорбата (мощный антиоксидант) [5], в то время как грызуны не могут его лишиться, так как отсутствие гена уратоксидазы несовместимо с жизнью (о чем свидетельствует нокаут мышей в экспериментальных исследованиях) [6]. Так почему же у людей отсутствует потребность в уриказе, тогда как у других животных есть необходимость в этом ферменте? Возможно, у людей неизвестные факторы способствуют поддержанию стабильного уровня мочевой кислоты в крови и почках, тем самым предотвращая тяжелое повреждение почек. Более того, повышенный уровень мочевой кислоты у людей может уравновесить отсутствие аскорбата. Действительно, мочевая кислота обладает защитными свойствами, такими как: 1) антиоксидантная активность (возможно, заменяет утрату синтеза аскорбата) [5, 7]; 2) антинарийуретические и сосудистые эффекты, опосредующие гомеостаз артериального давления в средах с низким содержанием соли [4]; 3) нейропротекция, особенно дофаминергических нейронов [8]; 4) модуляция микробиома кишечника, состав которого у людей отличается от других животных [9, 10]; 5) маркер эффективного объема крови и уровня антидиуретического гормона [11, 12]; 6) точный и надежный маркер функции почек [13].

Парадигма ассоциации гиперурикемии, подагры и нефропатии

Открытие связи между мочевой кислотой и подагрой, которое сделал Garrod в начале 1900-х годов [14], привело к созданию концепции, что мочевая кислота является токсичной и ответственна за развитие артрита. Намного позже, в 1960 г., мочевая кислота стала рассматриваться как вещество, токсичное также для почек (так называемая подагрическая нефропатия) [15] и для сердечно-сосудистой системы [16, 17]. Гипотеза о мочевой кислоте как нефротоксичном веществе имела большой успех, возможно, в связи с продолжающимися исследованиями уремических токсинов [18]. Основные доказательства связи между подагрой, заболеванием богатых людей вследствие гиперурикемии, и почечной недостаточностью, имеющиеся на то время, приведены ниже.

1. Гистопатологические исследования: в конце XIX века Garrod продемонстрировал накопление урата натрия в почечной интерстиции у пациента с подагрой (постмортальное исследование) [14]. В 1952 г. Modern и Meister на примере трех пациентов предложили характеризовать почечную недостаточность в сочетании с нормальным артериальным давлением без протеину-

рии как подагрическую почку [19]. В 1960 г. Talbott и Terplan сделали обзор 279 аутоптических случаев подагры с выявлением поражений почек (пиелонефритные рубцы, внутривисцеральные тофусы, склероз артерий, интерстициальный фиброз) [15]. Считалось, что кристаллы мочевой кислоты образуются непосредственно в интерстиции.

2. Патогенетические исследования: у большинства пациентов с подагрой мочевая кислота не выводится почками в адекватной степени, что может привести к гиперурикемии и, следовательно, к подагре [20]. Основным последствием этого является то, что у больных подагрой уровень мочевой кислоты в канальцах будет нормальным, но в интерстиции он будет, вероятно, повышен (сообщалось об отложениях уратов этой локализации). Это созвучно с известными свойствами канальцев обеспечивать транспорт мочевой кислоты и NaCl [21].

3. Экспериментальные исследования на моделях на животных: в экспериментах 1974 г. на крысах, получавших оксоновую кислоту, ингибитор уриказы, продемонстрировано развитие гиперурикемии, гиперурикозурии и заболеваний почек [22].

Полученные данные подтверждают парадигму, согласно которой при подагре мочевая кислота накапливается в почечной интерстиции, образуя кристаллы и приводя к фиброзу почек и почечной недостаточности.

Реквием по подагрической нефропатии?

В результате научных дискуссий, описанных Kuhn [23], накопился целый ряд доказательств, противоречащих парадигме подагрической нефропатии. Оценив их, ученые предложили пересмотреть парадигму, а затем и отклонить ее. Ниже перечислены некоторые доказательства против подагрической нефропатии.

1. У 86 % пациентов отложения мочевой кислоты в почках присутствуют без развития подагры [24].

2. В животных моделях с оксоновой кислотой: а) не развивается артрит (в отличие от подагры); б) продемонстрировано, что отложения мочевой кислоты локализируются внутри канальцев (а не интерстициально); в) имеет место острая почечная недостаточность (в отличие от хронической болезни почек (ХБП) у людей).

Результаты были воспроизведены на мышах, генетически лишенных уриказы, которые умирают только после достижения 4-недельного возраста, с тяжелой нефропатией, вызванной за счет внутривисцеральных (не интерстициальных) отложений кристаллов мочевой кислоты, что очень отличается от заболевания у человека [6]. Эти результаты привели к адаптации исходной парадигмы: *гиперурикемия (даже без подагры) является причиной повреждения почек, что и объясняет наличие повреждений почек у пациентов с гиперурикемией без подагры* [25]. Опять же, собрались новые доказательства, противоречащие уже пересмотренной парадигме:

1. С 1960 г. известна наследственная форма подагры, сопровождающаяся почечной нефропатией без кристаллов мочевой кислоты в почках [26].

2. В 1975 г. Berger и Yu провели лонгитудинальное исследование пациентов с подагрой, в котором продемонстрировали отсутствие изменений функции почек после 11 лет наблюдения; однако у тех пациентов с подагрой и с артериальной гипертензией, у которых функция почек была уже нарушена, она ухудшилась [27]. У этих пациентов лечение гиперурикемии (аллопуринолом) не влияло на изменение функции почек.

3. В 1980-х годах было выявлено, что многие пациенты с хронической уратной нефропатией действительно страдают от свинцовой нефропатии [28, 29].

Эти данные способствовали тому, что Laurence H. Beck в 1986 г. написал программную статью под названием «Реквием по подагрической нефропатии», в которой была предложена новая парадигма: гиперурикемия с подагрой или без подагры не вызывает развития хронического заболевания почек, а лечение аллопуринолом не приводит к изменениям состояния почек при хронической болезни почек [30]. Однако он согласился с тем, что острая, массивная гиперурикемия (как при лизисе опухоли) может вызвать острую уратную нефропатию; как вариант, подагра и заболевание почек могут сосуществовать из-за генетической мутации, без причинно-следственной связи друг с другом [31]. Новая парадигма позволила объяснить ранее полученные результаты:

1. Старые данные были основаны на ретроспективных исследованиях на трупах, и поэтому оказалась несколько запутанной причинно-следственная связь между подагрой и нефропатией (заболевание почек вызывает гиперурикемию).

2. На старые ретроспективные данные оказывал влияние смешанный фактор: многие пациенты с гиперурикемией страдали артериальной гипертензией, и поэтому нефропатия у них развивалась из-за гипертензии, а не из-за гиперурикемии [32, 33].

3. Кроме того, мыши, у которых отсутствует уриказа, являются не моделью подагры, а моделью острой уратной нефропатии, как при синдроме лизиса опухоли, из-за больших, остро возникших отложений кристаллов мочевой кислоты внутри канальцев, что приводит к острому нарушению функции почек.

4. Наличие семейной формы уратной нефропатии (FJHN), вызванной мутацией в гене уромодулина, ответственного за нефропатию с последующей гиперурикемией [34].

Таким образом, термин «подагрическая нефропатия» был отброшен, а формулировка «уратная нефропатия» была принята для острого заболевания, вызванного массивной гиперурикемией, такой как синдром лизиса опухоли [35].

Уратснижающая терапия

В ходе программы по разработке нового препарата для лечения рака в 1956 г. Robins создал первый препарат, снижающий уровень мочевой кислоты, действующий в качестве ингибитора ксантиноксидазы, под названием «аллопуринол» [36, 37]. Много лет спустя, в 1998 г. был разработан новый препарат, снижаю-

щий уровень уратов, фебуксостат, лицензированный в 2008–2009 гг. (под брендом Аденирикс) [36]. База данных Pubmed сообщает, что в 1980–2000 гг. число публикаций по нефрологии экспоненциально увеличилось, в то время как количество публикаций по уратной нефропатии уменьшилось после публикации Beck, однако после создания фебуксостата эта тенденция изменилась: возобновился интерес к уратной нефропатии. Кроме того, в 2002 году был представлен новый препарат, снижающий уровень мочевой кислоты, рекомбинантная уратоксидаза под названием «расбуриказа» (хотя похожий препарат, урикозим, уже был представлен в 1975 г., но не имел большого успеха). Расбуриказа нашла свое применение как при острой уратной нефропатии, как и при синдроме лизиса опухоли. Позже был установлен урикозурический эффект канаглифлозина — гликозурического препарата, ингибирующего транспортер глюкозы SGLT1 [38]. Кстати, случайное открытие факта, что широко применяемые препараты оказывают урикозурический эффект, не является чем-то новым, например, в случае с лозартаном [39], фенофибратом [40] и, совсем недавно, с севеламером [41]. Таким образом, в настоящее время в качестве уратснижающей терапии (УСТ) доступны три препарата прямого действия (аллопуринол, фебуксостат, расбуриказа) и по крайней мере четыре препарата непрямого действия, которые направлены на другие важные мишени (канаглифлозин, лозартан, фенофибрат и севеламер). Кроме того, для растворения кристаллов мочевой кислоты, для precipitation которой требуется кислая среда, может применяться подщелачивание мочи (pH 8) бикарбонатом (50–150 мг-экв в 1 л D5W внутривенно 1–1,5 л/ч или 325–2000 мг перорально, 1–4 раза/сут) [42, 43]. С другой стороны, известно, что некоторые препараты, такие как диуретики, аспирин, циклоспорин и теофиллин, повышают уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Кроме того, сообщается, что микофенолат и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вызывают подагру (заболеваемость 3–10 % и < 1 % соответственно) [37, 44].

В настоящее время существует консенсус в отношении того, что в случаях симптоматической гиперурикемии (подагра, уратный нефролитиаз) следует начинать УСТ, принимать решение о подщелачивании мочи и, когда это возможно, отменить применение препаратов, вызывающих гиперурикемию. И наоборот, бессимптомная гиперурикемия, которая является достаточно распространенным состоянием, остается главной загадкой для клинициста, главным образом потому, что, несмотря на публикацию Beck о «реквиеме», взаимосвязь между хронической болезнью почек и гиперурикемией все еще остается предметом дискуссий. В недавно проведенном анализе тринадцати исследований Li и соавт. [45] сделали вывод, что повышенные уровни мочевой кислоты в сыворотке представляют риск для развития хронической почечной дисфункции.

Однако метаанализ не включал важные «негативные» исследования, такие как «Модификация диеты

при заболеваниях почек» и «Почечная недостаточность легкой и умеренной степени», в которых не была установлена связь между ХБП и гиперурикемией [46, 47]. Точно так же результаты метаанализов, исследующих связь между препаратами, снижающими уровень мочевой кислоты, и нефропротекцией, довольно контрастны [48, 49]. В метаанализе Bose и соавт. [48] говорится о «существенной гетерогенности» исследований, в пяти исследованиях не было отмечено влияния аллопуринола на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), а в трех исследованиях с защитными эффектами приводились неубедительные данные о прогрессировании болезни почек до конечной стадии. Наличие таких противоречивых результатов вызывает подозрение, что, если мочевая кислота представляет собой независимый фактор риска для ХБП, 1) это не распространяется на всех людей, а только на субпопуляцию и/или 2) величина эффекта мала (например, потому что отрицательные эффекты гиперурикемии частично уравновешиваются положительными эффектами или потому, что препараты, снижающие уровень мочевой кислоты, оказывают неблагоприятные эффекты, которые уравновешивают снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови).

И наоборот, следует избегать чрезмерного понижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови из-за увеличения в этом случае частоты нейродегенеративных заболеваний [50]. Действительно, мочевая кислота является важным нейропротекторным фактором для дофаминовых нейронов, таким образом предотвращая развитие болезни Паркинсона [8].

С исторической точки зрения интересно вспомнить, что сначала было ложное представление о связи между мочевой кислотой и мозгом: в начале 1960-х годов наблюдение, что гениальные люди часто испытывают проблемы с подагрой, привело к гипотезе о том, что это происходит из-за сходства мочевой кислоты с пуринами, которые стимулируют кору головного мозга [51]. Тем не менее последующие исследования выявили достоверную, но очень низкую корреляцию между интеллектом (определяемым по показателю IQ) и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови [52–55]. Следовательно, современные руководства не рекомендуют лечить бессимптомную гиперурикемию для замедления прогрессирования хронической болезни почек: «недостаточно доказательств, подтверждающих или опровергающих использование препаратов для снижения концентрации мочевой кислоты в сыворотке у людей с ХБП и симптоматической или бессимптомной гиперурикемией с целью отсрочить прогрессирование ХБП (уровень доказательности не установлен)» [56].

Уровень мочевой кислоты и кардиоваскулярный риск

Примечательно, что почти параллельно с возникновением гипотезы о подагрической нефропатии была предложена совершенно другая парадигма относительно гиперурикемии — о роли урата натрия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Идею этой ассо-

циации предложили в конце XIX века Mahomed, Haig и Davis [57]. После длительного перерыва гипотеза о мочевой кислоте и сердечно-сосудистых заболеваниях вновь была представлена примерно в 1950 г. (в то же время, что и гипотеза о подагрической нефропатии) в работе Gertler и соавт. [16]. В 1999 г. Фрамингемское исследование подтвердило, что мочевая кислота не является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [58]. Позднее это было подтверждено в таких же крупных исследованиях и в метаанализе [59]. Текущие рекомендации (например, JNC-8) не рассматривают мочевую кислоту в качестве фактора риска. Основной причиной такого изменения направления была выраженная взаимосвязь уровней мочевой кислоты и других известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ожирение, диабет и т.д.) Интервенционные исследования и метаанализ влияния уратснижающей терапии на сердечно-сосудистые заболевания не поддерживают точку зрения о снижении сердечно-сосудистого риска [60]. Предыдущий кокрановский обзор продемонстрировал такой же результат, хотя возможно, что уратснижающая терапия может оказать влияние на артериальную гипертензию [61]. В целом связь между мочевой кислотой и сердечно-сосудистыми заболеваниями, по-видимому, имеет такую же динамику подагрической нефропатии. В конце дискуссии было отмечено, что чередующиеся позиции в отношении этой парадигмы подчеркивают трудность выделения субпопуляции пациентов, которой уратснижающая терапия действительно будет полезна.

Критерии для начала уратснижающей терапии

Возможность идентифицировать субпопуляцию пациентов, особенно чувствительных к воздействию мочевой кислоты, позволит использовать препараты, снижающие уровень мочевой кислоты, только у тех пациентов, которые действительно выиграют от такого лечения. Здесь мы предлагаем идентифицировать пациентов с высоким риском прогрессирования ХБП в результате воздействия мочевой кислоты путем: 1) анализа осадка мочи, 2) УЗИ опорно-двигательного аппарата, 3) исследования скорости прогрессирования ХБП в динамике (рис. 1). В частности, нужно исследовать осадок мочи на наличие кристаллов уратов, которые продемонстрировали бы чрезмерное насыщение почек мочевой кислотой. Точно так же УЗИ опорно-двигательного аппарата может идентифицировать признаки отложения уратов на суставах задолго до того, как проявятся клинические признаки подагры [62]. Это утверждение подтверждает серия клинических случаев. Randall сообщил о наличии кристаллов мочевой кислоты в осадке мочи у пациента с илеостомой и с прогрессирующим поражением почек, который ответил на пероральную терапию бикарбонатом натрия [42]. Семейная форма гиперурикозурии и гематурии, которая отвечала на терапию аллопуринолом, диуретиками и потребление жидкости, была также идентифицирована по наличию кристаллов мочевой кислоты

в осадке мочи [63]. Более того, присутствие кристаллов мочевой кислоты в осадке мочи было выявлено в случае мезоамериканской нефропатии [64].

С другой стороны, бессимптомное отложение уратов в суставах можно распознать с помощью ультразвука (MSK-US), например, по таким признакам, как гиперэхогенное усиление поверхности хряща, двухконтурное изображение хряща, внутрисуставные гиперэхогенные «облака», эрозия костей, синовит, усиление периартикулярного сигнала [62, 65]. Эти признаки предшествуют суставным симптомам (так называемая скрытая подагра). Чувствительность/специфичность УЗИ при выявлении подагры у пациентов с симптомами довольно высока: 83/82 % по данным Loffler и соавт. [66], 87,2/84 % согласно Bhadu и соавт. [67], 84/81 % в случае ранней подагры [68] соответственно.

В случае пациентов, страдающих предподагрой (скрытая подагра), у которых нет симптомов заболевания, формально нельзя говорить о чувствительности/специфичности УЗИ, поскольку в этой популяции нет золотого стандарта для сравнения. Тем не менее мы знаем, что 13 % бессимптомных пациентов с гиперурикемией имеют идентифицируемые на УЗИ изменения в первом плюснево-фаланговом суставе, в то время как у здоровых людей такие изменения на УЗИ обнаруживаются только в 7 % случаев [69].

В отсутствие четких инструкций по лечению бессимптомной гиперурикемии целесообразно начинать УСТ у пациентов, у которых выявлены ураты в моче (распознаются в осадке) и в суставах (распознаются при УЗИ). Поэтому мы рекомендуем проводить исследование на наличие кристаллов мочевой кислоты в осадке мочи и УЗИ опорно-двигательного аппара-

та перед началом УСТ и в периоде последующего наблюдения для подтверждения достижения адекватного уровня мочевой кислоты в сыворотке.

Наконец, еще один обоснованный подход у пациентов с гиперурикемией без признаков наличия кристаллов уратов в моче или отложений солей мочевой кислоты, выявляемых на УЗИ опорно-двигательного аппарата, — это наблюдение за скоростью прогрессирования ХБП (с использованием показателей рСКФ, протеинурии или тех же уровней мочевой кислоты в сыворотке крови) в течение не менее 6 месяцев. Учитывая отсутствие данных о частоте изменений СКФ у пациентов с гиперурикемией, мы предлагаем, чтобы в этой популяции контроль уровня креатинина в сыворотке крови проводился каждые шесть месяцев. Оценка остаточной функции почек также может быть принята во внимание [70]. Если функция почек стабильна и нет признаков преципитации уратов в моче и суставах, назначение УСТ можно отложить. Наоборот, при наличии ухудшения функции почек можно применить УСТ/подщелачивание мочи и оценивать их эффективность в течение минимум 6 месяцев. Если не наблюдается эффекта УСТ в отношении скорости прогрессирования ХБП, продолжение этого лечения вряд ли будет полезным для пациента (рис. 1).

Применение уратснижающего препарата должно рассматриваться для субпопуляции высокого риска, потому что его использование потенциально истощает нейропротективный фактор и уменьшает возможность использования мочевой кислоты в качестве маркера функции почек. Одной из возможностей определения субпопуляции пациентов, особенно чувствительных к повреждающему эффекту уратов, может быть обнаруже-

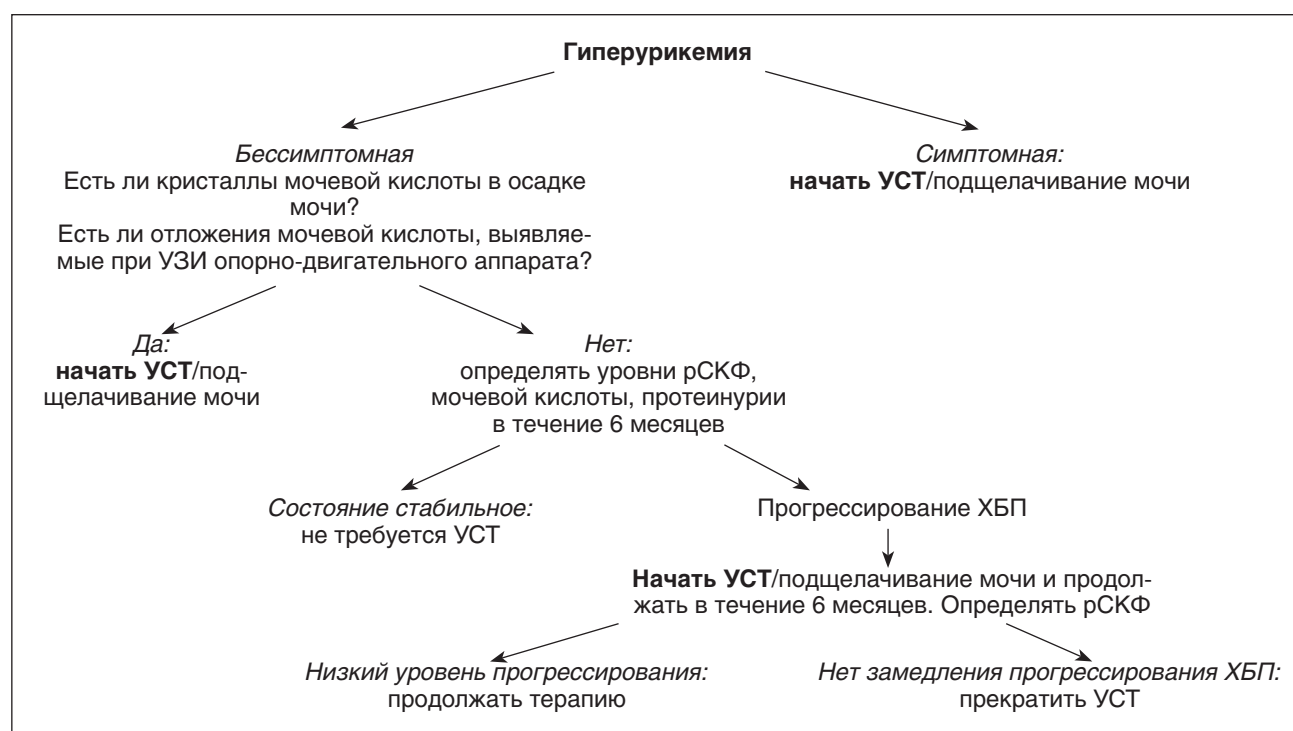


Рисунок 1. Предлагаемый алгоритм начальной уратснижающей терапии

ние кристаллов мочевой кислоты в осадке мочи и соответствующих отложений на УЗИ опорно-двигательного аппарата; применение УСТ и подщелачивания мочи оправданно в случаях наличия признаков прогрессирования ХБП, и в качестве обратной связи для оценки эффективности вмешательства рекомендуется оценивать изменение скорости прогрессирования ХБП.

