

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

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ®

ПОЧКИ KIDNEYS

 ZASLAVSKY®
Publishing house

www.mif-ua.com

Том 10,
№ 2, 2021



*Вгамуй гординю –
здобудь легкість*

30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



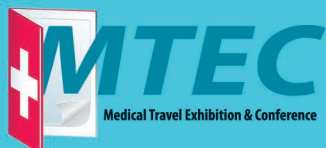
НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



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

Організатор:

PREMIER EXPO

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод ZASLAVSKYI

Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
Українська асоціація нефрологів
Українська асоціація дитячих нефрологів

Нирки
Флагман нефрології

Kidneys
The leadership of nephrology

Рoчки

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

Том 10, № 2, 2021

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



mif.ua.com



journals.urau.ua

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 10, № 2, 2021

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

Передплатний індекс 68277



Співзасновники:
Національний університет
охорони здоров'я України 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 НУОЗУ імені П.Л. Шупика
від 16.06.2021 р., протокол № 6

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 12,09.
Зам. 2021-kidneys-36. 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.

© НУОЗУ імені П.Л. Шупика, 2021
© Іванов Д.Д., 2021
© Заславський О.Ю., 2021



Co-founders:

Shupyk National University of Public Health of Ukraine

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

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 University of Public Health of Ukraine Education dated 16/06/2021, Protocol № 6

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

Order 2021-kidneys-36. 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 University
of Public Health of Ukraine, 2021
© Ivanov D.D., 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст**Сторінка редактора**

Звернення головного редактора 7

Тема номера

Іванова М.Д., Гоженко А.І., Tommy Crestanello, Іванов Д.Д.
Примусова гідратація при ХХН стадій 1–5: огляд і детальний аналіз трьох клінічних досліджень 8

Оригінальні статті

Городецька А.І., Дядик О.О., Іванова М.Д.
Клініко-морфологічна характеристика ураження нирок при коінфекції ВІВ/ВГС у пацієнтів, які не отримували антиретровірусну терапію 12

На допомогу практикуючому лікарю

Чистик Т.
Фітотерапія в комплексному лікуванні запальних захворювань сечового міхура 19

Іванов Д.Д.
Безпечність та ефективність дезінтоксикаційної терапії Реосорбілактом при ХХН 1–3-ї стадій 25

Медведь В.І.
Актуальні питання діагностики й лікування гестаційного пієлонефриту 30

Єгудіна Є.Д., Дядик О.О., Трипілка С.А., Тер-Вартаньян С.Х.
Взаємозв'язок між злоякісними новоутвореннями та аутоімунітетом. Огляд літератури і розбір клінічного випадку 35

Contents**Editor's Page**

Appeal of Editor-in-Chief 7

Cover Story

Mariia D. Ivanova, Anatoliy I. Gozhenko, Tommy Crestanello, Dmytro D. Ivanov
Coaching to increase water intake in CKD 1–5: overview and detailed analysis of three clinical trials 8

Original Articles

A.I. Gorodetska, O.O. Dyadyk, M.D. Ivanova
Clinical and morphological characteristic of kidney damage in HIV/HCV co-infected patients who did not receive antiretroviral therapy 12

To Help the Practitioner

T. Chistyuk
Phytotherapy in the comprehensive treatment for inflammatory diseases of the bladder 19

D.D. Ivanov
Safety and effectiveness of Rheosorbilact detoxification therapy in stage 1–3 CKD 25

V.I. Medved
Topical issues of the diagnosis and treatment of gestational pyelonephritis 30

Ye.D. Yehudina, O.O. Dyadyk, S.A. Tripilka, S.Kh. Ter-Vartanian
Relationship between malignancies and autoimmunity. A literature review and analysis of a clinical case 35

Погляд на проблему**Looking at the Problem**

<i>Кучма І.Л.</i> Уремичні токсини. Назад у майбутнє 43	<i>I.L. Kuchma</i> Uremic toxins. Back to the future 43
<i>Кушніренко С.В.</i> Менеджмент анемії при хронічній хворобі нирок 55	<i>S.V. Kushnirenko</i> Management of anemia in chronic kidney disease 55

Сучасна фармакотерапія**Modern Pharmacotherapy**

<i>Зайцев В.І.</i> Журавлина vs антибіотики при інфекціях сечових шляхів: чи є шанси на перемогу?..... 61	<i>V.I. Zaitsev</i> Cranberry versus antibiotics in urinary infections: is there any chance to win? 61
--	---