Выводы

Согласно рекомендациям, актуальным на текущий момент, лечение бессимптомной гиперурикемии не рекомендуется. Тем не менее с помощью анализа осадка мочи и УЗИ опорно-двигательного аппарата можно выделить субпопуляцию пациентов, у которых препараты, снижающие уровень мочевой кислоты, были бы эффективными. Оба вышеуказанных метода исследования также могут использоваться в периоде наблюдения для оценки результатов лечения.

Список литературы

1. Thomson T. *Chemistry of Animal Bodies*. Edinburgh, 1858. P. 31.
2. Viggiano A.A., Viggiano D., Viggiano A.A., De Luca B. *Quantitative histochemical assay for superoxide dismutase in rat brain*. *J. Histochem. Cytochem.* 2003. 51. 1-7.
3. Wu X., Muzny D., Lee C., Caskey C. *Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution*. *J. Mol. Evol.* 1992. 34. 78-84.
4. Watanabe S., Kang D.-H., Feng L., Nakagawa T., Kanellis J., Lan H., Mazzali M., Johnson R.J. *Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity*. *Hypertension.* 2002. 40. 355-360.
5. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. *Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981. 78. 6858-6862.
6. Wu X., Wakamiya M., Vaishnav S., Geske R., Montgomery C., Jones P., Bradley A., Caskey C.T. *Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. 91. 742-746.
7. Sautin Y.Y., Johnson R.J. *Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox*. *Nucleotides Nucleic Acids.* 2008. 27.
8. Chen X., Burdett T.C., Desjardins C.A., Logan R., Cipriani S., Xu Y., Schwarzschild M.A. *Disrupted and transgenic urate oxidase alter urate and dopaminergic neurodegeneration*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013. 110. 2-7.
9. Shao T., Shao L., Li H., Xie Z., He Z., Wen C. *Combined Signature of the Fecal Microbiome and Metabolome in Patients with Gout*. *Front Microbiol.* 2017. 8. 268.
10. Guo Z., Zhang J., Wang Z., Ang K.Y., Huang S., Hou Q., Su X., Qiao J., Zheng Y., Wang L., Koh E., Danliang H., Xu J., Lee Y.K., Zhang H. *Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans*. *Sci. Rep.* 2016. 6. 20602.
11. Taniguchi K., Tamura Y., Kumagai T., Shibata S., Uchida S. *Stimulation of V1a receptor increases renal uric acid clearance via urate transporters: insight into pathogenesis of hypouricemia in SIADH*. *Clin. Exp. Nephrol.* 2016. 20. 845-852.
12. Zacchia M., Di Iorio V., Trepiccione F., Caterino M., Capasso G. *The Kidney in Bardet-Biedl Syndrome: Possible Pathogenesis of Urine Concentrating Defect*. *Kidney Dis.* 2017. 3. 57-65.
13. Nigro M., Viggiano D., Ragone V., Trabace T., Di Palma A., Rossini M., Capasso G., Gesualdo L., Gigliotti G. *A crosssectional study on the relationship between hematological data and quantitative morphological indices from kidney biopsies in different glomerular diseases*. *BMC Nephrol.* 2018. 19. 62.
14. Garrod A. *The nature and treatment of gout and rheumatic gout*. Ed. 2. London, 1863.
15. Talbott J.H., Terplan K.L. *The kidney in gout*. *Medicine (Baltimore)*. 1960. 39. 405-467.
16. Gertler M., Garn S., Levine S. *Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease*. *Ann. Intern. Med.* 1951. 34. 1421-1423.
17. Kohn P., Prozan G. *Hyperuricemia; relationship to hypercholesterolemia and acute myocardial infarction*. *JAMA.* 1959. 170. 1909-1912.
18. Perna A., Di Nunzio A., Amoresano A., Pane F., Fontanarosa C., Pucci P., Vigorito C., Cirillo G., Zacchia M., Trepiccione F., Ingrosso D. *Divergent behavior of hydrogen sulfide pools and of the sulfur metabolite lanthionine, a novel uremic toxin, in dialysis patients*. *Biochimie.* 2016. 126. 97-107.
19. Modern F.W., Meister L. *The kidney of gout, a clinical entity*. *Med. Clin. North. Am.* 1952. 21. 941-951.
20. Rieselbach R.E., Sorensen L.B., Shelp W.D., Steele T.H. *Diminished renal urate secretion per nephron as a basis for primary gout*. *Ann. Intern. Med.* 1970. 73. 359-366.
21. Zacchia M., Capasso G. *Parvalbumin: A Key Protein in the Early Distal Tubule NaCl Reabsorption*. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2008. 23. 1109-UU.
22. Waisman J., Bluestone R., Klinenberg J. *A preliminary report of nephropathy in hyperuricemic rats*. *Lab. Invest.* 1974. 30. 716-722.
23. Kuhn T.S. *The Structure of Scientific Revolutions*. Chicago: University of Chicago Press, 1996.
24. Linnane J.W., Burry A.F., Emmerson B.T. *Urate deposits in the renal medulla. Prevalence and associations*. *Nephron.* 1981. 29. 216-222.
25. Murray T., Goldberg M. *Chronic interstitial nephritis: etiologic factors*. *Ann. Intern. Med.* 1975. 82. 453-459.
26. Duncan H., Dixon A.S. *Gout, familial hypericaemia, and renal disease*. *Q. J. Med.* 1960. 29. 127-135.
27. Berger L., Yu T.F. *Renal function in gout. IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies*. *Am. J. Med.* 1975. 59. 605-613.
28. Batuman V., Maesaka J.K., Haddad B., Tepper E., Landy E., Wedeen R.P. *The role of lead in gout nephropathy*. *N. Engl. J. Med.* 1981. 304. 520-523.
29. Craswell P.W., Price J., Boyle P.D., Heazlewood V.J., Baddeley H., Lloyd H.M., Thomas B.J., Thomas B.W. *Chronic renal failure with gout: a marker of chronic lead poisoning*. *Kidney Int.* 1984. 26. 319-323.
30. Beck L.H., Harrington J.T., Kairer J.P. *Requiem for gouty nephropathy*. *Kidney Int.* 1986. 30. 280-287.
31. Becker M.A., Jolly M. *Hyperuricemia and Associated Diseases*. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2006. 32. 275-293.
32. Segura J., Campo C., Ruilope L.M. *How relevant and frequent is the presence of mild renal insufficiency in essential hypertension? J. Clin. Hypertens.* 2002. 4. 332-336.
33. Petrazzuolo O., Trepiccione F., Zacchia M., Capasso G. *Hypertension and renal calcium transport*. *J. Nephrol.* 2010. 23. S112-S117.
34. Dahan K., Devuyst O., Smaers M., Vertommen D., Loute G., Poux J.-M., Viron B., Jacquot C., Gagnadoux M.F., Chauveau D.,

- Buchler M., Cochat P., Cosyns J.P., Mougenot B., Rider M.H., Antignac C., Verellen-Dumoulin C., Pirson Y. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. 14. 2883-2893.
35. Lusco M.A., Fogo A.B., Najafian B., Alpers C.E. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Gouty Nephropathy.* *Am. J. Kidney Dis.* 2017. 69. e5-e6.
36. Robins R.K. Potential Purine Antagonists. I. Synthesis of Some 4, 6-Substituted Pyrazolo [3, 4-d] pyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.* 1956. 78. 784-790.
37. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabo C. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol. *Pharmacol. Rev.* 2006. 58. 87-114.
38. Davies M.J., Trujillo A., Vijapurkar U., Damaraju C.V., Meininger G. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2015. 17.
39. Nakashima M., Uematsu T., Kosuge K., Kanamaru M. Pilot study of the uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992. 42. 333-335.
40. Desager J.P., Hulhoven R., Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1980. 20. 560-564.
41. Garg J.P., Chasan-Taber S., Blair A., Plone M., Bommer J., Raggi P., Chertow G.M. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005. 52. 290-295.
42. Randall Jr. R.E. Urate Nephropathy following Chronic Ileostomy Acidosis. *Am. J. Nephrol.* 2002. 22. 372-375.
43. Ngo T.C., Assimos D.G. Uric Acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Rev. Urol.* 2007. 9. 17-27.
44. Ben Salem C., Slim R., Fathallah N., Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology.* 2016. 56. 679-688.
45. Li L., Yang C., Zhao Y., Zeng X., Liu F., Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014. 15. 122.
46. Sturm G., Kollerits B., Neyer U., Ritz E., Kronenberg F., MMKD Study Group. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Exp. Gerontol.* 2008. 43.
47. Madero M., Sarnak M.J., Wang X., Greene T., Beck G.G.J., Kusek J.W., Collins A.J., Levey A.S., Menon V. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2009. 53. 796-803.
48. Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S., Boudville N., Brown F.G., Cass A., de Zoysa J.R., Fassett R.G., Faull R., Harris D.C., Hawley C.M., Kanellis J., Palmer S.C., Perkovic V., Pascoe E.M., Rangan G.K., Walker R.J., Walters G., Johnson D.W. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. 29. 406-413.
49. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015. 16. 58.
50. Alvarez-Lario B., MacArron-Vicente J. Is there anything good in uric acid? *QJM.* 2011. 104. 1015-1024.
51. Stetten D.J. Gout. *Perspect. Biol. Med.* 1959. 2. 185-196.
52. Montoye H.J., Mikkelsen W.M. Serum Uric Acid and Achievement in High School. *Arthritis Rheum.* 1973. 16. 359-362.
53. Stetten D., Hearon J.Z. Intellectual level measured by army classification battery and serum uric acid concentration. *Science.* 1959. 129. 1737.
54. Bloch S., Brackenridge C.J. Psychological, performance and biochemical factors in medical students under examination stress. *J. Psychosom. Res.* 1972. 16. 25-33.
55. Brooks G.W., Mueller E. Serum urate concentrations among university professors; relation to drive, achievement, and leadership. *JAMA.* 1966. 195. 415-418.
56. Members K.B. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013. 3. 5-14.
57. Feig D.I., Kang D.-H., Johnson R. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N. Engl. J. Med.* 2008. 359. 1811-1821.
58. Culleton B., Larson M., Kannel W., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1999. 131. 7-13.
59. Wheeler J.G., Juzwishin K.D.M., Eiriksdottir G., Gudnason V., Danesh J. Serum Uric Acid and Coronary Heart Disease in 9,458 Incident Cases and 155,084 Controls: Prospective Study and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2005. 2. e76.
60. Zhang T., Pope J. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol.* 2017. 56. 1144-1153.
61. Gois P., Souza E. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. 1. CD008652.
62. Reuss-Borst M.A., Pape C.A., Tausche A.K. Hidden gout-Ultrasound findings in patients with musculo-skeletal problems and hyperuricemia. *Springerplus.* 2014. 3. 592.
63. Praga M., Alegre R., Hernandez E., Morales E., Dommiguez-Gil B., Carreno A., Andres A. Familial microscopic hematuria caused by hypercalciuria and hyperuricosuria. *Am. J. Kidney Dis.* 2000. 35. 141-145.
64. Roncal-Jimenez C., Garcia-Trabanino R., Barregard L., Lanaspá M.A., Wesseling C., Harra T., Aragon A., Grases F., Jarquin E.R., Gonzalez M.A., Weiss I., Glaser J., Sanchez-Lozada L.G., Johnson R.J. Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2016. 67. 20-30.
65. Fodor D., Nestorova R., Vlad V., Micu M. The place of musculoskeletal ultrasonography in gout diagnosis. *Med. Ultrason.* 2014. 16. 336-344.
66. Loffler C., Sattler H., Loffler U., Kramer B., Bergner R. Size matters: observations regarding the sonographic double contour sign in different joint sizes in acute gouty arthritis. *Z. Rheumatol.* 2018. DOI: 10.1007/s00393-018-0425-6.
67. Bhadu D., Das S., Wakhlu A., Dhakad U., Sharma M. Ultrasonographic detection of double contour sign and hyperechoic aggregates for diagnosis of gout: two sites examination is as good as six sites examination. *Int. J. Rheum. Dis.* 2018. 21. 523-531.
68. Norkuviene E., Petraitis M., Apanaviciene I., Virviciute D., Baranauskaite A. An optimal ultrasonographic diagnostic test for early gout: A prospective controlled study. *J. Int. Med. Res.* 2017. 45. 1417-1429.
69. Reuss-Borst M., Pape C., Tausche A. Hidden gout- Ultrasound findings in patients with musculo-skeletal problems and hyperuricemia. *Springerplus.* 2014. 3. 592.
70. Anastasio P., Viggiano D., Zacchia M., Altobelli C., Capasso G., De Santo N. Delay in Renal Hemodynamic Response to a Meat Meal in Severe Obesity. *Nephron.* 2017. 136. 151-157.

Впервые опубликовано

в «Kidney Blood Press Res». 2018. № 43. P. 606-615 ■

Davide Viggiano^{1,2}, Giuseppe Gigliotti³, Gianfranco Vallone⁴, Anna Giammarino³, Michelangelo Nigro³,
Giovambattista Capasso¹

¹Dept. Cardiothoracic Sciences, Univ. Campania "L. Vanvitelli", Caserta

²Department of Medicine and Health Sciences, University of Molise, Campobasso

³U.O.C Nefrologia e Dialisi ASL SA, Ospedale L. M.SS. Addolorata, Eboli, SA

⁴Department of Pediatric Radiology, University Hospital Federico II, Naples, Italy

Уратзнижуючі препарати при безсимптомній гіперурикемії: роль аналізу осаду сечі й ультразвукового дослідження опорно-рухового апарату

Резюме. Сучасна уратзнижуюча терапія (УЗТ) включає три препарати прямої дії (алопуринол, фебуксостат, расбуриказа) і щонайменше чотири препарати непрямої дії, метою яких є інші важливі мішені (канагліфлозин, лозартан, фенофібрат і севеламер). Крім того, для розчинення кристалів сечової кислоти може застосовуватися підлучування сечі з використанням бікарбонату, і лікар-клініцист може скасувати застосування препаратів, що сприяють підвищенню рівня сечової кислоти в сироватці крові, таких як діуретики, аспірин, циклоспорин, теофілін, мікофенолат і інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту. У той час як із приводу початку УЗТ у випадках симптоматичної гіперурикемії (подагра, уратний нефролітіаз) досягнуто консенсусу, безсимптомна гіперурикемія, що є досить поширеним станом, залишається головною загадкою для клініциста. Бачення впливу безсимптомної гіперурикемії на функцію нирок змінювалося протягом декількох десятиліть. Суперечливі результати можуть вказувати: 1) на наявність урівноважуючого позитивного й негативного впливу на функцію нирок як сечової кислоти в

сироватці крові, так і уратзнижуючих препаратів; 2) наявність поки ще не ідентифікованої субпопуляції пацієнтів, яким уратзнижуюча терапія дійсно була б корисною. Таким чином, сучасні керівництва не рекомендують лікування безсимптомної гіперурикемії, але в той же час не виключають його. Ми припускаємо, що можливим показанням для лікування безсимптомної гіперурикемії може бути наявність кристалів сечової кислоти в осаді сечі і/або ознаки безсимптомного пошкодження суглобів уратами, виявлені при ультразвуковому дослідженні (УЗД) опорно-рухового апарату. Крім того, в ухваленні рішення може допомогти уважний аналіз динаміки рівнів креатиніну/швидкості клубочкової фільтрації, протеїнурії або сечової кислоти. При ініціюванні УСТ і в наступному періоді спостереження у випадках безсимптомної гіперурикемії слід оцінювати результат аналізу осаду сечі, УЗД опорно-рухового апарату і рівні креатиніну, протеїнурії і сечової кислоти в сироватці крові.

Ключові слова: сечова кислота; уратна нефропатія; расбуриказа; канагліфлозин; хронічна хвороба нирок

Davide Viggiano^{1,2}, Giuseppe Gigliotti³, Gianfranco Vallone⁴, Anna Giammarino³, Michelangelo Nigro³,
Giovambattista Capasso¹

¹Dept. Cardiothoracic Sciences, Univ. Campania "L. Vanvitelli", Caserta, Italy

²Department of Medicine and Health Sciences, University of Molise, Campobasso, Italy

³U.O.C Nefrologia e Dialisi ASL SA, Ospedale L. M.SS. Addolorata, Eboli, SA, Italy

⁴Department of Pediatric Radiology, University Hospital Federico II, Naples, Italy

Urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: role of urine sediment analysis and musculoskeletal ultrasound

Abstract. Current urate-lowering therapy includes three direct acting drugs (allopurinol, febuxostat, rasburicase) and at least four indirect drugs with other important targets (canagliflozin, losartan, fenofibrate and sevelamer). Moreover, the alcalinization of urines using bicarbonate can be used to dissolve urate crystals and the clinician may discontinue several drugs are known to increase serum levels of uric acid, such as diuretics, aspirin, cyclosporine, theophylline, mycophenolate and angiotensin-converting enzyme inhibitors. While there is a consensus to start urate-lowering therapy in cases of symptomatic hyperuricemia (gout, uric acid nephrolithiasis), the very frequent conditions of asymptomatic hyperuricemia remains a major conundrum. The effect of asymptomatic hyperuricemia on kidney function has had fluctuating positions over decades. The conflicting results might indicate: 1) the presence of counterbalancing positive and negative effects on kidney function of both serum uric acid and urate-lowering agents; 2) the

presence of a subpopulation of patients, as yet unidentified, which could truly benefit from a urate-lowering therapy. Therefore, today the treatment of asymptomatic hyperuricemia is not recommended nor excluded by current guidelines. Here we suggest that a possible guide for the treatment of asymptomatic hyperuricemia might be the presence of urate crystals in the urine sediment and/or signs of asymptomatic articular damage by urates, identified by musculoskeletal ultrasound. Moreover, a watchful analysis of the trend in creatinine/estimated glomerular filtration rate, proteinuria or urate levels might also guide the clinician. Initiation of urate-lowering therapy and follow-up in cases of asymptomatic hyperuricemia should consider urine sediment analysis, musculoskeletal ultrasound and trends in creatinine, proteinuria and serum urate levels.

Keywords: uric acid; urate nephropathy; rasburicase; canagliflozin; chronic kidney disease

УДК 616.62002

Інфекції сечових шляхів: аспекти лікування

Резюме. У статті розглядаються питання лікування інфекції сечових шляхів. Очевидно, що призначення ефективної терапії залежить від правильного встановлення збудника інфекційного процесу. Однією із груп препаратів для лікування інфекцій сечових шляхів є уроантисептики. Наведено переваги використання ніфурателю при лікуванні неускладненого гострого циститу, лікуванні й профілактиці неускладненого рецидивуючого циститу.

Ключові слова: інфекції сечових шляхів; уроантисептики; ніфуратель

Ефективне лікування інфекцій сечовивідних шляхів залежить від правильного визначення етіології та поширеності інфекції, підбору ефективного препарату та ефективної схеми його застосування.

Для лікування інфекцій сечової системи використовуються різні групи препаратів:

- уроантисептики (при циститах);
- антибіотики цефалоспоринового ряду або фторхінолони (при пієлонефритах);
- антихолінергічні засоби (при циститах);
- фітотерапевтичні засоби;
- вакцинація.

Для всіх перерахованих груп препаратів є свої показання для застосування. Наприклад, рутинне призначення фторхінолонів при циститах не рекомендоване, тому що резистентність до них розвивається швидше, ніж до інших груп препаратів. Єдина ситуація, яка дійсно потребує призначення фторхінолонів, — це цистит після незахищеного сексу з випадковим статевим

партнером, коли є велика ймовірність хламідійної або мікоплазмозової інфекції. У всіх інших випадках циститу цілком достатньо прийому уроантисептика, а фторхінолони краще залишити для лікування більш складних інфекцій, наприклад пієлонефриту.

При лікуванні неускладненого циститу препаратом вибору є уроантисептик Макмірор (ніфуратель) завдяки його широкому спектру дії та відсутності резистентності.

Макмірор (ніфуратель) має унікальний механізм дії — необоротне пригнічення синтезу білка на рівні рибосом [1]. Важливим аспектом ефективності цього препарату є те, що жодного випадку резистентності до ніфурателю за 30 років застосування не було зафіксовано. Окрім того, доведена висока бактерицидна ефективність щодо основних уропатогенів — *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus* [2]. Безсумнівною перевагою ніфурателю є те, що препарат знищує патогени і при цьому не

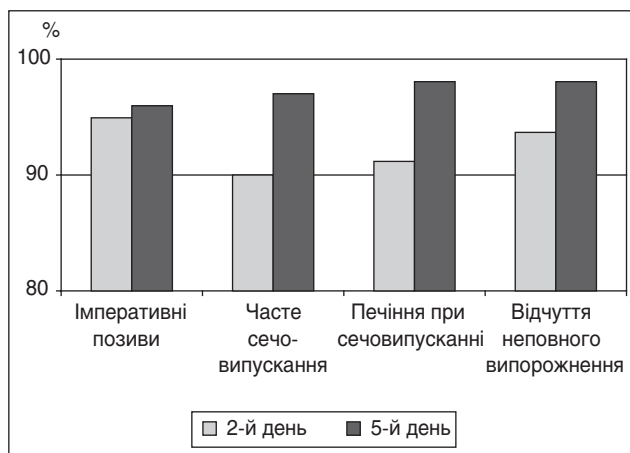


Рисунок 1. Усунення клінічних симптомів циститу у разі застосування ніфурателю [5]

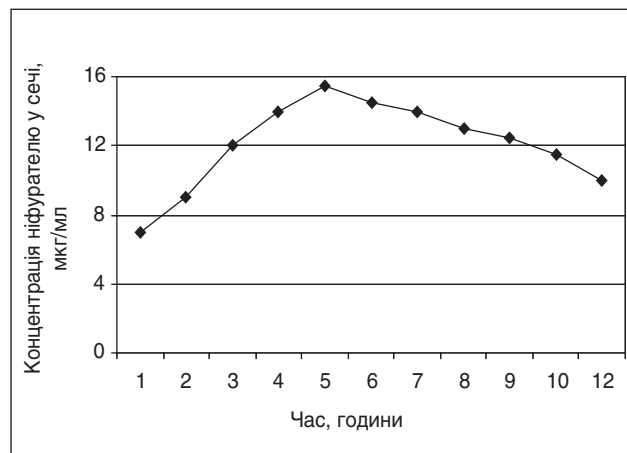


Рисунок 2. Концентрація ніфурателю в сечі в нічний час [6]

впливає на власні лактобактерії макроорганізму [2]. Саме тому препарат сприяє розмноженню власної лактофлори в кишечнику [3], що забезпечує профілактику рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів [4].

Ефективність ніфурателю в лікуванні неускладненого циститу доведена давно. Застосування ніфурателю сприяє швидкому усуненню основних клінічних симптомів циститу (імперативні позиви, часте сечовипускання, печіння при сечовипусканні, відчуття неповного випорожнення) — до 90 % симптомів на 2-гу добу, майже 100 % симптомів — на 5-ту добу (рис. 1) [5]. Макмірор (ніфуратель) виводиться нирками [2] та має високу концентрації в сечі, особливо в нічний час (рис. 2) [6].

Для лікування циститу використовуються такі схеми:

1) при гострому неускладненому циститі: по 2 таблетки 2 рази на день 5 діб;

2) при лікуванні рецидивуючого перебігу циститу (три епізоди за рік або два за пів року) — 2 таблетки 2 рази на день протягом 7 діб.

Для профілактики рецидивів циститу можна використовувати таку схему: 1 таблетка 1 раз на добу на ніч (мінімальний курс — 1 місяць, оптимальний — 3–6 місяців).

Для профілактики рецидивів пієлонефриту при рецидивуючому перебігу рекомендовано застосовувати таку схему: 1 таблетка 1 раз на добу на ніч протягом 3–6 місяців.

Таким чином, застосування уроантисептика Макмірор (ніфуратель) показане при лікуванні неускладненого гострого циститу, лікуванні і профілактиці неускладненого рецидивуючого циститу. Макмірор (ніфуратель) має високу ефективність на тлі широкого спектра дії та відсутності резистентності.

Список літератури

1. *GIDEON Guide to Antimicrobial Agents, 2015 Edition.*
2. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України. РП № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017 р.
3. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность применения нифурателя при лечении дисбактериоза у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2006. Т. 1. № 4.
4. Эра персонализированной нефрологии. От руководства до индивидуальной практики, от детства к взрослому человеку. По материалам 10-го Международного курса последипломного образования REENA. *Почки.* 2017. Т. 6. № 4.
5. *Nifuratel in urinary tract infections.* In: Barlow A.M. *Diagnosis and Chemotherapy of urogenital infections.* 1987.
6. *Hamilton-Miller. Comparative in vitro activity of five Nitrofurans. Chemotherapy.* 1978. Vol. 24. P. 161.

Підготувала Т. Чистик
за матеріалами доповіді проф. Д.Д. Іванова ■

Иванов Д.Д.

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

Инфекции мочевых путей: аспекты лечения

Резюме. В статье рассматриваются вопросы лечения инфекции мочевых путей. Очевидно, что назначение эффективной терапии зависит от правильного установления возбудителя инфекционного процесса. Одной из групп препаратов для лечения инфекций мочевых путей являются уроантисептики.

Приведены преимущества использования нифурателя при лечении неосложненного острого цистита, лечения и профилактики неосложненного рецидивирующего цистита.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей; уроантисептики; нифуратель

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Urinary tract infections: aspects of treatment

Abstract. The article considers the issues of the treatment of urinary tract infections. Obviously, the prescription of effective therapy depends on the correct identification of the pathogen. One of the groups of drugs for the treatment of urinary tract infections are

uroantiseptics. The advantages of using nifuratel in the treatment of acute uncomplicated cystitis, treatment and prevention of recurrent uncomplicated cystitis are presented.

Keywords: urinary tract infections; uroantiseptics; nifuratel

DOI: 10.22141/2307-1257.9.3.2020.211463

Agnes Trautmann, Marina Vivarelli, Susan Samuel, Debbie Gipson, Aditi Sinha, Franz Schaefer, Ng Kar Hui, Olivia Boyer, Moin A. Saleem, Luciana Feltran, Janina Müller-Deile, Jan Ulrich Becker, Francisco Cano, Hong Xu, Yam Ngo Lim, William Smoyer, Ifeoma Anochie, Koichi Nakanishi, Elisabeth Hodson, Dieter Haffner on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019/Revised: 7 February 2020/Accepted: 21 February 2020

Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики й лікування дітей із стероїд- резистентним нефротичним синдромом

IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid- resistant nephrotic syndrome

Pediatric Nephrology. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

Анотація

Ідіопатичний нефротичний синдром щорічно вражає 1–3 на 100 000 дітей. Приблизно у 85 % випадків спостерігається повна ремісія протеїнурії після лікування глюкокортикоїдами. Пацієнти, які не досягли повної ремісії протягом 4–6 тижнів лікування глюкокортикоїдами, мають стероїдрезистентний нефротичний синдром (СРНС). У 10–30 % резистентних до стероїдів пацієнтів можуть бути виявлені мутації в генах, пов'язаних із подоцитами, тоді як в інших випадках причиною вважається невизначений циркулюючий фактор імунного походження. Діагностика й лікування СРНС є великим викликом через його неоднорідну етіологію, часту відсутність ремісії при подальшому імуносупресивному лікуванні й тяжкі ускладнення, включно з розвитком термінальної хвороби нирок і рецидивами після трансплантації нирок. Команда експертів, включно з дитячими нефрологами й нирковими генетиками з Міжнародної асоціації педіатричної нефрології (IPNA), нирковими патологоанатомами й дорослими нефрологами, розробила на сьогодні комплексні рекомендації клінічної практики щодо діагностики й ведення СРНС у дітей. Команда виконала систематичний огляд літератури щодо 9 клінічно значущих PICO (Patient або Population, Intervention, Comparator, Outcome) питань, сформулювала рекомендації і дала їх формальну оцінку на основі консенсусу на засіданні за участю представників пацієнтів і дієтолога як зовнішніх консультантів і панелі головування дитячих нефрологів. Надано також рекомендації щодо досліджень.

Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome newly affects 1–3 per 100,000 children per year. Approximately 85 % of cases show complete remission of proteinuria following glucocorticoid treatment. Patients who do not achieve complete remission within 4–6 weeks of glucocorticoid treatment have steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). In 10–30 % of steroid-resistant patients, mutations in podocyte-associated genes can be detected, whereas an undefined circulating factor of immune origin is assumed in the remaining ones. Diagnosis and management of SRNS is a great challenge due to its heterogeneous etiology, frequent lack of remission by further immunosuppressive treatment, and severe complications including the development of end-stage kidney disease and recurrence after renal transplantation. A team of experts including pediatric nephrologists and renal geneticists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), a renal pathologist, and an adult nephrologist have now developed comprehensive clinical practice recommendations on the diagnosis and management of SRNS in children. The team performed a systematic literature review on 9 clinically relevant PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) questions, formulated recommendations and formally graded them at a consensus meeting, with input from patient representatives and a dietician acting as external advisors and a voting panel of pediatric nephrologists. Research recommendations are also given.

Резюме

Рекомендації для клінічної практики

Визначення й діагностика

Визначення

— Ми рекомендуємо кількісну оцінку протеїнурії за співвідношенням білка/креатиніну (СБК), або в першій ранковій сечі (РС), або у 24-годинній пробі сечі принаймні один раз до визначення в пацієнта СРНС і/або на початку альтернативної імуносупресії. Ми пропонуємо використовувати цю базову величину для оцінки подальшої відповіді (на лікування) (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо використовувати визначення, наведені в табл. 1, для діагностики й управління СРНС (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо використовувати «період підтвердження», який становить 4–6 тижнів від початку пероральної стероїдної терапії в стандартних дозах, щоб оцінити реакцію на перспективи подальшого лікування глюкокор-

Summary

Clinical practice recommendations

Definitions and diagnostic work-up

Definitions

— We recommend quantification of proteinuria by protein/creatinine ratio (UPCR) in either a first morning (AM) urine or 24-h urine sample at least once before defining a patient as SRNS and/or starting alternative immunosuppression. We suggest using this baseline value for assessment of subsequent response (grade A, strong recommendation).

— We suggest using the definitions listed in Table 1 for the diagnosis and management of SRNS (grade B, moderate recommendation).

— We suggest using the “confirmation period”, which is the time period between 4 and 6 weeks from start of oral PDN at standard doses, to assess the response to further treatment with glucocorticoids and

Таблиця 1. Визначення, що стосуються нефротичного синдрому в дітей (Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом (СНУС))

Термін	Визначення
Протеїнурія нефротичного рівня	СБК ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) у першій ранковій сечі або в 24-годинному (добовому) зразку сечі ≥ 1000 мг/м ² /добу, що відповідає 3+ або 4+ за визначенням тестової сечі
Нефротичний синдром	Нефротична протеїнурія та/або гіпоальбумінемія (сироватковий альбумін < 30 г/л) або набряк, коли рівень альбуміну в сироватці недоступний
СЧНС	Повна ремісія протягом 4 тижнів від застосування преднізолону або преднізону (ПН) у стандартній дозі (60 мг/м ² /добу або 2 мг/кг/добу, максимум 60 мг/день)
СРНС	Відсутність повної ремісії протягом 4 тижнів після лікування ПН у стандартній дозі
Період підтвердження	Період від 4 до 6 тижнів від початку терапії ПН, протягом якого відповідь на подальший пероральний ПН та/або пульси МП та іРААС визначається у пацієнтів, які досягають лише часткової ремісії на 4-му тижні. Пацієнт, який досягає повної ремісії на 6-му тижні, визначається як той, який має пізню відповідь. Пацієнт, який не досяг повної ремісії на 6-му тижні, хоча він досяг часткової ремісії на 4-му тижні, визначається як СРНС
Повна ремісія	СБК (на основі першої ранкової сечі або 24-годинної проби сечі) ≤ 20 мг/ммоль (0,2 мг/мг), або негативне, або сліди білка три чи більше разів поспіль
Часткова ремісія	СБК (на підставі першої ранкової сечі або 24-годинної проби сечі) > 20, але < 200 мг/ммоль і, за наявності, сироватковий альбумін ≥ 30 г/л
Рецидив	Рецидив протеїнурії нефротичного діапазону. У дітей рецидив зазвичай оцінюють за допомогою тест-смужки і таким чином визначають як білок $\geq 3+$ протягом 3 днів поспіль, або СБК ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) в першій ранковій пробі сечі з повторною появою набряку в дитини, яка раніше досягла часткової або повної ремісії
ІКН-стійкий СРНС	Відсутність принаймні часткової ремісії через 6 місяців лікування ІКН при адекватних дозах та/або рівнях
Мультирезистентний СРНС	Відсутність повної ремісії після 12 місяців лікування двома стероїдзберігаючими засобами в стандартних дозах (див. текст)
Вторинна стероїдна резистентність	Діти з початковою стероїдною чутливістю, у яких в наступних рецидивах розвивається СРНС
Рецидивуючий нефротичний синдром після трансплантації нирки	Дитина із СРНС, у якої після трансплантації нирки розвинувся рецидив протеїнурії нефротичного діапазону за відсутності інших очевидних причин та/або згладжування ніжки подоцитів за результатами біопсії нирок. Цей діагноз слід враховувати також у випадку стійкої протеїнурії (СБК ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пацієнта, який раніше переніс анурію, або збільшення СБК ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пацієнта з наявною протеїнурією в момент пересадки за відсутності інших очевидних причин

СБК — білок сечі/ креатинін; СЧНС — стероїдчутливий нефротичний синдром; СРНС — стероїдрезистентний нефротичний синдром; ПН — преднізолон або преднізон; МП — метилпреднізолон; РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система; ІКН — інгібітор кальциневрину.

тикоїдами й розпочати лікування інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС) (ступінь С, слабка рекомендація). Ми також рекомендуємо в цей час провести генетичне тестування і/або біопсію нирок (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо подати гістологічні, клінічні й генетичні дані всіх пацієнтів із СРНС до реєстрів пацієнтів і генетичних баз даних, щоб допомогти вдосконалити наше розуміння захворювання і його лікування (неградуйовано).

Початковий діагностичний аналіз дитини із СРНС

— Ми рекомендуємо збирати ретельний сімейний анамнез щодо ниркових і позаниркових проявів захворювання включно із запитаннями про спорідненість. Слід отримувати, де це можливо, дані про наявність ниркових захворювань у членів сім'ї, вік дебюту, клінічний перебіг, включно з відгуком на терапію, функцією нирок, результатами нефробиопсії і генетичного тестування (ступінь А, сильна рекомендація).

initiate RAASi (grade C, weak recommendation). We also recommend performing genetic testing and/or a renal biopsy at this time (grade B, moderate recommendation).

— We suggest the submission of histological, clinical, and genetic data from all SRNS patients into patient registries and genetic databases to help improve our understanding of the disease and its treatment (ungraded).

Initial diagnostic workup of a child with SRNS

— We recommend obtaining a careful family history for renal and extra-renal manifestations including asking about consanguinity. Where renal diseases are present in family members, the age at onset, clinical course including response to medications, renal function, and renal biopsy and genetic testing results should be obtained wherever possible (grade A, strong recommendation).

Table 1. Definitions relating to nephrotic syndrome in children (IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome)

Term	Definition
Nephrotic-range proteinuria	UPCR \geq 200 mg/mmol (2 mg/mg) in first morning void or 24 h urine sample \geq 1000 mg/m ² /day corresponding to 3+ or 4+ by urine dipstick
Nephrotic syndrome	Nephrotic-range proteinuria and either hypoalbuminemia (serum albumin < 30 g/l) or edema when serum albumin level is not available
SSNS	Complete remission within 4 weeks of prednisone or prednisolone (PDN) at standard dose (60 mg/m ² /day or 2 mg/kg/day, maximum 60 mg/day)
SRNS	Lack of complete remission within 4 weeks of treatment with PDN at standard dose
Confirmation period	Time period between 4 and 6 weeks from PDN initiation during which response to further oral PDN and/or pulses of iv MPDN and RAASi are ascertained in patients achieving only partial remission at 4 weeks. A patient achieving complete remission at 6 weeks is defined as a late responder. A patient not achieving complete remission at 6 weeks although he had achieved partial remission at 4 weeks is defined as SRNS
Complete remission	UPCR (based on first morning void or 24 h urine sample) \leq 20 mg/mmol (0.2 mg/mg) or negative or trace dipstick on three or more consecutive occasions
Partial remission	UPCR (based on first morning void or 24 h urine sample) > 20 but < 200 mg/mmol and, if available, serum albumin \geq 30 g/l
Relapse	Recurrence of nephrotic-range proteinuria. In children, relapse is commonly assessed by urine dipstick and is thus defined as dipstick \geq 3+ on 3 consecutive days, or UPCR \geq 200 mg/mmol (2 mg/mg) on a first morning urine sample, with or without reappearance of edema in a child who had previously achieved partial or complete remission
CNI-resistant SRNS	Absence of at least partial remission after 6 months of treatment with a CNI at adequate doses and/or levels
Multi-drug-resistant SRNS	Absence of complete remission after 12 months of treatment with 2 mechanistically distinct steroid-sparing agents at standard doses (see text)
Secondary steroid resistance	Children with initial steroid-sensitivity who in subsequent relapses develop SRNS
Recurrent nephrotic syndrome post-renal transplantation	A child with SRNS presenting post-renal transplantation with a relapse of nephrotic-range proteinuria in the absence of other apparent causes and/or podocyte foot process effacement on kidney biopsy. This diagnosis should also be considered in case of persistent proteinuria (UPCR \geq 100 mg/mmol (1 mg/mg) in a previously anuric patient, or an increase of UPCR \geq 100 mg/mmol (1 mg/mg) in a patient with prevalent proteinuria at the time of transplant in the absence of other apparent causes

UPCR — urine protein/creatinine ratio; SSNS — steroid sensitive nephrotic syndrome; SRNS — steroid-resistant nephrotic syndrome; PDN — prednisolone or prednisone; MPDN — methylprednisolone; RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system; CNI — calcineurin inhibitor.

— Ми рекомендуємо ретельне фізикальне обстеження пацієнта включно з глибоким пошуком позаниркових проявів, таких як скелетні, неврологічні, очні, вушні й сечостатеві відхилення, а також отримання інформації щодо вторинних причин (переважно інфекційних) нефротичного синдрому (НС) (табл. 2) (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо провести аналізи крові, сироватки й сечі, наведені в табл. 2, для пошуку імунологічних чи інфекційних причин СРНС і оцінки ступеня протеїнурії, рШКФ і гістології нирок (ступінь В, помірна рекомендація).

— We recommend careful physical examination of the patient including a meticulous search for extra-renal manifestations such as skeletal, neurological, eye, ear and urogenital abnormalities, and for secondary causes (mainly infectious) of NS (Table 2) (grade A, strong recommendation).

— We suggest that the blood, serum, and urine tests listed in Table 2 be performed to search for immunological or infectious causes of SRNS and to evaluate the degree of proteinuria, estimated GFR, and renal histology (grade B, moderate recommendation).



Таблиця 2. Початкові розробки та спостереження за дитиною із стероїдрезистентним нефротичним синдромом (Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом)

Дослідження	Початкове	Подальший моніторинг
1	2	3
Клінічна оцінка		
Історія хвороби — Включно з результатами оцінок тест-смужок в домашніх умовах, фізичних навантажень, епізодів лихоманки, болю, дискомфорту в животі, набряку, втоми, відвідування школи, дотримання прийому ліків, менструального циклу в дівчат-підлітків	✓	Кожні 3 місяці
— Пошук факторів ризику вторинних причин (захворювання серпоподібних клітин, ВІЛ, СКВ, гепатит В, малярія, парвовірус В19)	✓	За необхідності
— Перевірте наявність туберкульозу в ендемічних районах перед початком прийому імунодепресантів	✓	За необхідності
Фізикальне обстеження — Оцінка стану рідини, включаючи ознаки набряку (наприклад, асцит, перикардіальний та плевральний випіт), тетанії, лімфаденопатії	✓	Кожні 3 місяці
— Лікарська токсичність (наприклад, очі, шкіра)		Кожні 3 місяці
— Скелетний статус	✓	Кожні 3 місяці
— Екстрауренальні особливості, наприклад дисморфічні ознаки або зовнішні статеві органи проміжного типу	✓	За необхідності
Повне неврологічне обстеження та стандартизована оцінка когнітивного стану	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
Пубертальний статус: стадія Таннера, об'єм яєчок у хлопчиків (у пацієнтів у віці > 10 років)	✓	Кожні 12 місяців
Життєві параметри: артеріальний тиск	✓	Кожні 3 місяці; щорічно 24-годинне амбулаторне моніторування АТ у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, якщо це можливо
Антропометрія ^a : — Діаграма зростання: зріст/довжина, маса тіла — Окружність голови < 2 роки — Розрахунок ІМТ та річної швидкості зростання	✓	Кожні 3 місяці (щомісяця в немовлят)
Стан вакцинації — Перевірити та заповнити, особливо для інкапсульованих бактерій — пневмококової, менінгококової, <i>Neisseria meningitidis</i> , вітряної віспи, за наявності	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
Сімейний анамнез — Ниркові та надниркові прояви — Спорідненість	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
Біохімія		
Сеча Загальний аналіз (перша ранкова порція) або 24-годинна сеча: білок/креатинін	✓ Основні	Кожні 3 місяці (частіше до ремісії)