Настанови**Guidelines**

Покращення лікування дистального канальцевого ниркового ацидозу: керівництво від ERKNet/ESPN 66	Improving treatment of distal tubular renal acidosis: guidance from ERKNet/ESPN 66
<i>C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül</i> Інфекції сечовивідних шляхів у дітей (вибрані глави з <i>Pediatric urology, EAU, 2021</i>) 68	<i>C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül</i> Urinary tract infections in children (selected chapters from <i>Pediatric urology, EAU, 2021</i>) 68
<i>G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner</i> Інфекції сечових шляхів у дорослих (вибрані глави з <i>Urological Infections 2021</i>) 70	<i>G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner</i> Urinary tract infections in adults (selected chapters from <i>Urological Infections 2021</i>) 70
<i>Floege J.</i> Оновлення керівництв KDIGO з гломерулярних захворювань (за матеріалами «The updated KDIGO Practice Guideline on Glomerular Diseases», 13 травня 2021 р., ERA-EDTA e-seminars) 76	<i>Floege J.</i> The revised (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Glomerular Diseases (May 13, 2021, based on the ERA-EDTA e-seminars) 76

Матеріали конференції**Proceedings of the Conference**

Всесвітній день нирки 2021: «Жити добре з хворобою нирок» 81	World Kidney Day 2021: "Living well with kidney disease" 81
---	--

Огляд

Review

Яременко О.Б., Коляденко Д.І.
Ураження нирок
при IgG4-залежному захворюванні..... 87

O.B. Iaremenko, D.I. Koliadenko
IgG4-related
kidney disease 87

Зограб'ян Р.О., Закордонець В.П., Малик А.І.,
Полончук Н.М.
Методи елімінації анти-А/В антитіл
під час підготовки до АВО-несумісної
трансплантації нирки..... 97

*R.O. Zograbian, V.P. Zakordonetz, A.I. Malyk,
N.M. Polonchuk*
Methods of anti-A/B antibodies elimination
in preparation for ABO incompatible
kidney transplantation..... 97

Для наших пацієнтів

For Our Patients

Що ви можете зробити для своїх нирок?
Пам'ятка пацієнту
(поради WKD 2021) 101

What can you do for your kidneys?
Memo to patients
(WKD 2021 recommendations) 101

Вимоги до оформлення статей 102

Guidelines for Submitting Articles 102

Медична книга 104

Medical Book 104

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.2.2021.234318>



Дорогі друзі!

Слоган цього номера: «Вгамуй гординю — здобудь легкість».

Ось до нього притча православна.

Біг по лісу струмочок, сам собою милувався: спритний, швидкий, чистий і прозорий! Ні з яким іншим струмочком не хотів зливатися, вважав себе сильним і сам хотів бігти лісом.

Раптом вибіг в поле, а там ослаб, розтікся і пропав...

Сяк-так, по підземних ходах, весь брудний, дістався він до річки і почав їй скаржитися: «Якби не це гидке поле, то я б і сам давно став річкою!» Почувши це, річка сплеснула хвилями: «Ей ти, струмочку! Поле зовсім не винне в тому, що ти розтікся, пішов у землю і став таким брудним! У того, хто відштовхує інших, стати рікою сил не вистачить».

Коли переоцінюєш самого себе, себе і втрачаєш.

З повагою, Дмитро Іванов ■



Mariia D. Ivanova¹, Anatoliy I. Gozhenko², Tommy Crestanello³, Dmytro D. Ivanov¹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Ukrainian Scientific Research Institute of Transport, Odesa, Ukraine

³Milan, Italy

Coaching to increase water intake in CKD 1–5: overview and detailed analysis of three clinical trials