Продовження табл. 2

1	2	3
Аналіз сечі, включаючи гематурію	✓	Кожні 6–12 місяців
Сеча: співвідношення кальцій/креатинін, низькомолекулярна протеїнурія (наприклад, співвідношення α 1-мікроглобулін/креатинін)	Умовні	
<i>Кров</i> Електроліти Креатинін, азот крові або сечовина крові Електроліти крові (включаючи іонізований кальцій, калій* та альбумін, скоригований альбумін, якщо такий є) Альбумін сироватки крові, загальний білок Аналіз газів крові (HCO ₃)	✓ Основні	Кожні 3 місяці (частіше до ремісії та при 4–5-й стадії ХЗН) Щодня або через день при застосуванні діуретиків у високих дозах
C-реактивний білок	✓	За необхідності (клінічне рішення)
Розрахункова ШКФ ^b	✓	Кожні 3 місяці (частіше при 4-й стадії ХЗН)
ALP, PTH, 25(OH) вітаміну D	✓	Кожні 12 місяців (частіше в пацієнтів із ХЗН 3–5-ї стадії)
Ліпідний профіль (холестерин ЛПНЩ та ЛПВЩ, тригліцериди)	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
Базові тести на коагуляцію (протромбіновий час (INR), aPTT, фібриноген, АТІІІ), детальний тромбофільний скринінг у пацієнтів з попередніми тромботичними подіями, центральними венозними катетерами, стійкою протеїнурією нефротичного діапазону та/або наявним сімейним анамнезом на тромботичні події	✓	При діагностиці та за необхідності, наприклад у разі рецидивів
Функція щитоподібної залози (Т3, FT4, TSH)	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності, особливо в пацієнтів із тривалою протеїнурією
Імуноглобулін G	✓	При повторних інфекціях
Глюкоза/глюкоза натще	✓	Кожні 6 місяців або за необхідності
HbA1c	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
C3, антиядерні антитіла ds-DNA, ENA, ANCA	✓ Умовний	За необхідності За необхідності
Тести на HBs-Ag, анти-HCV-IgG, сифіліс та ВІЛ	✓	Перед преднізолоном і за необхідності
Стан вакцинації, включаючи аналізи на титри крові	✓	Щорічно чи за необхідності
Генетика		
Секвестрування наступного покоління (NGS)/секвестрування цілого екзому (WES)	✓	Розширений генетичний скринінг для пацієнтів із СРНС залежно від нових результатів (табл. 3); уся послідовність ексом, якщо показано Перед трансплантацією, якщо вона раніше не проводилася
Моніторинг, пов'язаний із препаратами		
CsA і такролімус: рівень вмісту препарату в крові	–	Щотижня протягом періоду титрування (протягом 4 тижнів), після чого кожні 3 місяці або за потреби

Продовження табл. 2

1	2	3
ММФ: кінетика мікофенолової кислоти (2 год)	–	AUC після 4 тижнів лікування, після чого кожні 6–12 місяців або за необхідності
Ритуксимаб	–	Кількість клітин CD19 B: базовий рівень, через 1 місяць після першої дози, кожні 1–3 місяці до відновлення клітин B
Статини: креатинкіназа (КК)	–	Якщо на статинах, кожні 6 місяців
Тривала глюкокортикоїдна терапія	– Умовні	Офтальмологічне обстеження на катаракту та внутрішньоочний тиск Мінеральна щільність кісток поперекового відділу хребта за DEXA
Візуалізація		
Ультразвукове дослідження нирок: ниркова ехогенність та розмір нирок	✓	При надходженні (обов'язкова преренальна біопсія)
УЗД живота та плеврального простору (асцит, випіт, тромбоз)	✓	За необхідності
УЗД серця (маса лівого шлуночка, випіт)	✓	Кожні 12 місяців у пацієнтів з гіпертонічною хворобою або при сильних набряках
Рентген грудної клітки	✓ Необов'язково	Якщо призначено
Рентген лівого зап'ястя (оцінка віку кісток у дітей віком > 5 років, мінералізація)	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
Гістопатологія		
Біопсія нирок	✓	Див. текст: при діагностиці та згодом, якщо показано: у разі необґрунтованого зниження рШКФ, необґрунтованого підвищення протеїнурії, виключати та/або контролювати нефротоксичність ІКН під час тривалого (< 2 років) лікування
Дієтична оцінка		
Огляд дієтолога та його рекомендації щодо споживання солі, калію, калорій та білка	✓	Кожні 3 місяці (частіше в немовлят, пацієнтів із недостатнім харчуванням та пацієнтів із ХЗН 4–5-ї стадії)
Оцінка екстраренальних уражень		
Залежно від основного захворювання і клінічно очевидних екстраренальних особливостей: — МРТ головного мозку (наприклад, мікроцефалія, затримка психомоторного розвитку, розумова відсталість, міоклонічні епілепсія, тремор, атаксія, гіпотонія) — міждисциплінарна оцінка з офтальмології (наприклад, мікрокорія, катаракта, глаукома, атрофія зорового нерва, кератоконус, макулярні плями, лентикон, ністагм) — кардіології (наприклад, вроджені вади серця)	✓	Якщо необхідно

Закінчення табл. 2

1	2	3
<ul style="list-style-type: none"> — ендокринології (неоднозначні геніталії, затримка статевого дозрівання, первинна аменорея, псевдогермафродитизм, цукровий діабет) — дерматології (наприклад, вроджений бульозний епідермоліз) — ортопедії (відсутність або гіоплазія надколінка, спонділоепіфізальні дисплазії) — імунології (Т-клітинний імунодефіцит) — гематології (тромбоцитопенія з великими тромбоцитами, тіла Деле) — аудіології (сенсоневральна втрата слуху) 	Якщо призначено	Якщо необхідно

ALP — лужна фосфатаза; ПТГ — паратгормон; ІНК — інгібітор кальциневрину; ЦсА — циклоспорин А; АТ — артеріальний тиск; ММФ — мікофенолату мофетил; ^a — антропометричні дані слід порівняти з оновленими національними або міжнародними (огляд ВООЗ [20]) стандартами; ^b — рШКФ (мл/хв/1,73 м²) = $k \times \text{висота (см)}/\text{плазмовий креатинін (мг/дл)}$; де k — константа = 0,413. У пацієнтів з недоїданням або ожирінням слід застосовувати рівняння на основі цистатину [21]; ^c — за даними Gellerman et al. [22].

Table 2. Initial workup and follow-up for a child with steroid-resistant nephrotic syndrome (IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome)

Investigations	Initial workup	Follow-up monitoring
1	2	3
Clinical evaluation		
Patient history — Including results of dipstick assessments at home, physical activity, fever episodes, pain, abdominal discomfort, swelling, fatigue, school attendance, adherence to medication, menstrual cycle in female adolescents	✓	Every 3 months
— Search for risk factors for secondary causes (sickle cell disease, HIV, SLE, HepB, malaria, parvovirus B19)	✓	As appropriate
— Check for tuberculosis in endemic areas before starting immunosuppressant drugs	✓	As appropriate
Physical examination — Assessing fluid status including signs of edema (e.g., ascites, pericardial & pleural effusions), tetany, lymphadenopathy	✓	Every 3 months
— Drug toxicity (e.g., eyes, skin)		Every 3 months
— Skeletal status	✓	Every 3 months
— Extrarenal features, e.g., dysmorphic features or ambiguous genitalia	✓	As appropriate
Full neurological examination & standardized assessment of cognitive status	✓	Every 12 months or as appropriate
Pubertal status: Tanner stage, testicular volume in boys (in patients aged > 10 years)	✓	Every 12 months
Vital parameters: blood pressure	✓	Every 3 months; yearly 24 h ambulatory BP monitoring in patients with hypertension, if feasible
Anthropometry ^a : — Growth chart: height/length, weight — Head circumference < 2 years — Calculation of BMI and annual height velocity	✓	Every 3 months (monthly in infants)
Vaccination status — Check and complete, especially for encapsulated bacteria — pneumococcal, meningococcal, hemophilus influenza, and varicella-zoster if available	✓	Every 12 month or as appropriate
Family history — Renal and extrarenal manifestations — Consanguinity	✓	Every 12 month or as appropriate
Biochemistry		
Urine Spot urine (first morning void) or 24 h urine: protein/creatinine	✓ Essential	Every 3 months (more frequently until remission)

Continuation of the Table 2

1	2	3
Urinalysis including hematuria	✓	Every 6–12 months
Spot urine: calcium/creatinine ratio, low molecular weight proteinuria (e.g., α 1-microglobulin/creatinine ratio)	Condi- tional	
<i>Blood</i> Complete blood count (CBC) Creatinine, BUN, or urea Electrolytes (including ionized calcium, potassium*, and albumin corrected albumin if available) Serum albumin, total protein Blood gas analysis (HCO_3)	✓ Essential	Every 3 months (more frequently until remission and in CKD stage 4–5) Every day or every other day when using high dose diuretics
C-reactive protein	✓	As required (clinical decision)
Estimated GFR ^b	✓	Every 3 months (more frequently in CKD stage 4)
ALP, PTH, 25(OH) vitamin D	✓	Every 12 months (more frequently in patients with CKD stages 3–5)
Lipid profile (LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides)	✓	Every 12 months or as appropriate
Baseline coagulation tests (prothrombine time (INR), aPTT, fibrinogen, ATIII), detailed thrombophilic screening in patients with reported previous thrombotic events, central venous lines, persistent nephrotic range proteinuria, and/or increased familial history for thrombotic events	✓	At diagnosis and then as appropriate, e.g., in case of relapses
Thyroid function (T3, FT4, TSH)	✓	Every 12 months or as appropriate especially in patients with prolonged proteinuria
Immunoglobulin G	✓	In case of recurrent infections
Glucose/fasting glucose	✓	Every 6 months or as appropriate
HbA1c	✓	Every 12 months or as appropriate
C3, antinuclear antibodies ds-DNA, ENA, ANCA	✓ Condi- tional	As appropriate As appropriate
HBs-Ag, anti-HCV-IgG, syphilis, and HIV tests	✓	Before prednisolone and as appropriate
Vaccination status including blood titer tests	✓	Yearly or as appropriate
Genetics		
Next-generation sequencing (NGS)/Whole Exome Sequencing (WES)	✓	Extended genetic screening for patients with SRNS depending on new findings (Table 3); whole exome sequencing if indicated. Before transplantation, if not previously performed
Drug-specific monitoring		
CsA and Tacrolimus: Drug trough levels	–	Weekly during titration period (for 4 weeks), thereafter every 3 months or as appropriate
MMF: mycophenolic acid kinetic (2 h) ^c	–	AUC after 4 weeks of treatment, thereafter every 6–12 months or as appropriate

End of the Table 2

1	2	3
Rituximab	–	CD19 B cell count: baseline, 1 month after the first dose (nadir), every 1–3 months until B cell recovery
Statins: creatinine kinase (CK)	–	If on statins, every 6 months
Prolonged glucocorticoid therapy	– Condi- tional	Ophthalmological examination for cataract and intraocular pressure. Bone mineral density by lumbar DEXA
Imaging		
Renal ultrasound: renal echogenicity and size of kidneys	✓	At presentation (mandatory prerenal biopsy)
Ultrasound of abdomen & pleural space (ascites, effusions, thrombosis)	✓	As appropriate
Cardiac ultrasound (left ventricular mass, effusions)	✓	Every 12 months in hypertensive patients or in case of severe edema
Chest X-ray	✓ Optional	If indicated
X-ray of the left wrist (bone age assessment in children aged >5 years, mineralization)	✓	Every 12 months or as appropriate
Histopathology		
Renal biopsy	✓	See text: at diagnosis, and subsequently if indicated: in case of unexplained drop in eGFR, unexplained increase in proteinuria, to rule out and/or to monitor CNI nephrotoxicity during prolonged (< 2 years) treatment
Dietary assessment		
Dietician review and advice by a dietician regarding salt, potassium, caloric and protein intake	✓	Every 3 months (more frequently in infants, malnourished patients, and patients with CKD stage 4–5)
Assessment for extrarenal involvement		
Depending on underlying disease and clinically evident extrarenal features: — <i>Brain MRI</i> (e.g., microcephaly, psychomotor delay, mental retardation, myoclonic epilepsy, tremor, ataxia, hypotonia) — <i>Interdisciplinary evaluation by Ophthalmology</i> (e.g., microcoria, cataract, glaucoma, optic atrophy, keratoconus, macular spots, lenticonus, nystagmus) — <i>Cardiology</i> (e.g., congenital heart defects) — <i>Endocrinology</i> (ambiguous genitalia, delayed puberty, primary amenorrhea, pseudohermaphroditism, diabetes mellitus) — <i>Dermatology</i> (e.g., epidermolysis bullosa) — <i>Orthopedics</i> (absent or hypoplastic patella, spondyloepiphyseal dysplasia) — <i>Immunology</i> (T cell immunodeficiency) — <i>Hematology</i> (thrombocytopenia with large platelets, Döhle bodies) — <i>Audiology</i> (sensorineural hearing loss)	✓ If indicated	If indicated

ALP — alkaline phosphatase; **PTH** — parathyroid hormone; **CNI** — calcineurin inhibitor; **CsA** — cyclosporine A; **BP** — blood pressure; **MMF** — mycophenolate mofetil; ^a — anthropometric data should be compared with updated national or international (WHO charts [20]) standards; ^b — eGFR (ml/min/1.73 m²) — $k \times \text{height (cm)}/\text{plasma creatinine (mg/dl)}$; where k is a constant = 0.413. In malnourished or obese patients cystatin-based equations should be used [21]; ^c — according to Gellerman et al. [22].

— Ми пропонуємо поради провести аналіз сечі рідним братам і сестрам пацієнтів з СРНС ще до того, як буде проведено генетичне тестування (ступінь С, помірна рекомендація).

Показання до генетичного тестування та біопсії нирок

— Ми рекомендуємо, якщо є можливість, проводити генетичне тестування в усіх дітей, у яких діагностовано первинний СРНС (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо віддавати перевагу генетичному тестуванню в сімейних випадках (сімейний анамнез протеїнурії/гематурії або хронічного захворювання нирок (ХЗН) невідомого походження), випадках із позанирковими ознаками й у тих, хто проходить підготовку до трансплантації нирок (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми рекомендуємо біопсію нирки всім дітям із діагнозом СРНС, за винятком відомих інфекцій або злоякісних захворювань, пов'язаних із вторинним захворюванням, або потенційно в пацієнтів із сімейними та/або синдромними випадками або генетичними причинами СРНС (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо генетичне тестування перед біопсією нирки дітям із СРНС, особливо в першочергових випадках (див. вище), за умови, що результати будуть доступними (протягом декількох тижнів) (ступінь D, слабка рекомендація). Ми не рекомендуємо проводити генетичне тестування пацієнтам із початковою стероїдною чутливістю, у яких згодом розвивається стероїдна резистентність під час хвороби (тобто вторинна стероїдна резистентність) (ступінь С, помірна рекомендація).

Генетичне тестування й консультування

— Ми рекомендуємо всебічний аналіз генетичної панелі (тобто панелі секвенування наступного покоління, яка включає всі відомі на даний час гени СРНС, що в даний час є найбільш затратно-ефективним підходом до генетичного тестування) (гени перераховані в табл. 3), якщо клінічний фенотип не підкаже конкретний стан, у такому випадку ми пропонуємо проводити аналіз лише одного гена (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо визначити патогенність ідентифікованих генетичних змін відповідно до настанов Американського коледжу медичної генетики. Аналіз сімейної сегрегації може бути проведений в окремих випадках (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми рекомендуємо генетичне консультування пацієнтів і їхніх сімей, щоб допомогти їм інтерпретувати як очікувані, так і непередбачені генетичні результати (ступінь В, помірна рекомендація).

Скринінг на інфекції

— Ми рекомендуємо обстежувати на субклінічний туберкульоз відповідно до настанов конкретних країн (наприклад, рентгенографія грудної клітки, туберкуліновий тест, аналіз квантиферону) при клінічній підозрі або у випадку проживання в ендемічних районах і/або подорожі з них (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо тестувати на гепатит В, С, сифіліс і ВІЛ: (i) для виключення вторинних причин НС і (ii) до імуносупресії, особливо ритуксимабом, враховуючи енде-

— We suggest offering urinalysis to siblings of SRNS patients even before genetic testing is done (grade C, moderate recommendation).

Indications for genetic testing and renal biopsy

— We recommend, if available, that genetic testing be performed in all children diagnosed with primary SRNS (grade B, moderate recommendation).

— We suggest giving priority to genetic testing in familial cases (family history of proteinuria/hematuria or CKD of unknown origin), cases with extra-renal features, and those undergoing preparation for renal transplantation (grade C, weak recommendation).

— We recommend a kidney biopsy in all children diagnosed with SRNS, except in known infection or malignancy-associated secondary disease or potentially in patients with familial and/or syndromic cases or genetic causes of SRNS (grade A, strong recommendation).

— We suggest genetic testing before a kidney biopsy in children with SRNS, especially in priority cases (see above), provided the results will be readily available (within few weeks) (grade D, weak recommendation). We do not recommend performing genetic testing in patients with initial steroid sensitivity who subsequently develop steroid resistance later in their disease course (i.e., secondary steroid resistance) (grade C, moderate recommendation).

Genetic testing and counseling

— We recommend comprehensive gene panel analysis (i.e., a next generation sequencing panel to include all currently known SRNS genes, which is currently the most cost-effective approach to genetic testing) (genes are listed in Table 3) unless the clinical phenotype is suggestive of a specific condition, in which case we suggest performing a single gene analysis instead (grade B, moderate recommendation).

— We suggest determining the pathogenicity of identified genetic variants according to the guidelines of the American College of Medical Genetics. Family segregation analysis may be performed in selected cases (grade B, moderate recommendation).

— We recommend genetic counseling for patients and their families to help them interpret both anticipated and unanticipated genetic findings (grade B, moderate recommendation).

Screening for infections

— We recommend evaluation for subclinical tuberculosis according to country-specific guidelines (i.e., chest radiography, tuberculin test, quantiferon assay), if clinically suspected, or in case of residence in or travel from endemic areas (grade C, moderate recommendation).

— We suggest testing for hepatitis B, C, syphilis, and HIV: (i) to rule out secondary causes of NS and (ii) before immunosuppression, especially rituximab, given

мічність цих інфекцій у різних країнах (ступінь С, слабка рекомендація).

the endemicity of these infections in various countries (grade C, weak recommendation).

Лікування

Неімуносупресивне лікування першого ряду в дітей із СРНС

— Ми рекомендуємо починати з іРААС, а саме: інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторів ангіотензинових рецепторів (БРА) після встановлення діагнозу СРНС (рис. 2) (ступінь В, помірна рекомендація). Ми пропонуємо кількісно визначити зміну першої ранкової протеїнурії після початку терапії іРААС (ступінь D, слабка рекомендація).

Treatment

First-line non-immunosuppressive treatment in children with SRNS

— We recommend starting RAASi with either angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARBs) once the diagnosis of SRNS is made (Fig. 2) (grade B, moderate recommendation). We suggest quantifying the change in first-morning proteinuria after starting RAASi therapy (grade D, weak recommendation).

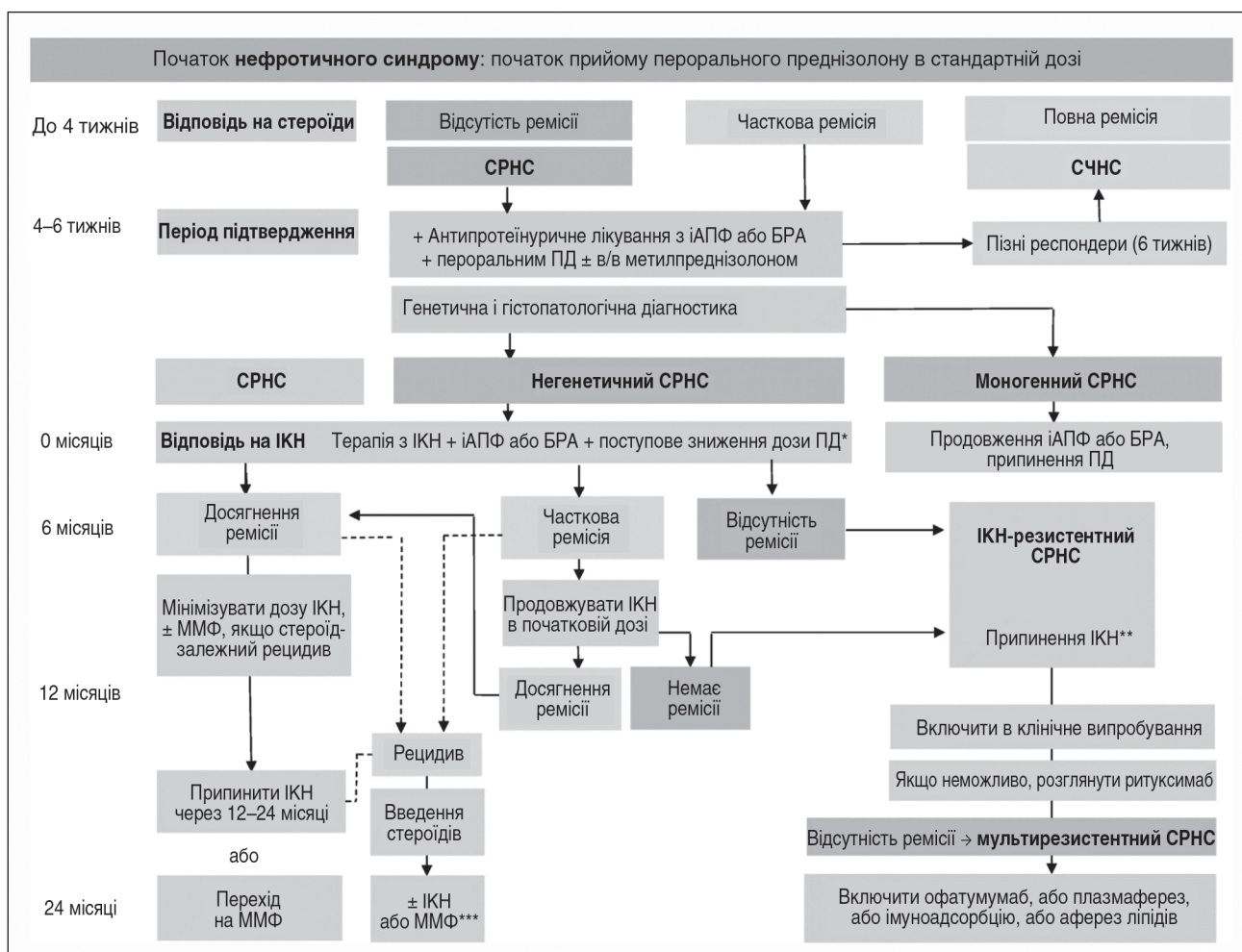


Рисунок 2. Алгоритм ведення дітей із нефротичним синдромом. Пацієнти класифікуються згідно з відповіддю на 4-тижневне лікування пероральним преднізолоном (ПН). Пацієнти, які не мають повної ремісії, продовжують спостерігатися в «періоді підтвердження», в якому визначається відповідь на подальший пероральний преднізолон у поєднанні з пульсами метилпреднізолону та з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторами ангіотензинових рецепторів (БРА). Ініціюється генетична та гістопатологічна оцінка. Пацієнти з негенетичним СРНС повинні бути кандидатами для подальшої імуносупресії, тоді як пацієнти з моногенетичними формами не є такими (детальніші відомості наведені в тексті). У країнах із низьким рівнем ресурсів, де генетична та/або гістопатологічна оцінка недоступна, може бути розпочате негайне імуносупресивне лікування ІКН. Якщо ІКН недоступний, можна розпочати внутрішньовенне або пероральне застосування циклофосфаміду. * = Ми пропонуємо зменшувати дозу ПН після початку ІКН так: 40 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 30 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 20 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 10 мг/м²/добу протягом 8 тижнів і припинення після цього; ** = ІКН може бути продовжений у разі часткової ремісії; * = у випадках неповної відповіді протягом 4 тижнів, частих рецидивів або побічних ефектів ліків ми рекомендуємо дотримуватися протоколу лікування рефрактерного СРНС; СРНС — стероїдрезистентний нефротичний синдром; іАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатор ангіотензинових рецепторів; ПН — преднізолон; в/в — внутрішньовенно; ІКН — інгібітор кальциневрину; ММФ — мофетилу мікофенолат (Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом)**

— Ми пропонуємо орієнтуватись на максимально допустимі дози, які наведені в табл. S8, що добре переносяться (ступінь С, слабка рекомендація).

— ІАПФ або БРА слід застосовувати з обережністю в пацієнтів із ХЗН 4-ї стадії, їх не слід починати приймати або треба припиняти їх прийом у разі внутрішньосудинного зниження об'єму циркулюючої крові, гострого ураження нирок (ГУН), гіперкаліємії або частого блювання/діареї (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо використовувати іРААС із неренальним метаболізмом (тобто раміпріл і БРА), оскільки вони не накопичуються при нирковій недостатності (ступінь D, слабка рекомендація).

— We suggest aiming for the maximum approved dosages given in Table S8 as tolerated (grade C, weak recommendation).

— ACEi or ARBs should be used with caution in patients with CKD stage 4, and they should not be started or should be stopped in case of intravascular volume depletion, acute kidney injury (AKI), hyperkalemia, or frequent vomiting/diarrhea (grade A, strong recommendation).

— We suggest using RAASi with non-renal metabolism (i.e., ramipril and ARBs) since they do not accumulate in renal failure (grade D, weak recommendation).

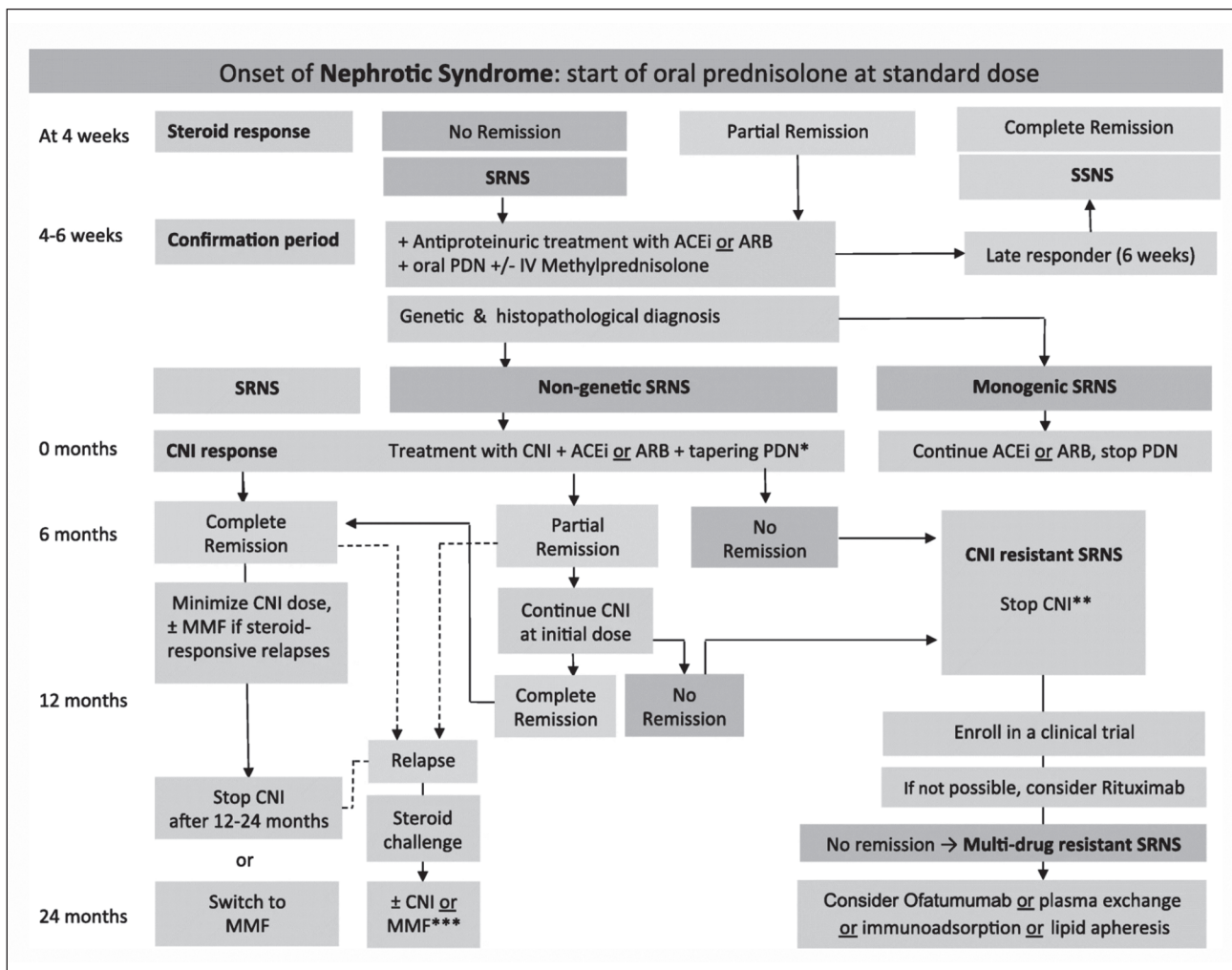


Figure 2. Algorithm for the management of children with nephrotic syndrome. Patients are characterized according to response to a 4-week treatment with oral prednisolone (PDN). Patients showing no complete remission enter the confirmation period in which responses to further oral prednisolone (PDN) with or without methylprednisolone (MPDN) pulses in conjunction with either angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin-receptor blockers (ARBs) are ascertained and genetic and histopathological evaluation is initiated. Patients with non-genetic SRNS should be candidates for further immunosuppression, whereas those with monogenetic forms are not (further details are given in the text). In the setting of low resource countries where genetic and/or histopathology assessment is not available, immediate immunosuppressive treatment with CNI may be started. If CNI are not available intravenous or oral cyclophosphamide may be started. * = We suggest tapering PDN after CNI initiation as follows: 40 mg/m² QOD for 4 weeks, 30 mg/m² QOD for 4 weeks, 20 mg/m² QOD for 4 weeks, 10 mg/m² QOD for 8 weeks, and discontinuing thereafter; ** = CNI may be continued in case of partial remission; *** = in cases of no complete response within 4 weeks, frequent relapses or side effects of medications, we recommend following the refractory SRNS protocol; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; PDN, prednisolone; IV, intravenous; CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolate mofetil (IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome (<https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04519-1/figures/2>))

— У підлітків жіночої статі слід забезпечити контрацепцію, щоб уникнути тератогенних ефектів іРААС (ступінь X, сильна рекомендація).

— In female adolescents, contraception should be ensured in order to avoid the teratogenic effects of RAASi (grade X, strong recommendation).

Імуносупресивне лікування першого ряду в дітей із СРНС

First-line immunosuppressive treatment in children with SRNS

— Ми рекомендуємо, щоб інгібітор кальциневрину (ІКН) (циклоспорин або такролімус) був першою лінією імуносупресивної терапії в дітей з СРНС і стартував після підтвердження діагнозу (рис. 2) (ступінь B, помірна рекомендація).

— We recommend that CNI (cyclosporine or tacrolimus) should be the first-line immunosuppressive therapy in children with SRNS and started once the diagnosis is confirmed (Fig. 2) (grade B, moderate recommendation).

— Ми пропонуємо зменшити дози преднізолону після встановлення діагнозу СРНС і припинити терапію преднізолоном через 6 місяців (ступінь D, слабка рекомендація).

— We suggest tapering PDN treatment once diagnosis of SRNS is established and discontinuing PDN therapy after 6 months (grade D, weak recommendation).

Таблиця 3. Гени, які слід включити до секвенування наступного покоління (від [8]) у дитини із СРНС (Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом)

Ген	Спадковість	Номер присудження	Захворювання
1	2	3	4
ACTN4*	AD	NM_004924	Сімейні та спорадичні СРНС (зазвичай дорослі)
ADCK4*	AR	NM_024876	СРНС
ALG1	AR	NM_019109	Вроджений розлад глікозилювання
ANKFY1	AR	NM_001330063.2	Дитячий СРНС
ANLN	AD	NM_018685	ФСГС (переважно для дорослих)
ARHGAP24	AD	NM_001025616	ФСГС
ARHGDI1	AR	NM_001185078	ВНС
AVIL	AR	NM_006576.3	СРНС
CD151	AR	NM_004357	НС, претибіальні бульозні ураження шкіри, нейросенсорна глухота, двосторонній слізний проточний стеноз, дистрофія нігтів та незначна таласемія
CD2AP	AD/AR	NM_012120	ФСГС/СРНС
CFH	AR	NM_000186	МППГ типу II + НС
CLCN5	XR	NM_001127898.4	Хвороба Дента ± ФСГС ± гіперкалькурія та нефролітіаз
COL4A3*	AR	NM_000091	Хвороба Альпорта/ФСГС
COL4A4	AR	NM_000092	Хвороба Альпорта/ФСГС
COL4A5*	XR	NM_000495	Хвороба Альпорта/ФСГС
COQ2	AR	NM_015697	Мітохондріальна хвороба/ізолювана нефропатія
COQ6	AR	NM_182476	НС ± сенсоневральна глухота; ДМС
CRB2*	AR	NM_173689	СРНС
CUBN	AR	NM_001081	Персистуюча протеїнурія нефротичного діапазону ± при епілепсії
DGKE*	AR	NM_003647	Гемолітико-уремічний синдром, СРНС
DLC1	AR	NM_182643.3	Дитинство та дорослі СЧНС та СРНС
E2F3	AD	NM_001949	ФСГС + розумова відсталість (делеція всього гена)
EMP2	AR	NM_001424	СРНС та СЧНС на початку дитинства
FAT1	AR	NM_005245.4	Поєднання СРНС, тубулярної екстазії, гематурії та факультативно
FN1	AD?	NM_212482.3	Фібронектинова гломерулопатія
GAPVD1	AR	NM_001282680.3	Ранній початок НС

1	2	3	4
INF2	AD	NM_022489	Сімейні та спорадичні СРНС, ФСГС-асоційовані невропатії Шарко — Марі — Зуба
ITGA3	AR	NM_002204	Вроджена інтерстиціальна хвороба легенів, нефротичний синдром та легкий бульозний епідермоліз
ITGB4	AR	NM_000213	Епідермоліз бульозної та пілоричної атрезії + ФСГС
ITSN1	AR	NM_003024.3	ВНС/СРНС/СЧНС (з MCD/ФСГС на біопсії)
ITSN2	AR	NM_019595.4	СЧНС/СЗНС (з MCD/МПГН на біопсії)
KANK1	AR	NM_015158	СЧНС
KANK2	AR	NM_015493	СЧНС/СЗНС ± гематурія
KANK4	AR	NM_181712	СРНС + гематурія
KIRREL1	AR	NM_018240.7	СРНС
LAGE3	AR	NM_006014.4	НС з первинною мікроцефалією
LAMA5	AR	NM_005560.6	Дитячий НС
LAMB2*	AR	NM_002292	Синдром Пірсона
LCAT	AR	NM_000229.2	Хвороба Норма
LMNA	AD	NM_170707	Сімейна часткова ліподистрофія + ФСГС
LMX1B*	AD	NM_002316	Синдром нігтів-надголінка; також ФСГС без наднирничкової участі
MAFB	AD	NM_005461.5	ФСГС з синдромом ретракції Дуена
MAGI2	AR	NM_012301.4	НС ± неврологічні порушення
MMACHC	AR	NM_015506.3	Дефіцит кобаламіну С, ТМА та нефротичний синдром
MYO1E*	AR	NM_004998	Сімейний СРНС
NEU1	AR	NM_000434.4	Нефросіалідоз (сіалідоз II типу + дитячий НС)
NPHP4	AR	NM_015102.5	Нефронофтиз із ФСГС та протеїнуриєю нефротичного діапазону
NPHS1*	AR	NM_004646	ВНС/СРНС
NPHS2*	AR	NM_014625	ВНС, СРНС
NUP85	AR	NM_024844.5	СРНС
NUP93*	AR	NM_014669	Дитячі СРНС
NUP107*	AR	NM_020401	Дитячі СРНС
NUP160	AR	NM_015231.2	СРНС
NUP205	AR	NM_015135	Дитячі СРНС
NXF5	XR	NM_032946	ФСГС з спільносегрегуючим розладом серцевого блоку
OCRL*	XR	NM_000276	Хвороба Дента-2, синдром Лоу, ± ФСГС, протеїнурія ± нефротичного діапазону
OSGEP	AR	NM_017807.4	НС з первинною мікроцефалією
PAX2	AD	NM_003987	ФСГС у дорослому віці без надниркових проявів
PDSS2	AR	NM_020381	Синдром Лей
PLCe1	AR	NM_016341	ВНС/СРНС
PMM2	AR	NM_000303	Вроджений розлад глікозилювання
PODXL*	AD	NM_005397	ФСГС
PTPRO	AR	NM_030667	НС
SCARB2	AR	NM_005506	Дія-синдром міоклонусової ниркової недостатності ± зниження слуху
SGPL1	AR	NM_003901.4	Первинна надниркова недостатність та СРНС

Закінчення табл. 3

1	2	3	4
SMARCAL1	AR	NM_014140	Імунокісткова дисплазія Шимке
SYNPO	AD	NM_007286	Спорадичний ФСГС (промоторні мутації)
TBC1D8B	XR	NM_017752.3	СРНС на ранньому етапі з ФСГС
TNS2	AR	NM_170754.3	СЧНС/СЗНС (з MCD/ФСГС/ДМС на біопсії)
TP53RK	AR	NM_033550.4	НС з первинною мікроцефалією
TPRKB	AR	NM_001330389.1	НС з первинною мікроцефалією
TRPC6*	AD	NM_004621	Родинні та спорадичні СРНС (переважно дорослі)
TTC21B	AR	NM_024753	ФСГС з тубулоінтерстиціальним ураженням
WDR73	AR	NM_032856	Синдром Galloway-Mowat (мікроцефалія та СРНС)
WT1*	AD	NM_024426	Спорадичні СРНС (діти: можуть бути пов'язані з порушеннями геніталій); синдром Denys-Drash і Frasier
XPO5	AR	NM_020750	Дитячі СРНС
ZMPSTE24	AR	NM_005857	Мандибулоакральна дисплазія при ФСГС
MYH9	AD/доц.	NM_002473	Захворювання, пов'язане з MYH9; синдроми Epstein і Fechtner
APOL1*	Алелі ризику G1, G2	NM_003661	Підвищена сприйнятливості до ФСГС та ТХНН в афроамериканців, латиноамериканців та осіб африканського походження

AD — автономно-домінантний; **AR** — автономно-рецесивний; **ВНС** — вроджений нефротичний синдром; **ДМС** — дифузний мезангіальний склероз; **ТХНН** — термінальна стадія хронічної ниркової недостатності; **ФСГС** — фокально-сегментарний гломерулосклероз; **МПГН** — мембранопроліферативний гломерулонефрит; **НС** — нефротичний синдром; **СЗНС** — стероїдзалежний нефротичний синдром; **СРНС** — стероїдрезистентний нефротичний синдром; **СЧНС** — стероїдчутливий нефротичний синдром; * — гени з імовірною або відомою мутацією або алелі ризику в цій групі.

Table 3. Genes to be included in Next Generation Sequencing (from [8]) in a child with SRNS (IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome)

Gene	Inheritance	Accession no.	Disease
1	2	3	4
ACTN4*	AD	NM_004924	Familial and sporadic SRNS (usually adult)
ADCK4*	AR	NM_024876	SRNS
ALG1	AR	NM_019109	Congenital disorder of glycosylation
ANKFY1	AR	NM_001330063.2	Pediatric SRNS
ANLN	AD	NM_018685	FSGS (mainly adult)
ARHGAP24	AD	NM_001025616	FSGS
ARHGDIA	AR	NM_001185078	CNS
AVIL	AR	NM_006576.3	SRNS
CD151	AR	NM_004357	NS, pretibial bullous skin lesions, neurosensory deafness, bilateral lacrimal duct stenosis, nail dystrophy, and thalassemia minor
CD2AP	AD/AR	NM_012120	FSGS/SRNS
CFH	AR	NM_000186	MPGN type II + NS
CLCN5	XR	NM_001127898.4	Dent's disease ± FSGS ± hypercalcuria and nephrolithiasis
COL4A3*	AR	NM_000091	Alport's disease/FSGS
COL4A4	AR	NM_000092	Alport's disease/FSGS

1	2	3	4
COL4A5*	XR	NM_000495	Alport's disease/FSGS
COQ2	AR	NM_015697	Mitochondrial disease/isolated nephropathy
COQ6	AR	NM_182476	NS ± sensorineural deafness; DMS
CRB2*	AR	NM_173689	SRNS
CUBN	AR	NM_001081	Intermittent nephrotic range proteinuria ± with epilepsy
DGKE*	AR	NM_003647	Hemolytic-uremic syndrome, SRNS
DLC1	AR	NM_182643.3	Childhood and adult SSNS and SRNS
E2F3	AD	NM_001949	FSGS + mental retardation (whole gene deletion)
EMP2	AR	NM_001424	Childhood-onset SRNS and SSNS
FAT1	AR	NM_005245.4	Combination of SRNS, tubular ectasia, hematuria, and facultative
FN1	AD?	NM_212482.3	Fibronectin glomerulopathy
GAPVD1	AR	NM_001282680.3	Early-onset NS
INF2	AD	NM_022489	Familial and sporadic SRNS, FSGS-associated Charcot-Marie-Tooth neuropathy
ITGA3	AR	NM_002204	Congenital interstitial lung disease, nephrotic syndrome, and mild epidermolysis bullosa
ITGB4	AR	NM_000213	Epidermolysis bullosa and pyloric atresia + FSGS
ITSN1	AR	NM_003024.3	CNS/SRNS/SSNS (with MCD/FSGS on biopsy)
ITSN2	AR	NM_019595.4	SSNS/SDNS (with MCD/MPGN on biopsy)
KANK1	AR	NM_015158	SSNS
KANK2	AR	NM_015493	SSNS/SDNS ± hematuria
KANK4	AR	NM_181712	SRNS + hematuria
KIRREL1	AR	NM_018240.7	SRNS
LAGE3	AR	NM_006014.4	NS with primary microcephaly
LAMA5	AR	NM_005560.6	Childhood NS
LAMB2*	AR	NM_002292	Pierson syndrome
LCAT	AR	NM_000229.2	Norum disease
LMNA	AD	NM_170707	Familial partial lipodystrophy + FSGS
LMX1B*	AD	NM_002316	Nail patella syndrome; also FSGS without extrarenal involvement
MAFB	AD	NM_005461.5	FSGS with Duane retraction syndrome
MAGI2	AR	NM_012301.4	NS ± neurological impairment
MMACHC	AR	NM_015506.3	Cobalamin C deficiency, TMA, and nephrotic syndrome
MYO1E*	AR	NM_004998	Familial SRNS
NEU1	AR	NM_000434.4	Nephrosialidosis (sialidosis type II + childhood NS)
NPHP4	AR	NM_015102.5	Nephronophthisis with FSGS and nephrotic range proteinuria
NPHS1*	AR	NM_004646	CNS/SRNS
NPHS2*	AR	NM_014625	CNS, SRNS
NUP85	AR	NM_024844.5	SRNS
NUP93*	AR	NM_014669	Childhood SRNS
NUP107*	AR	NM_020401	Childhood SRNS
NUP160	AR	NM_015231.2	SRNS

End of the Table 3

1	2	3	4
NUP205	AR	NM_015135	Childhood SRNS
NXF5	XR	NM_032946	FSGS with co-segregating heart block disorder
OCRL*	XR	NM_000276	Dent's disease-2, Lowe syndrome, ± FSGS, ± nephrotic range proteinuria
OSGEP	AR	NM_017807.4	NS with primary microcephaly
PAX2	AD	NM_003987	Adult-onset FSGS without extrarenal manifestations
PDSS2	AR	NM_020381	Leigh syndrome
PLCe1	AR	NM_016341	CNS/SRNS
PMM2	AR	NM_000303	Congenital disorder of glycosylation
PODXL*	AD	NM_005397	FSGS
PTPRO	AR	NM_030667	NS
SCARB2	AR	NM_005506	Action myoclonus renal failure syndrome ± hearing loss
SGPL1	AR	NM_003901.4	Primary adrenal insufficiency and SRNS
SMARCAL1	AR	NM_014140	Schimke immuno-osseous dysplasia
SYNPO	AD	NM_007286	Sporadic FSGS (promoter mutations)
TBC1D8B	XR	NM_017752.3	Early-onset SRNS with FSGS
TNS2	AR	NM_170754.3	SSNS/SDNS (with MCD/FSGS/DMS on biopsy)
TP53RK	AR	NM_033550.4	NS with primary microcephaly
TPRKB	AR	NM_001330389.1	NS with primary microcephaly
TRPC6*	AD	NM_004621	Familial and sporadic SRNS (mainly adult)
TTC21B	AR	NM_024753	FSGS with tubulointerstitial involvement
WDR73	AR	NM_032856	Galloway-Mowat syndrome (microcephaly and SRNS)
WT1*	AD	NM_024426	Sporadic SRNS (children: may be associated with abnormal genitalia); Denys-Drash and Frasier syndrome
XPO5	AR	NM_020750	Childhood SRNS
ZMPSTE24	AR	NM_005857	Mandibuloacral dysplasia with FSGS
MYH9	AD/assoc.	NM_002473	MYH9-related disease; Epstein and Fechtner syndromes
APOL1*	G1, G2 risk alleles	NM_003661	Increased susceptibility to FSGS and ESRD in African Americans, Hispanic Americans and in individuals of African descent

AD — autosomal dominant; AR — autosomal recessive; CNS — congenital nephrotic syndrome; DMS — diffuse mesangial sclerosis; ESRD — end-stage renal disease; FSGS — focal segmental glomerulosclerosis; MPGN — membranoproliferative glomerulonephritis; NS — nephrotic syndrome; SDNS — steroid-dependent nephrotic syndrome; SRNS — steroid resistant nephrotic syndrome; SSNS — steroid sensitive nephrotic syndrome; * — Genes with a likely or known mutation, or a risk allele, in this cohort.

— Ми рекомендуємо відмінити або відкласти лікування ІКН у пацієнтів із рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², ГУН і/або неконтрольованою гіпертензією (ступінь X, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо відмовитись від ІКН і припинити лікування преднізолоном у пацієнтів, які мають підтверджену моногенну форму СРНС (ступінь B, помірна рекомендація).

— Коли ІКН недоступні за ціною або наявністю, ми пропонуємо використовувати циклофосфамід (ЦФ) [вну-

— We recommend withholding or delaying CNI treatment in patients with an eGFR < 30 ml/min/1.73 m², AKI, and/or uncontrolled hypertension (grade X, strong recommendation).

— We recommend withholding CNI and stopping PDN treatment in patients with evidence for a monogenic form of SRNS (grade B, moderate recommendation).

— When CNIs are not available or unaffordable, we suggest using cyclophosphamide (CPH) [intravenous or

трішньовенно або перорально] з високими дозами стероїдів або без них (ступінь D, слабка рекомендація).

— Ми рекомендуємо ознайомити пацієнтів і сім'ї з можливими побічними ефектами імуносупресивних препаратів, як це наведено в табл. 4 (ступінь X, сильна рекомендація).

po] with or without high-dose steroids (grade D, weak recommendation).

— We recommend making patients and families aware of potential side effects of immunosuppressive medication as given in Table 4 (grade X, strong recommendation).

Таблиця 4. Загальні пов'язані з медикаментозними ускладненнями та побічні ефекти, які слід оцінити для моніторингу пацієнтів (Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом)

Тип препарату	Поширені побічні ефекти, пов'язані з ліками	Профілактика
Усі	Рецидивуючі інфекції (бактеріальні, вірусні, грибові)	Адекватне, але мінімальне дозування імунодепресивних препаратів Вакцинація (якщо можливо)
Глюкокортикоїди	Синдром Кушинга Гіпертензія Порушення толерантності до глюкози Затримка росту Зниження мінеральної щільності кісток Катаракта, глаукома Поведінкові проблеми	Обережне застосування глюкокортикоїдів Скорочення тривалості лікування Застосування стероїдзберігаючих засобів
ІКН	Гіпертензія Нефротоксичність Нейротоксичність (тремор) Судоми ніг Гіпомагніємія Взаємодія з іншими препаратами	Адекватне, але мінімальне дозування імуносупресивних препаратів, адаптоване моніторингом лікарських засобів. Зменшення дози у разі значних побічних ефектів
Специфічні для такролімусу	Порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет	
Циклоспорин-А-специфічні	Гіпертрихоз Гіперплазія ясен	
ММФ	Гематологія: — Лейкопенія/нейтропенія — Панцитопенія Шлунково-кишкова непереносимість (нудота, блювання, біль у животі, діарея) Втрата ваги	Адекватне, але мінімальне дозування імуносупресивних препаратів, адаптоване моніторингом лікарських засобів
	Дерматологічні проблеми: — Бородавки — Новоутворення шкіри Неврологічні: — Головні болі — Парестезії — судоми ніг	Додатковий захист від сонця та УФ
Ритуксимаб	— Геп. В та фульмінантні гепатити Специфічні інфекції	— <i>Pneumocystis jirovecii</i> пневмонія
	Профілактика ко-тримоксазолом Гіпогаммаглобулінемія: — Лейкопенія/нейтропенія — Панцитопенія	Щеплення від гепатиту В
	Гострі інфузійні реакції: — Ангіоневротичний набряк — Бронхоспазм — Кропив'янка Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), індукована JC-вірусом	Премедикація

Table 4. Common medication-related complications and side effects to be assessed for patient monitoring (IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome)

Type of drug	Common medication-related side effect	Prevention
All	Recurrent infections (bacterial, viral, fungal)	Adequate but minimal dosing of immunosuppressive medication Vaccination (if feasible)
Glucocorticoids	Cushing syndrome Hypertension Glucose intolerance Growth retardation Reduced bone mineral density Cataracts, glaucoma Behavioral problems	Careful use of glucocorticoids No prolonged treatment Use of steroid-sparing agents
CNI	Hypertension Nephrotoxicity Neurotoxicity (tremor) Leg cramps Hypomagnesemia Interaction with other drugs	Adequate but minimal dosing of immunosuppressive medication, adapted by drug monitoring. Dose reduction in case of significant side effects
Tacrolimus-specific	Glucose intolerance and diabetes mellitus	
Cyclosporine A-specific	Hypertrichosis Gingival hyperplasia	
MMF	Hematology: — Leukopenia/neutropenia — Pancytopenia Gastrointestinal intolerance (nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea) Weight loss	Adequate but minimal dosing of immunosuppressive medication, adapted by drug monitoring
	Dermatological problems: — Verrucae — Neoplasm of the skin Neurological: — Headaches — Paraesthesia — Leg cramps	Additional sun/UV protection
Rituximab	— Hep. B and fulminant hepatitis Specific Infections	— <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia
	Prophylaxis with cotrimoxazole Hypogammaglobulinemia: — Leukopenia/neutropenia — Pancytopenia	Hepatitis B vaccination
	Acute infusion reactions: — Angioedema — Bronchospasm — Urticaria Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), induced by JC-Virus	Premedication

Призначення ІКН, моніторинг і взаємодії

— Ми пропонуємо початкову дозу циклоспорину (ЦсА) 3–5 мг/кг/добу (максимум з 250 мг/добу), що приймається перорально двічі на день (ступінь В, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо титрувати дозу ЦсА принаймні щоденними інтервалами, орієнтуючись на найнижчий рівень цільної крові ЦсА між 80 і 120 нг/мл, на основі сертифікованих тестів проти тандемної мас-спектрометрії (ступінь В, слабка рекомендація).

CNI schedule, monitoring, and co-interventions

— We suggest a starting CsA dose of 3–5 mg/kg/day (max starting 250 mg/day) given orally twice daily (grade B, weak recommendation).

— We suggest titrating the CsA dosage in at least daily intervals aiming for CsA whole blood trough levels between 80 and 120 ng/ml based on assays validated against tandem mass spectrometry (grade B, weak recommendation).

— Ми пропонуємо початкову дозу такролімусу (ТАК) 0,1–0,2 мг/кг/добу (максимум від 5 мг/добу), що дається перорально двічі на день (ступінь В, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо титрувати дозу ТАК, орієнтуючись на найнижчі рівні від 4 до 8 нг/мл. Ми також пропонуємо інтервали титрування принаймні раз на 3 дні (ступінь В, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо моніторинг рівнів ЦсА/ТАК принаймні щотижня до досягнення цільових рівнів, а потім кожні 1–3 місяці разом із креатиніном у сироватці крові як параметром безпечності (ступінь D, слабка рекомендація) (табл. 2).

— Ми рекомендуємо зменшити дозу ІКН або його відміну, якщо рШКФ зменшиться нижче за 30 мл/хв/1,73 м² (клас X, сильна рекомендація).

Тривалість лікування ІКН

— Ми пропонуємо мінімальний термін лікування до 6 місяців, щоб визначити відповідь на ІКН (ступінь В, слабка рекомендація). Ми рекомендуємо припинити ІКН, якщо часткова ремісія не буде досягнута через 6 місяців (ступінь В, помірна рекомендація). Якщо досягається повна ремісія, дозування ІКН слід зменшити до найнижчої дози, необхідної для підтримки ремісії. Ми також пропонуємо розглянути можливість припинення ІКН через 12–24 місяці в цих пацієнтів, щоб зменшити ризик нефротоксичності (ступінь С, слабка рекомендація). У цих пацієнтів перехід на мофетилу мікофенолат (ММФ) може розглядатися як мінімізація нефротоксичності й підтримка ремісії (див. *infra*). Якщо після припинення ІКН виникають рецидиви, ми пропонуємо знов призначити ІКН для випробування разом із 4-тижневим пероральним преднізолоном. Альтернативно може бути розглянута терапія ММФ (ступінь С, слабка рекомендація).

— Якщо досягається часткова ремісія, ми пропонуємо продовжувати ІКН у тій самій дозі мінімум 12 місяців (ступінь С, слабка рекомендація).

Мофетилу мікофенолат

— Якщо імуносупресія розглядається в дитини із СРНС і рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², ми пропонуємо використовувати ММФ, а не ІКН, через ризик виникнення ІКН-нефротоксичності (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо розглянути можливість застосування ММФ для підтримки ремісії у дітей із СРНС у стадії ремісії після ІКН, якщо в них розвинувся рецидив зі збереженням чутливості до стероїдів (ступінь С, слабка рекомендація).

— У пацієнтів із СРНС, які досягли повної ремісії при терапії ІКН протягом принаймні 12 місяців, ми пропонуємо розглянути перехід на ММФ як альтернативний імуносупресивний засіб, щоб не продовжувати ІКН (ступінь С, слабка рекомендація).

Повторна біопсія нирок

— Якщо під час спостереження виявляється незрозуміле падіння рШКФ або збільшення протеїнурії, ми пропонуємо розглянути повторну біопсію нирки для оцінки нефротоксичності ІКН (ступінь С, слабка рекомендація).

— We suggest a TAC starting dose of 0.1–0.2 mg/kg/day (max starting 5 mg/day) given orally twice daily (grade B, weak recommendation).

— We suggest titrating the TAC dose aiming for trough levels between 4 and 8 ng/ml. We also suggest titration intervals of at least 3 days (grade B, weak recommendation).

— We suggest monitoring CsA/TAC trough levels at least weekly until target levels are reached, and then every 1–3 months together with serum creatinine as a safety parameter (grade D, weak recommendation) (Table 2).

— We recommend reducing CNI dosage or its withdrawal if eGFR decreases below 30 ml/min/1.73 m² (grade X, strong recommendation).

Duration of CNI treatment

— We suggest a minimum treatment period of 6 months to determine the response to CNIs (grade B, weak recommendation). We recommend that CNIs should be stopped if partial remission is not achieved at 6 months (grade B, moderate recommendation). If complete remission is achieved, CNI dosages should be reduced to the lowest dosage required to maintain remission. We also suggest considering discontinuation of CNIs after 12–24 months in these patients to reduce the risk of nephrotoxicity (grade C, weak recommendation). In these patients, switching to MMF can be considered to minimize nephrotoxicity and maintain remission (*vide infra*). If relapses occur after CNI discontinuation, we suggest restarting patients on CNIs for a trial together with 4 weeks of high-dose oral PDN. Alternately MMF or may be considered (grade C, weak recommendation).

— If partial remission is achieved, we suggest continuing CNI at the same dosage for a minimum of 12 months (grade C, weak recommendation).

Mycophenolate mofetil

— If immunosuppression is considered in a child with SRNS and an eGFR < 30 ml/min/1.73 m², we suggest that MMF rather than CNIs be used due to the risk for nephrotoxicity with CNI (grade C, weak recommendation).

— We suggest considering the use of MMF to maintain remission in children with SRNS in remission following CNI if they develop a steroid sensitive relapse (grade C, weak recommendation).

— In patients with SRNS who have attained full remission on CNI therapy for at least 12 months, we suggest considering conversion to MMF as an alternative immunosuppressive agent rather than continuing CNIs (grade C, weak recommendation).

Repeat kidney biopsy

— If there is an unexplained drop in eGFR or increase in proteinuria during follow-up, we suggest considering a repeat kidney biopsy for assessment of CNI nephrotoxicity (grade C, weak recommendation).

— Ми пропонуємо розглянути питання про біопсію нирок у тих пацієнтів, які тривало приймали ІКН (> 2 роки), або перед повторним початком лікування ІКН другим курсом (ступінь С, слабка рекомендація).

Спільне призначення з глюкокортикоїдами

— Ми не рекомендуємо тривале (> 6 місяців) рутинне лікування преднізолоном у поєднанні з ІКН та іРААС (ступінь С, помірні рекомендації)

— Ми пропонуємо зменшення дози преднізолону після початку лікування ІКН таким чином: 40 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 30 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 20 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 10 мг/м²/добу протягом 8 тижнів і відміна після цього (ступінь D, слабка рекомендація).

Друга лінія вибору

— Пацієнтам із СРНС, які не зможуть досягти хоча б часткової ремісії на ІКН (і які не мають генетичної чи синдромної хвороби), слід звернутися для участі в клінічному випробуванні, що оцінює нові потенційні методи терапії СРНС (неградуйовано).

— Якщо клінічне випробування відсутнє, можливе застосування ритуксимабу (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо вводити дві інфузії ритуксимабу в дозі 375 мг/м² на інфузію, щоб зменшити кількість клітин CD19 нижче за 5 на мікролітр або до 1 % (як правило, 1–2 інфузії протягом 2 тижнів) (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ритуксимаб не слід давати за наявності туберкульозу, гепатиту В або поліомавірусних інфекцій. У разі виникнення клінічної підозри й ендемічного підґрунтя пацієнту слід пройти рентгенографію грудної клітки, шкірний тест на туберкульоз або аналіз крові, серологію HBs-Ag у разі підвищення рівня печінкових ферментів та обстеження спинномозкової рідини в разі неврологічних симптомів, що вказують на вірусну інфекцію, перед початком прийому ритуксимабу (ступінь X, сильна рекомендація).

— У пацієнтів, резистентних до ритуксимабу або з непереносимістю ритуксимабу, може бути розглянуто використання офатумумабу й екстракорпоральної терапії очищення крові, такої як обмін плазми, імуноадсорбція або ліпідний аферез (ступінь С, слабка рекомендація).

Відміна імуносупресії в пацієнтів, які на неї не відповідають

— Ми рекомендуємо запропонувати скринінг для всіх відомих генів подоцитопатій, щоб прийняти рішення щодо подальшої імуносупресії (ступінь X, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо консультувати пацієнтів і батьків щодо високого ризику прогресування термінальної ХНН у пацієнтів зі спадковими формами і/або СРНС, резистентними до багатьох ліків (категорія X, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо припинити неефективну імуносупресивну терапію і продовжувати неімуносупресивне лікування, включно з іРААС та іншими підтримуючими заходами (ступінь X, сильна рекомендація).

— Пацієнтам з негенетичними захворюваннями ми пропонуємо вивчити наявні варіанти нових методів терапії, що оцінюються в клінічних випробуваннях (ступінь X, сильна рекомендація).

— We suggest considering a renal biopsy in those patients who have prolonged CNI exposure (> 2 years) or when being restarted on CNI-treatment for a second course (grade C, weak recommendation).

Co-intervention with glucocorticoids

— We do not recommend prolonged (> 6 months) routine PDN treatment in conjunction with CNI and RAASi (grade C, moderate recommendation)

— We suggest tapering PDN after CNI initiation as follows: 40 mg/m² QOD for 4 weeks, 30 mg/m² QOD for 4 weeks, 20 mg/m² QOD for 4 weeks, 10 mg/m² QOD for 8 weeks, and discontinuing thereafter (grade D, weak recommendation).

Second-line approaches

— Patients with SRNS who fail to achieve at least partial remission with CNIs (and who do not have genetic or syndromic disease) should be approached for participation in a clinical trial evaluating novel potential therapies for SRNS (ungraded).

— If a clinical trial is not available, the use of rituximab may be considered (grade C, weak recommendation).

— We suggest administering two rituximab infusions at a dose of 375 mg/m² per infusion in order to reduce the CD19 cell count below 5 per microliter or 1% (usually 1–2 infusions within 2 weeks) (grade C, weak recommendation).

— Rituximab should not be given in the presence of tuberculosis, hepatitis B, or JC virus infections. In case of clinical suspicion and endemic background, patients should undergo screening by a chest X-ray, tuberculosis skin or blood test, HBs-Ag serology in case of elevated liver enzymes, and spinal fluid examination in case of neurological symptoms suggesting JC virus infection before commencing rituximab (grade X, strong recommendation).

— In rituximab-resistant or rituximab-intolerant patients, the use of ofatumumab and extracorporeal blood purification therapies such as plasma exchange, immunoadsorption, or lipid apheresis may be considered (grade C, weak recommendation).

Withdrawing immunosuppression in non-responsive patients

— We recommend that screening for all known podocytopathy genes be offered to enable decisions on further immunosuppression (grade X, strong recommendation).

— We recommend counseling patients and parents regarding the high risk of progression to ESKD in patients with hereditary forms and/or multidrug-resistant SRNS (grade X, strong recommendation).

— We recommend discontinuing ineffective immunosuppressive therapies, and continuing non-immunosuppressive management, including RAASi and other supportive measures (grade X, strong recommendation).

— In patients with non-genetic disease, we suggest exploring available options for novel therapies being assessed in clinical trials (grade X, strong recommendation).

— Пацієнтам із спадковими дефектами, які досягли часткової або повної ремісії імуносупресією, ми пропонуємо наступне: генетичний варіант(-и) слід переглянути, щоб підтвердити, чи він є справді патогенним, чи ймовірно патогенним (ступінь А, сильна рекомендація).

— Рішення про продовження або припинення імуносупресії повинно прийматись через батьківські консультації щодо очікуваних переваг ремісії (симптоматичне полегшення; потенційно нижчий ризик прогресування захворювання) порівняно з потенційними ризиками (токсичність, пов'язана з терапією; інфекції) і витратами на терапію (ступінь А, сильна рекомендація).

Додаткові заходи щодо зменшення симптомів і контролю за набряками

Сіль

— Ми пропонуємо уникати надмірного споживання солі дітям із СРНС (табл. S11) (ступінь С, слабка рекомендація).

— Якщо це доступно, дієтолог повинен давати поради пацієнтам і сім'ям щодо придатних продуктів із низьким вмістом солі й продуктів із високим вмістом солі, яких слід уникати (ступінь D, слабка рекомендація).

Рідина

— Ми не рекомендуємо рутинне обмеження рідини у пацієнтів із СРНС (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо збалансоване споживання рідини з огляду на кількість сечі, волемічний стан і натрій у сироватці крові (ступінь С, слабка рекомендація).

Діуретики

— Ми пропонуємо розглянути можливість лікування петльовими діуретиками (наприклад, фуросемідом) у пацієнтів із сильними набряками. У пацієнтів із резистентними набряками також може розглядатися додавання метолазону, тіазидів або калійзберігаючих діуретиків (ступінь С, помірна рекомендація).

— Діуретики не слід давати пацієнтам з ознаками внутрішньосудинної гіповолемії, що включають тривалий час поповнення капілярів (периферична вазоконстрикція), тахікардію, гіпотензію та олігурію через ризик тромбозу та ГУН (ступінь X, сильна рекомендація).

Інфузії альбуміну

— Ми пропонуємо лікувати пацієнтів з рефрактерними набряками (перикардіальний/плевральний випіт, анасарка, набряк геніталій) і/або симптоматичною гіповолемією або преренальною кризою (олігурія з причини гіповолемії) інфузіями людського альбуміну (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо початкову дозу 20–25% альбуміну 0,5–1 г/кг маси тіла, що вводиться внутрішньовенно протягом 4–8 год, і додавання фуросеміду (1–2 мг/кг в/в) у середині та/або в кінці інфузії (ступінь С, слабка рекомендація).

— Дітям, які отримують інфузії альбуміну, на початку слід контролювати значення артеріального тиску й частоти серцевих скорочень кожні 30 хв, інфузію слід сповільнювати чи припиняти, якщо в них з'являються симптоми, що свідчать про гіперволемію (ступінь X, сильна рекомендація).

— In patients with inherited defects who have achieved partial or complete remission with immunosuppression, we suggest the following: The genetic variant(s) should be reviewed to confirm whether it is indeed pathogenic or likely pathogenic (grade A, strong recommendation).

— A decision to continue or discontinue immunosuppression should follow parental counseling regarding the anticipated benefits of remission (symptomatic relief; potentially lower risk of disease progression) versus the potential risks (therapy related toxicity; infections) and cost of therapy (grade A, strong recommendation).

Additional measures to reduce symptoms and control edema

Salt

— We suggest that excessive salt intake should be avoided in children with SRNS (Table S11) (grade C, weak recommendation).

— When available, a dietician should provide advice to patients and families on suitable low-salt foods and on the high-salt foods to avoid (grade D, weak recommendation).

Fluid

— We do not recommend routine fluid restriction in SRNS patients (grade C, weak recommendation).

— We suggest a balanced fluid intake taking into account the urine output, volume status, and serum sodium (grade C, weak recommendation).

Diuretics

— We suggest considering treatment with loop diuretics (e.g., furosemide) in patients with severe edema. In patients with refractory edema, the addition of metolazone, thiazides, or potassium sparing diuretics may also be considered (grade C, moderate recommendation).

— Diuretics should not be given to patients with signs of intravascular volume depletion including prolonged capillary refill time, tachycardia, hypotension, and oliguria due to the risk of thrombosis and AKI (grade X, strong recommendation).

Albumin infusions

— We suggest treating patients with refractory edema (pericardial/pleural effusions, anasarca, genital edema) and/or symptomatic hypovolemia or with prerenal crisis (oliguria due to intravascular volume depletion) with human albumin infusions (grade C, moderate recommendation).

— We suggest a starting dose of 20–25% albumin of 0.5–1 g/kg body weight given intravenously over a period of 4–8 h, and adding furosemide (1–2 mg/kg given i.v.) in the middle and/or at the end of the infusion (grade C, weak recommendation).

— Children receiving albumin infusions should initially be monitored with blood pressure and heart rate measurements every 30 min, and the infusion slowed or ceased if they develop any symptoms suggestive of vascular overload (grade X, strong recommendation).

Білок

Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати збільшення споживання білка в пацієнтів із СРНС (неградуєвано).

Рекомендації щодо способу життя

Ми рекомендуємо підтримувати фізичну активність і здорове харчування в дітей із СРНС та адаптуватися до можливостей пацієнта і стадії ХЗН. Рекомендуємо радити відмову від куріння (ступінь С, помірна рекомендація).

Моніторинг та управління ускладненнями НС і побічними ефектами ліків

Моніторинг ускладнень

Ми рекомендуємо проводити моніторинг наявності ускладнень при персистуючому НС і побічних ефектів від ліків (див. табл. 4) (ступінь В, помірна рекомендація).

Втручання — профілактика та лікування

Гіпогаммаглобулінемія — відновлення імуноглобуліну

Ми пропонуємо враховувати відновлення імуноглобуліну у випадках низького рівня IgG у сироватці крові й при рецидивуючих і/або тяжких інфекціях (ступінь D, слабка рекомендація).

Антибіотикопрофілактика

— Ми не рекомендуємо рутинну антибіотикопрофілактику дітям із СРНС (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо антибіотикопрофілактику котримоксазолом у пацієнтів, які отримували ритуксимаб протягом 3–6 місяців, залежно від відновлення кількості В-клітин та імуносупресивного медикаментозного лікування (ступінь С, слабка рекомендація).

Вакцинація

— Ми рекомендуємо переглянути стан вакцинації дитини на початку захворювання й виконати всі вакцинації без зволікань, особливо для інкапсульованих бактерій (пневмококові, менінгококові, *Haemophilus influenzae*) і, якщо можливо, вірусу варицела-зостер (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо щорічно вводити інактивовану вакцину проти грипу (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо дотримуватися національних рекомендацій щодо вакцинації для введення неактивних і живих ослаблених вакцин в імунокомпрометованих пацієнтів (ступінь А, сильна рекомендація).

— Живі вакцини не слід вводити пацієнтам із СРНС, які щоденно отримують імуносупресивні препарати, включно з ІКН, ММФ і преднізолоном (ступінь Х, сильна рекомендація).

Профілактика герпетичної інфекції

— Ми рекомендуємо лікувати сприйнятливих пацієнтів (тобто тих, які недостатньо або повністю неімунізовані до варицели й можуть мати контакти за вітряною) імуноглобуліном проти вірусу варицела-зостер (VZIG) (ступінь А, сильна рекомендація).

Protein

There is insufficient evidence to recommend an increased protein intake in SRNS patients (ungraded).

Recommendations for lifestyle

We recommend supporting physical activity and a healthy nutrition in children with SRNS and adapting to the patient's ability and stage of CKD. We recommend advising against smoking (grade C, moderate recommendation).

Monitoring and management of complications of NS and side effects of medications

Monitoring of complications

We recommend monitoring for complications of the persistent NS and medication side effects (see Table 4) (grade B, moderate recommendation).

Interventions — prevention and treatment

Hypogammaglobulinemia — immunoglobulin substitution

We suggest that immunoglobulin substitution be considered in cases of low serum IgG levels AND recurrent and/or severe infections (grade D, weak recommendation).

Antibiotic prophylaxis

— We do not recommend routine antibiotic prophylaxis in children with SRNS (grade C, weak recommendation).

— We suggest antibiotic prophylaxis with cotrimoxazole in patients treated with rituximab for a period of 3 up-to 6 months depending on B cell recovery and immunosuppressive co-medication (grade C, weak recommendation).

Vaccination

— We recommend reviewing the child's vaccination status at disease onset and completing all vaccinations without delay, especially for encapsulated bacteria (pneumococcal, meningococcal, *Haemophilus influenzae*) and, if possible, varicella-zoster virus (grade A, strong recommendation).

— We suggest administering inactivated influenza vaccine annually (grade A, strong recommendation).

— We recommend following national vaccination guidelines for the administration of inactive and live attenuated vaccines in immunocompromised patients (grade A, strong recommendation)

— Live vaccines should not be given in SRNS patients on daily immunosuppressive medication including CNIs, MMF, and PDN (grade X, strong recommendation).

Prevention of varicella infection

— We recommend treating susceptible patients (i.e., those not or inadequately immunized to varicella and exposed to chickenpox) with varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) (grade A, strong recommendation).

— Якщо VZIG недоступний, ми пропонуємо лікування пероральним ацикловіром (10 мг/кг /добу протягом 7 днів) протягом 7–10 днів після контакту (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми рекомендуємо приймати вакцину проти вітряної віспи неімунізованим пацієнтам у стані ремісії, а не під час лікування імуносупресивними препаратами (ступінь А, сильна рекомендація).

Профілактика тромбозу

— Ми рекомендуємо максимально мобілізувати пацієнтів і не розміщувати центральні венозні катетери, за винятком конкретної і миттєвої потреби (ступінь Х, сильна рекомендація).

— Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати рутинну профілактичну антикоагуляцію дітям із СРНС без попереднього анамнезу чи ризику тромбозу (неградуєвано).

— Ми пропонуємо профілактичну антикоагуляцію низькомолекулярним гепарином або пероральними антикоагулянтами в пацієнтів із попереднім венозним тромбоемболічним анамнезом, а також розглянути питання про лікування пацієнтів із додатковими факторами ризику (розміщення центральних венозних ліній, відома спадкова тромбофільна схильність, гострі захворювання при госпіталізації, інфекція або ризик зневоднення) (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо проведення тромбофільного скринінгу в пацієнтів із СРНС і додатковими факторами ризику, включаючи центральні венозні лінії, стійку протеїнурію нефротичного рівня й позитивний сімейний анамнез щодо тромбофільної схильності (табл. 2) (ступінь С, слабка рекомендація).

Лікування гіпер- або дисліпідемії

Ми пропонуємо розглянути вікзалежне ліпідознижувальне лікування в дітей із персистуючим мультирезистентним до ліків НС і стійким високим рівнем ЛПНЩ (> 130 мг/дл; > 3,4 ммоль/л) (ступінь С, слабка рекомендація).

Добавки кальцію, магнію і вітаміну D

— Ми пропонуємо призначати кальцій перорально, якщо існує гіпокальціємія, на основі іонізованого та/або скорегованого за рівнем альбуміну кальцію (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо доповнення препаратами кальциферолу або ергокальциферолу, якщо рівень 25-ОН-вітаміну D низький (< 30 нг/мл) (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо призначати магній перорально в разі симптоматичної гіпомагніємії (ступінь D, слабка рекомендація).

Відновлення гормонів щитоподібної залози

Ми рекомендуємо призначати левотироксин (T_4) у разі гіпотиреозу (ступінь А, сильна рекомендація).

Лікування гіпертензії та ускладнень, пов'язаних із ХЗН

Ми рекомендуємо лікування гіпертензії та ускладнень, пов'язаних з ХЗН, таких як анемія, метаболічний ацидоз та

— If VZIG is not available, we suggest treatment with oral acyclovir (10 mg/kg QID for 7 days) within 7–10 days of exposure (grade C, moderate recommendation).

— We recommend varicella vaccine should be administered to unimmunized patients in remission and not on immunosuppressive medications (grade A, strong recommendation).

Prevention of thrombosis

— We recommend mobilizing patients as much as possible and not placing central venous lines, except for a specific and transient need (grade X, strong recommendation).

— There is insufficient evidence to recommend routine prophylactic anticoagulation for children with SRNS and with no prior history or risk of thrombosis (ungraded).

— We suggest preventive anticoagulation with low molecular weight heparin or oral anticoagulants in those patients with a previous history of venous thromboembolic events, and consideration of treatment for those with additional risk factors (indwelling central venous lines, known hereditary thrombophilic predisposition, acute illnesses with hospitalization, infection or risk of dehydration) (grade C, weak recommendation).

— We suggest thrombophilic screening in SRNS patients with additional risk factors including central venous lines, persistent nephrotic range proteinuria, and positive family history for thrombophilic predisposition (Table 2) (grade C, weak recommendation).

Treatment of hyper- or dyslipidemia

We suggest considering age-dependent lipid-lowering treatment in children with persistent multidrug-resistant NS and persistently high fasting LDL-cholesterol (> 130 mg/dl; > 3.4 mmol/l) (grade C, weak recommendation).

Calcium, magnesium, and vitamin D supplementations

— We suggest administering oral calcium if hypocalcemia exists based on ionized and/or albumin-corrected calcium levels (grade C, weak recommendation).

— We suggest supplementing with cholecalciferol or ergocalciferol if 25-OH-vitamin D levels are low (< 30 ng/mL) (grade C, moderate recommendation).

— We suggest administering oral magnesium in case of symptomatic hypomagnesemia (grade D, weak recommendation).

Thyroid hormone replacement

We recommend substituting levothyroxine (T_4) in case of hypothyroidism (grade A, strong recommendation).

Treatment of hypertension and CKD-associated complications

We recommend treatment of hypertension and CKD associated complications such as anemia, meta-

гіперпаратиреоз, відповідно до чинних рекомендацій (ступінь А, сильна рекомендація).

Діагностика, профілактика та лікування рецидивуючого СРНС у власних нирках

Запобігання рецидиву

Немає клінічних або гістологічних параметрів при клінічному дебюті для прогнозування рецидивуючого перебігу СРНС (неградуйовано).

Лікування рецидиву

Рецидив при лікуванні ІКН

— Ми рекомендуємо відстежувати прихильність до ІКН за допомогою рівня в сироватці крові згідно з графіком моніторингу, показаним у табл. 2 (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо призначати перорально 60 мг/м² щодня до досягнення ремісії або протягом максимального періоду 4 тижні з наступним зменшенням дози при досягненні ремісії (ступінь С, слабка рекомендація).

— У разі відсутності реакції, частих рецидивів або побічних ефектів від ліків ми рекомендуємо дотримуватися протоколу лікування рефрактерного СРНС (див. «Підходи другої лінії») (неградуйовано).

Рецидив після відміни імуносупресивного лікування

— Ми пропонуємо давати пероральний преднізолон (60 мг/м² щодня) до досягнення ремісії або протягом максимального періоду 4 тижні з наступним зменшенням при досягненні ремісії.

— Як варіант ми пропонуємо знов призначити імуносупресивний агент, що зміг запобігти рецидиву (ступінь D, слабка рекомендація).

— У випадках неповного реагування протягом 4 тижнів, частих рецидивів або побічних ефектів ліків ми рекомендуємо дотримуватися протоколу рефрактерного СРНС (див. «Підходи другої лінії») (неградуйовано).

Ведення дітей із термінальним ХЗН

Діалізні пацієнти

— Ми рекомендуємо вимірювати екскрецію білка із сечею до трансплантації в пацієнтів із залишковою функцією нирки, щоб полегшити ретельний посттрансплантаційний нагляд щодо рецидиву (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо, щоб передбачуваний ризик рецидиву після трансплантації нирок обговорювався з родиною при плануванні замісної терапії нирок (ступінь А, сильна рекомендація).

— Якщо трансплантація відбудеться до закінчення НС в умовах встановлення термінальної ХЗН, ми пропонуємо розглянути медичну або хірургічну нефректомію до трансплантації (ступінь D, слабка рекомендація).

Вибір реципієнтів для трансплантації

— Ми рекомендуємо проводити генетичне тестування перед трансплантацією, щоб повідомити про ризик рецидиву СРНС (ступінь B, помірна рекомендація).

bolic acidosis, and hyperparathyroidism, according to current guidelines (grade A, strong recommendation).

Diagnosis, prevention, and treatment of relapsing SRNS in native kidneys

Prevention of relapse

No clinical or histological parameters at initial clinical presentation are available to predict relapsing SRNS (ungraded).

Treatment of relapse

Relapse on CNI treatment

— We recommend adherence to CNIs be monitored using serum trough levels according to the monitoring schedule shown in Table 2 (grade C, moderate recommendation)

— We suggest administering oral PDN 60 mg/m² daily until remission is achieved or for a maximum period of 4 weeks, with subsequent taper when remission is achieved (grade C, weak recommendation).

— In case of no response, frequent relapses, or side effects of medications, we recommend following the refractory SRNS protocol (see “Second-line approaches”) (ungraded).

Relapse post withdrawal of immunosuppressive treatment

— We suggest giving oral PDN (60 mg/m² daily) until remission is achieved or for a maximum period of 4 weeks, with subsequent taper when remission is achieved.

— Alternatively, we suggest restarting the immunosuppressive agent, which was able to prevent, relapses (grade D, weak recommendation).

— In cases of no complete response within 4 weeks, frequent relapses or side effects of medications, we recommend following the refractory SRNS protocol (see “Second-line approaches”) (ungraded).

Management of children with ESKD

Dialyzed patients

— We recommend that urine protein excretion should be measured prior to transplantation in patients with residual native kidney function to facilitate accurate posttransplant surveillance for recurrence (grade A, strong recommendation).

— We recommend that the anticipated recurrence risk after renal transplantation should be discussed with the family in renal replacement therapy planning (grade A, strong recommendation).

— If transplant will occur before resolution of NS in the setting of ESKD, we suggest considering medical or surgical nephrectomies prior to transplantation (grade D, weak recommendation).

Selection of transplant recipients

— We recommend that genetic testing be performed before transplantation to inform SRNS recurrence risk (grade B, moderate recommendation).

— Ми рекомендуємо пропонувати трансплантацію нирок дітям із термінальним ХЗН із причини СРНС незалежно від генетичної або негенетичної причини СРНС (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо, щоб ризики й переваги повторної трансплантації в пацієнта з анамнезом рецидиву СРНС обговорювалися в межах групи з трансплантації і з пацієнтом і родиною при плануванні повторної трансплантації (ступінь А, сильна рекомендація).

Відбір донорів для трансплантації

— Ми рекомендуємо кандидатам на прижиттєве донорство алотрансплантата проходити генетичне тестування як частину оцінювання для встановлення генетичного СРНС, якщо це доступно (ступінь Х, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо кандидата-донора з патогенним або ймовірним патогенним варіантом у домінантному гені, із симптомами або без них, виключити як потенційного донора (ступінь Х, сильна рекомендація).

— Гетерозиготний носій рецесивного генетичного варіанта СРНС може вважатися потенційним донором після генетичного консультування (крім носіїв патологічних варіацій COL4A5, COL4A3 та COL4A4) (ступінь С, слабка рекомендація).

— Безсимптомний носій варіанта невідомого значення може розглядатися як донор для трансплантації після всебічної оцінки й консультування, коли інших варіантів донорства органів немає (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми рекомендуємо включити очікуваний ризик рецидиву й передчасної недостатності алотрансплантата до розгляду кандидатури донора (ступінь А, сильна рекомендація).

Утримання від трансплантації пацієнтів, які раніше мали рецидив

— Ми рекомендуємо відмовляти від прижиттєвого донорства реципієнтів, у яких повторно виникли захворювання при першій трансплантації (ступінь В, помірна рекомендація).

— Пересадка від неживого донора може бути запропонована потенційним реципієнтам з історією попередньої втрати трансплантата до рецидиву НС, особливо якщо діаліз складно переносити або він пов'язаний з загрозами для життя, серйозними інфекціями, недостатнім ростом і/або низькою якістю життя (ступінь С, слабка рекомендація).

Профілактика рецидивів після трансплантації нирок

— Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати стратегії втручання для запобігання рецидиву в дітей, які перенесли першу трансплантацію нирки (неградуйовано).

— Ми пропонуємо профілактичний плазмаферез або імуноадсорбцію, ліпідний аферез і періопераційний ритуксимаб для застосування в дітей з анамнезом втрати алотрансплантата внаслідок повторного рецидиву НС у попередній трансплантації (ступінь С, слабка рекомендація).

— We recommend kidney transplant be offered to children with ESKD secondary to SRNS regardless of genetic or non-genetic cause of SRNS (grade B, moderate recommendation).

— We suggest that the risks and benefits of a repeat transplant in a patient with a history of SRNS recurrence should be discussed within the transplant team and with the patient and family in planning for a repeat-transplant (grade A, strong recommendation).

Selection of transplant donors

— We recommend candidate living-related allograft donors undergo genetic testing as part of evaluation in the setting of genetic SRNS if available (grade X, strong recommendation).

— We recommend a donor candidate with a pathogenic or likely pathogenic variant in a dominant gene, with or without symptoms, be excluded as a potential donor (grade X, strong recommendation).

— A heterozygous carrier of a recessive SRNS genetic variant may be considered a potential donor, after genetic counseling (except for carriers of pathological variations in COL4A5, COL4A3, and COL4A4) (grade C, weak recommendation).

— An asymptomatic carrier of a variant of unknown significance may be considered as a transplant donor following extensive evaluation and counseling where other organ donation options are not available (grade C, weak recommendation).

— We recommend that the expected risk of recurrence and premature allograft failure be included in the consideration of donor candidacy (grade A, strong recommendation).

Withholding transplantation from patients who have previously recurred

— We recommend, discouraging living related donation for recipients who have had disease recurrence in the first transplant (grade B, moderate recommendation).

— Deceased donor transplant may be offered to potential recipients with a history of prior allograft loss to recurrence of NS, particularly if dialysis is difficult to sustain, or associated with life-threatening events, serious infections, poor growth, and/or low quality of life (grade C, weak recommendation).

Prevention of recurrence after renal transplantation

— There is insufficient evidence to recommend intervention strategies for the prevention of recurrence in children undergoing a first kidney transplant (ungraded).

— We suggest prophylactic plasmapheresis or immunoadsorption or lipid apheresis and perioperative rituximab for use in children with a history of allograft loss due to NS recurrence in a prior transplant (grade C, weak recommendation).

Рецидив у трансплантаті (як визначено в табл. 1)

— Ми рекомендуємо стежити за розвитком можливого рецидиву починаючи з дня трансплантації нирки шляхом моніторингу САК, продовжувати щодня протягом першої початкової госпіталізації пацієнта з трансплантатом, а потім продовжувати періодично (наприклад, щотижня протягом 4 тижнів, щомісяця протягом 1 року, а потім щоквартально) (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми вважаємо, що в пацієнта з ануричним періодом після трансплантації САК ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) може бути свідченням раннього рецидиву, інфекції або інших діагнозів і вимагає оцінки (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми вважаємо, що в пацієнта з вираженою протеїнурією під час трансплантації збільшення САК ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) може бути свідченням раннього рецидиву, інфекції або інших діагнозів і вимагає оцінки (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми вважаємо, що ранній розвиток гострого тубулярного некрозу (ГТН) або відсутність функції/дисфункцію трансплантата слід розглядати як перші ознаки рецидиву (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо, що біопсія алотрансплантата не потрібна для діагностики швидкого рецидиву НС, як визначено в табл. 1, але біопсія алотрансплантата рекомендується для проведення диференціальної діагностики при виникненні субнефротичної протеїнурії, рецидиву через 48 год або при встановленні затримки функції трансплантата (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо, щоб діагностична оцінка передувала корекції імуносупресивної терапії в умовах пізнього рецидиву НС (> 3 місяці після трансплантації), включаючи оцінку інфекції, специфічні для донора серологічні антитіла й гістопатологію, включно з електронною мікроскопією (ступінь В, помірна рекомендація).

Лікування рецидиву

— Ми рекомендуємо застосовувати терапію, пов'язану з рецидивом НС, якомога швидше після встановлення діагнозу (ступінь Х, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо застосовувати зростаючі дози ІКН, внутрішньовенні пульси метилпреднізолону і/або плазмаферез (або імуноадсорбцію) з ритуксимабом або без нього (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо розпочати прийом іРААС, коли не буде досягнуто повної ремісії після рецидивної цільової терапії (ступінь С, слабка рекомендація). ■

Transplant recurrence (as defined in Table 1)

— We recommend surveillance for recurrence beginning on the day of kidney transplantation by monitoring UPCr, continued daily throughout the initial transplant hospitalization, and then continued periodically (e.g., weekly for 4 weeks, monthly for 1 year, then quarterly thereafter) (grade C, moderate recommendation).

— We suggest in a previously anuric patient, post-transplant UPCr ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) may be indicative of early recurrence, infection, or other diagnoses and requires evaluation (grade C, weak recommendation).

— We suggest in a patient with prevalent proteinuria at the time of transplant, an increase of UPCr ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) may be indicative of early recurrence, infection or other diagnoses and requires evaluation (grade C, weak recommendation).

— We suggest that early onset acute tubular necrosis (ATN) or graft non-function/dysfunction should be regarded as first signs of recurrence (grade C, weak recommendation).

— We suggest that an allograft biopsy is not required to diagnose rapid recurrence of NS as defined in Table 1, but allograft biopsy is recommended for the exclusion of differential diagnosis in the setting of subnephrotic proteinuria, recurrence after 48 h, or in the setting of delayed graft function (grade B, moderate recommendation).

— We suggest that a diagnostic evaluation precede adjustments of immunosuppression therapy in the setting of late NS recurrence (> 3 months post-transplant) including assessment of infection, donor-specific antibodies serologies, and histopathology including electron microscopy (grade B, moderate recommendation).

Treatment of recurrence

— We recommend implementing NS recurrence-specific therapy as soon as possible after diagnosis is established (grade X, strong recommendation).

— We suggest applying increasing doses of CNI, intravenous MPDN pulses, and/or plasmapheresis (or immunoabsorption) with or without rituximab (grade C, weak recommendation).

— We suggest initiating RAASi when no complete remission is achieved following recurrence targeted therapy (grade C, weak recommendation). ■

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

Approved for publication by IPNA 01/09/2020/Дозволено для публікації IPNA 01/09/2020 ■



Пам'ятка пацієнту

Набряки при цукровому діабеті та хворобах нирок

Якщо у вас набряки, що не проходять при застосуванні сечогінних, та захворювання нирок, цукровий діабет або серцева недостатність, проконсультуйтеся зі своїм лікарем про можливість потрібної пролонгованої постійної терапії, яка включає:

- антагоніст альдостерону;
- інгібітор НЗКТГ-2;
- петльовий діуретик.

Така комбінація при постійному призначенні може суттєво допомогти в боротьбі з набряками. Вам треба мати:

1. Ваги з імпедансом.
2. Табличку вимірювання вашої маси тіла вранці, увечері та значення імпедансу по рідині з цих вагів.
3. Табличку контролю кількості сечі за добу.
4. Табличку вашого артеріального тиску.

Зверніть увагу, що для доброї відповіді на діуретичну терапію вам треба слідкувати за нормальними значеннями натрію і магнію крові, а також калію крові (високі значення неприпустимі).

Порада від ММА проф. Д. Іванова ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна па-

літра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

— УДК статті;

— назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаватися до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе

актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHC тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і 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 самоцитовування 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 англійських текстів). Також можна використовувати програму AdvegoPlagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(у темі листа обов'язкова назва періодичного видання — журнал «Нирки») ■



ПРОГРАМА КУРСУ

Щорічний, 14-й курс REENA™ (Східноєвропейська нефрологічна академія)

«ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ НИРОК: ВІД ДИТИНСТВА ДО ДОРОСЛИХ»

24 вересня 2020 р., вівторок (день 1). Формування практичних навичок

Розташування: Нефрологічна клініка проф. Д. Іванова (м. Київ, вул. Велика Васильківська, 296) або онлайн

Цілоденні майстер-класи НМАПО ім. П.Л. Шупика

10:00–12:00. Інфекції сечової системи

Інфекції сечової системи у дітей: настанови 2020

Дмитро Дмитрович Іванов, зав. кафедри нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

Рецидивуючі інфекції сечової системи у жінок: рекомендації EAU, 2020 і AUA, 2019

Стелла Вікторівна Кушніренко, декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика

12:00–14:00. Розширений ГД: теорія та наші практичні результати (за підтримки компанії Baxter)

Іванов Д.Д., Кучма І.Л., Міжнародна медична академія проф. Д. Іванова

14:00–15:00. Сучасні способи зниження генетичних ризиків для сімей із спадковою патологією

нирок

Єлизавета Валеріївна Мусатова, медичний директор ТОВ «Центр генетики і репродуктивної медицини Genetico»

15:00–17:00. COVID-19 та ХХН

17:00–18:00. Тестові питання. Обговорення

25 вересня 2020 р., п'ятниця (день 2)

Розташування: конференц-зал Grand Admiral Resort and SPA, Ірпінь та Бізнес-центр Гулівер он-лайн, Київ
Цілий день — Міжнародна програма лекторів від IPNA і ISN

9:30. Урочиста церемонія відкриття

Любомир Антонович Пиріг, д.м.н., академік НАМН (м. Київ, Україна)

10:00–12:00. Блок 1. Гломерулопатія з гематурією

Модератор: Дмитро Іванов, президент УАДН, д.м.н., проф., завідувач кафедри нефрології та НЗТ НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ, Україна), ESPN/IPNA, член ISN

10:00–10:40. Гематурія у дітей

Левченко Олена Миколаївна, д.м.н., проф., завідувач кафедри дитячої нефрології, м. Левен, Бельгія (доповідач IPNA)

10:40–11:20. Синдром Альпорта

Левченко Олена Миколаївна, д.м.н., проф., завідувач кафедри дитячої нефрології, м. Левен, Бельгія (доповідач IPNA)

11:20–12:00. Гематурія у дорослих. IgAN

Кирил Сергійович Комісаров, Державна установа «Мінський науково-практичний центр хірургії, трансплантації та гематології», Білорусь (доповідач ISN)

12:00–12:30. Перерва

12:30–14:30. Блок 2. Прогресування ХХН

Модератор: С. Кушніренко, віцепрезидент УАДН, к.м.н., декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика (Україна)

12:30–13:10. Діабетична нефропатія у дітей

Пол Гуд'єр, доктор медицини, професор університету Макгілла та дитячий нефролог Монреальської дитячої лікарні (доповідач IPNA)

13:10–13:50. Діабетична нефропатія

Дмитро Дмитрович Іванов, д.м.н., проф., завідувач кафедри нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ, Україна) (IPNA, спікер ISN)

13:50–14:30. Діабетична нефропатія: від підлітків до дорослих

Пол Гуд'єр, доктор медицини, професор університету Макгілла та дитячий нефролог Монреальської дитячої лікарні (доповідач IPNA)

14:30–15:00. Перерва

15:00–17:00. Блок 3. НЗТ сьогодні

Модератор: Дядик Олена Олександрівна, д.м.н., проф., завідувач кафедри патологічної та топографічної анатомії НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ, Україна), UNA, член ESPN/IPNA

15:00–15:40. Сучасний протокол імуносупресії для трансплантації нирок

Ліонель Ростайнг, д.м.н., професор-консультант з клінічної трансплантації університетської лікарні Тулузи, м. Тулуза, Франція (доповідач ISN)

15:40–16:20. Анемія при ХСН: традиційна терапія та новий підхід

Валерій Юрійович Шило, д.м.н., доцент кафедри нефрології Московського державного університету медицини та стоматології імені О.І. Євдокимова, Російська Федерація (доповідач ISN)

16:20–17:00. Трансплантація у всіх вікових групах пацієнтів

Ліонель Ростайнг, д.м.н., професор-консультант з клінічної трансплантації університетської лікарні Тулузи, м. Тулуза, Франція (доповідач ISN)

17:00–18:00. Іспит, обговорення, коментарі

26 вересня 2020 р., субота (день 3)

Розташування: Нefрологічна клініка проф. Д. Іванова (м. Київ, вул. Велика Васильківська, 296) або онлайн

9:30–17:30

9:30. Перша приватна нефрологічна клініка: презентація

10:00–12:00. Генетичні захворювання

10:00–11:00. Генетична терапія спадкових захворювань

Модератор: Артур Олександрович Ісаєв, президент Центру генетики та репродуктивної медицини, Російська Федерація

10:00–11:00. Генна терапія: кордони і горизонти

Роман Вадимович Деев, к.м.н., завідувач кафедри патанатомії Північно-Західного державного університету імені І. Мечникова, СПб.; директор з науки ПАТ «Інститут стовбурових клітин людини»

11:00–12:00. Гіпертензія при ХХН 1–4: вплив на перебіг генетичних захворювань

Дмитро Дмитрович Іванов, д.м.н., проф., завідувач кафедри нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ, Україна)

12:00–12:30. Перерва

12:30–14:30. Нирково-замісна терапія

12:30–13:30. Концепція адекватності діалізу — 2020. Прописана та введена доза діалізу та методи його контролю. HDF — онлайн: pro et contra

Валерій Юрійович Шило, к.м.н., доцент кафедри нефрології, Московський державний університет медицини та стоматології ім. Євдокімова, Російська Федерація (доповідач ISN)

13:30–14:30. Об'ємний баланс, концепція «сухої ваги» та серцево-судинні ускладнення у пацієнтів на гемодіалізі

Валерій Юрійович Шило, к.м.н., доцент кафедри нефрології, Московський державний університет медицини та стоматології імені О.І. Євдокімова, Російська Федерація (доповідач ISN)

14:30–15:00. Перерва

15:00–17:00. Розширений ГД та НЗТ

15:00–17:00. Розширений ГД: власний досвід

Кучма Ігор Любомирович, головний лікар клініки нефрології проф. Д. Іванова, м. Київ, Україна

Доречні поради

— Альтернативна терапія при інфекціях сечовивідних шляхів (новий підхід)

— КІН та ГУН

— Іспити з СМЕ

ЗАКЛЮЧНІ КОМЕНТАРІ ■



COURSE PROGRAM

Annual 14th REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy) CME Course

“KIDNEY DISEASE PROGRESSION: from childhood to adults”

24 September 2020, Tuesday (Day 1). Practical approaches

Location: Nephrology clinic Prof. D. Ivanov (Kyiv, V. Vasilkivska st., 29b)

Full day master-classes guided by P.L. Shupyk National Medical Academy

10:00–12:00. Urinary tract infections

Urinary tract infections in children: guidelines 2020

Dmitry D. Ivanov, head Department of Nephrology and NZT NMAPE named after P.L. Shupyk, Kyiv (IPNA speaker)

Recurrent urinary tract infections in women: EAU recommendations, 2020 and AUA, 2019

Stella V. Kushnirenko, Dean of the Therapeutic Faculty of NMAPE named after P.L. Shupyk

12:00–14:00. Advanced HD: Theory and our practical results (supported by Baxter)

Ivanov D.D., Kuchma I.L., International Medical Academy (IMA) by prof. D. Ivanov

14:00–15:00. Modern approaches to reduce genetic risks for families with hereditary kidney disease

Elizaveta V. Musatova, Medical Director Center for Genetics and Reproductive Medicine “Genetico”, Russian Federation

15:00–17:00. COVID-19 and CKD

17:00–18:00. Test questions. Discussion

25 September 2020, Friday (Day 2)

Location: Irpen Conference Hall Grand Admiral Resort and SPA and Business center Guliver on line, Kyiv
Full day guided by International Boarding Team

9:30. Opening Ceremony

Lyubomir A. Piryg, MD, Prof. Academic NMAS (Kyiv, Ukraine)

10:00–12:00. Block 1. Glomerulopathy with advanced hematuria

Moderator: Dmytro Ivanov, UAPN President, MD, Prof., Head of Nephrology and RRT Department P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine), ESPN/IPNA, ISN member

10:00–10:40. Hematuria in children

Elena N. Levchenko, MD, Prof., Head of Department of Pediatric Nephrology, Leven, Belgium (IPNA speaker)

10:40–11:20. Alport's syndrome

Elena N. Levchenko, MD, Prof., Head of Department of Pediatric Nephrology, Leven, Belgium (IPNA speaker)

11:20–12:00. Hematuria in adults. IgAN

Kirill S. Komissarow, State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology", Belarus (ISN speaker)

12:00–12:30. Coffee break**12:30–14:30. Block 2. CKD in progression**

Moderator: S. Kushnirenko, Vice-President UAPN, MD, PhD, Ass. Prof. (Ukraine)

12:30–13:10. Diabetic nephropathy in children

Paul Goodyer, MD, Prof., McGill University and a Pediatric Nephrologist at the Montreal Children's Hospital (IPNA speaker)

13:10–13:50. Diabetic nephropathy

Dmytro D. Ivanov, MD, Prof., Head of nephrology and RRT Department P.L. Schupyk National Medical Academy (Kyiv, Ukraine) (IPNA, ISN speaker)

13:50–14:30. PKDN from adolescents to adult

Paul Goodyer, MD, Prof., McGill University and a Pediatric Nephrologist at the Montreal Children's Hospital (IPNA speaker)

14:30–15:00. Coffee break**15:00–17:00. Block 3. RRT today**

Moderator: Olena O. Diadyk, MD, Prof., Head of Pathologic and Topographic Anatomy department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine), UNA, ESPN/IPNA member

15:00–15:40. Modern protocol of immunosuppression for kidney transplantation

Lionel Rostaing, MD, PhD, Prof. Consultant in Clinical Transplantation Toulouse University Hospital, Toulouse, France (ISN speaker)

15:40–16:20. Anemia in CKD: traditional therapy and novel approach

Valeriy U. Shilo, MD, PhD, Associate Professor for nephrology Postgraduates Moscow State University for Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russian Federation (ISN speaker)

16:20–17:00. Transplantation in all patients age groups

Lionel Rostaing, MD, PhD, Prof. Consultant in Clinical Transplantation Toulouse University Hospital, Toulouse, FRANCE (ISN speaker)

17:00–18:00. Take home message

CME Tests. Discussion, comments

26 September 2020, Saturday (Day 3)

Location: Nephrology clinic Prof. D. Ivanov (Kyiv, V. Vasilkivska st., 29b). Indoor practice

9:30–17:30**9:30. First private nephrology clinic: presentation****10:00–12:00. Genetic diseases**

10:00–11:00. Genetic therapy for hereditary diseases

Artur A. Isaev, President Center for Genetics and Reproductive Medicine, Russian Federation

10:00–11:00. Gene therapy: borders and horizons

Vadym R. Deev, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Pathoanatomy, I. Mechnikov Northwestern State University, St. Petersburg; Director of Science, PJSC Institute of Human Stem Cells, Russian Federation

11:00–12:00. Hypertension in CKD 1–4: impact on the course of genetic diseases

Dmytro D. Ivanov, MD, Professor, Head of the Department of Nephrology and RRT Dep P.L. Schupyk National Medical Academy (Kyiv, Ukraine)

12:00–12:30. Break

12:30–14:30. RRT

12:30–13:30. Concept of dialysis adequacy — 2020. Prescribed and delivered dialysis dose and methods of its control. HDF — online: pro et contra

Valery Yu. Shilo, MD, PhD, Associate Professor for nephrology Postgraduates Moscow State University for Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russian Federation (ISN speaker)

13:30–14:30. Volume balance, “dry weight” concept and cardio-vascular complications in patients on maintenance hemodialysis

Valery Yu. Shilo, MD, PhD, Associate Professor for nephrology Postgraduates Moscow State University for Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russian Federation (ISN speaker)

14:30–15:00. Break

15:00–17:00. Advanced HD: own experience

Kuchma Igor Lubomyrovych, Chief Physician of the Nephrology Clinic by prof. D. Ivanov, Kyiv, Ukraine

Handy tips

- Alternative therapy in Urinary Tract Infections (new approach)
- KIN and AKI
- CME exams

FINAL COMMENTS ■

придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, верхней и нижней челюстей, а также воспалительные и дегенеративные заболевания в проекции височно-нижнечелюстного сустава.

Диагностика:

- детальный общеклинический и неврологический осмотр;
- лабораторные исследования (общий анализ крови, уровень глюкозы в крови);
- консультация отоларинголога, офтальмолога;
- консультация хирурга-стоматолога (по показаниям);
- консультация нейрохирурга и психиатра (по показаниям);
- оценка характера боли по шкалам;
- МРТ/КТ головного мозга в сосудистом режиме.

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

Препаратами первого ряда в лечении невралгии тройничного нерва являются противосудорожные средства:

- габапентин: нейралгин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалин: лирика 150-300 мг в сутки;
- карбамазепин: финлепсин, тегретол 200 мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.

Препаратом второго ряда является фенитоин. Принимается в начальной дозе 50-100 мг 2-3 раза в день, с увеличением дозы на 100 мг каждые два дня, не превышая максимальную дозу в 400 мг.

При отсутствии желаемого терапевтического эффекта рекомендовано назначение средств третьего ряда, обычно в сочетании с препаратами первого и второго ряда.

Наиболее успешно применяется баклофен в начальной дозе 5 мг 3 раза в день, с постепенным увеличением дозы до 15 мг. Максимальная доза препарата не должна превышать 90 мг в сутки.

В случае формирования сосудисто-нервного конфликта, компрессию ствола нерва опухолью, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендована консультация нейрохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Методы хирургического лечения тригеминальной невралгии:

- чрескожная термоденуляция;
- чрескожная инъекция глицерола в тригеминальную цистерну;
- микроваскулярная декомпрессия;
- чрескожная компрессия ганглионового узла с помощью баллона и стереотаксического облучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невралгия) лицевого нерва, или паралич Белла, — воспалительное поражение лицевого нерва с развитием пареза или паралича мышц лица.

Заболевание встречается в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Наибольшее количество случаев регистрируется в холодное время года.

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция. Провоцирующие факторы возникновения заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительное нахождение под кондиционером.

Высокое этиологическое значение имеют черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга.

Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травматизация нижнего альвеолярного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

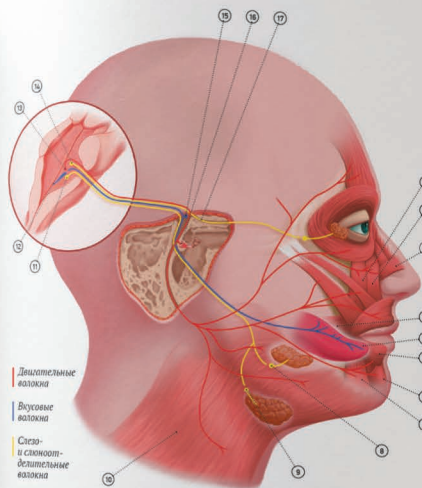
Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (парез) мимической мускулатуры.

В большинстве случаев неврит носит односторонний характер. Нередко пациенты в начале заболевания на стороне поражения отмечают легкую боль и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне лица лицевого нерва (например, при стволной форме полиомиелита):

- паралич мимической мускулы.



Лицевые волокна
Височные волокна
Слезо- и слюноотделительные волокна

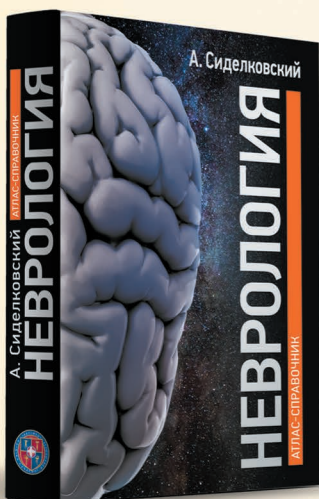
Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): 1 — щечная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подязычный узел; 9 — поднижнечелюстной узел; 10 — подложная мышца шеи (платизма); 11 — первое стволотделительное ядро; 12 — ядро одиночного пути; 13 — двигательное ядро лицевого нерва; 14 — слезное ядро; 15 — колечный узел; 16 — стременная нерв; 17 — большой каменистый нерв; 18 — язык

Важно помнить!
Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар

Поражения черепных нервов

287

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



По вопросам приобретения книги «Неврология: атлас-справочник» обращайтесь по тел.:

(067) 675 71 04,
(044) 223 27 42,
(099) 095 24 94,
(067) 325 10 26



редлагаемый атлас-справочник содержит краткие и вместе с тем исчерпывающие сведения об основных нозологических формах неврологических расстройств, симптомах и синдромах, представленных в лаконичном текстовом и ярком иллюстративном формате, включающем уникальные рисунки, фотографии, схемы и инфографику, что облегчает восприятие материала.

Используя современные диагностические и лечебные протоколы, специалист сможет выбрать наиболее оптимальную тактику индивидуальной терапии с учетом требований доказательной медицины.

Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

Значительное место занимает описание прионных заболеваний нервной системы, психосоматических расстройств, синдрома хронической усталости, поражения нервной системы при нарушениях обмена веществ и воздействии физических факторов, а также экзогенных интоксикаций и неотложных состояний в неврологии.

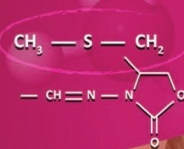
Раскрыты основы хрономедицины в неврологии и методы современной нейрореабилитации.

В приложениях специалист может найти часто используемые в практической деятельности диагностические шкалы, показатели общеклинических исследований, терминологический словарь и краткий русско-английский медицинский разговорник.

Атлас-справочник будет полезен неврологам, нейрохирургам, психиатрам, врачам общей практики — семейным врачам, терапевтам, студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений, а также врачам в процессе последипломного образования.

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 Notifying Members (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