Abstract. Parallel two-group prospective multicentre randomized trial named “HYD45—Hydration in CKD 4–5 stages” that enrolled 62 patients with CKD G4–5 was aimed at evaluating of estimated glomerular filtration rate (eGFR) with coaching to increase water intake (CIWI) with the achievement of minimally higher diuresis by 400 mL in 31 patients compared with the CKD G4–5 group without CIWI. The stated duration was 12 months, and the trial was terminated in 6 months due to a more pronounced eGFR drop in the CIWI group, namely -3.3 ml vs. 2 ml in the group without CIWI. EGFR, renal functional reserve (RFR), albumin-to-creatinine ratio, and patient’s quality of life were additionally analyzed in this trial. Finally, three randomized clinical trials were analyzed in which patients with CKD 1–2, 3, and 4–5 received hydration. The results of studies demonstrate the possible efficacy of CIWI in stage 1–2 CKD in patients with normal or increased renal functional reserve. In stage 3 CKD, CIWI showed no benefits, and in stage CKD 4–5, forced hydration resulted in greater renal function loss. Summarizing these data, the authors concluded that it is probably appropriate for healthy people to consume the amount of fluid that provides physiological diuresis of 1.2–1.8 L and urine normal osmolality. CIWI is often excessive, forced excessive hydration may not promote a healthy lifestyle. CIWI becomes forced excess hydration as kidney function decreases. Possibly, the benefits of CIWI are lost in CKD with the progression of renal function reduction. The effect of CIWI for 12 months may be positive for stage 1 CKD and stage 2 CKD with normal functional renal reserve. CIWI is probably impractical for chronic stages 3–5 CKD. In CKD 4–5, RFR is not preserved, which probably explains the negative effect of CIWI. With CKD G1, the CIWI leads to the optimal preservation of the renal function with the increase of GFR per 1 ml/min/ 1.73 m² per year in comparison with the same water intake. In CKD G2, CIWI prevents physiological and pathological loss of renal function, RFR above 50 % provides restoration of eGFR in CKD G1–2. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD (ECIWIC) trial demonstrates benefits of CIWI in patients with CKD G1–2 and preserved RFR and may be recommended to delay the CKD worsening.

Keywords: early coaching to increase water intake in CKD; eGFR; renal functional reserve

Background

In observational studies, increased water intake improves kidney function but not in adults with chronic kidney disease (CKD) stage 3 and more and strongly depends on renal functional reserve (RFR) [1–3]. The CKD WIT trial has shown a nonsignificant gradual decline in kidney function after 1 year of coaching to increase water intake (CIWI) [3]. The CIWI (Early Coaching to Increase Water Intake in CKD — ECIWIC trial) benefits in CKD

stage 1–2 (G1, G2) depends on RFR [4]. A recent study has shown that in patients with CKD, the relation between plain water intake and progression to kidney failure appears to be U-shaped; both low and high intake may not be beneficial in CKD [5].

The parallel-group randomized trial **was aimed** to determine the effect of CIWI on estimated glomerular filtration rate (eGFR) and RFR in adults with CKD stage 3 and CKD stages 4–5.

Materials and methods

We analyzed the data of CKD WIT, CKD-REIN [3, 5], and ECIWIC [4] trials for CKD 1–2, adding the data of a randomized clinical parallel-group trial of CKD WIT conducted in patients with CKD G3 and HYD45 conducted in patients with CKD G4–5 during 12 months. All patients at each stage were divided into two groups: 1) coaching to increase water intake, 2) coaching to maintain water intake. The primary outcome was the change in kidney function by eGFR from baseline to 12 months. The secondary outcome was a 1-year change in urine RFR. The subjective assessment of the quality of health (QH) has been estimated. CIWI aimed to achieve the diuresis of 1.7–2 L. Overall outcomes were assessed at 0, 6 and 12 months of the trial. RFR was evaluated using 0.45% sodium chloride oral solution.

Results and discussion

CIWI may help preserve renal function loss and decline of eGFR in CKD G1 and G2 but isn't beneficial in CKD G3–5 [3–5] (Fig. 1).

Of 124 patients randomized (mean age 53.2 years; men 83 (67 %)), no one died; mean change in 24-hour urine vo-

lume was 0.6 L per day in CKD G1 group with CIWI and 0.5 L in G2.

No statistically significant data on eGFR depending on CIWI were obtained (Table 1). However, the trend suggests that CIWI improves eGFR in CKD G1 (from 95 to 96 ml/min/1.73 m²) and preserves eGFR decline in CKD G2 (78–78). Although coaching to maintain the same water intake didn't preserve physiological and pathological eGFR decreasing in CKD G1–2 (G1 from 96 to 93, G2 from 76 to 73; t = 0.6; p = 0.29; P ≤ 0.05 for all groups).

An individual analysis of the RFR has shown that patients with RFR more than 50 % (G1 – 19 patients (61 %), G2 – 13 patients (42 %)) had reliable preservation of eGFR with its increase of 1.5 ml/min/1.73 m² on CIWI, while patients with low functional renal reserve had a drop of eGFR at 1.1 ml/min/1.73 m² within 12 months. Patients with low normal serum sodium levels have shown worse results on CIWI.

The reduction of albumin-to-creatinine ratio does not depend on the eGFR but strongly correlates with RFR (CC 0.81). Patient-reported overall QH has been insignificantly higher in CIWI groups.

The randomized clinical parallel-group trial CKD WIT for CKD stage 3 analyzed 631 patients. Our randomized

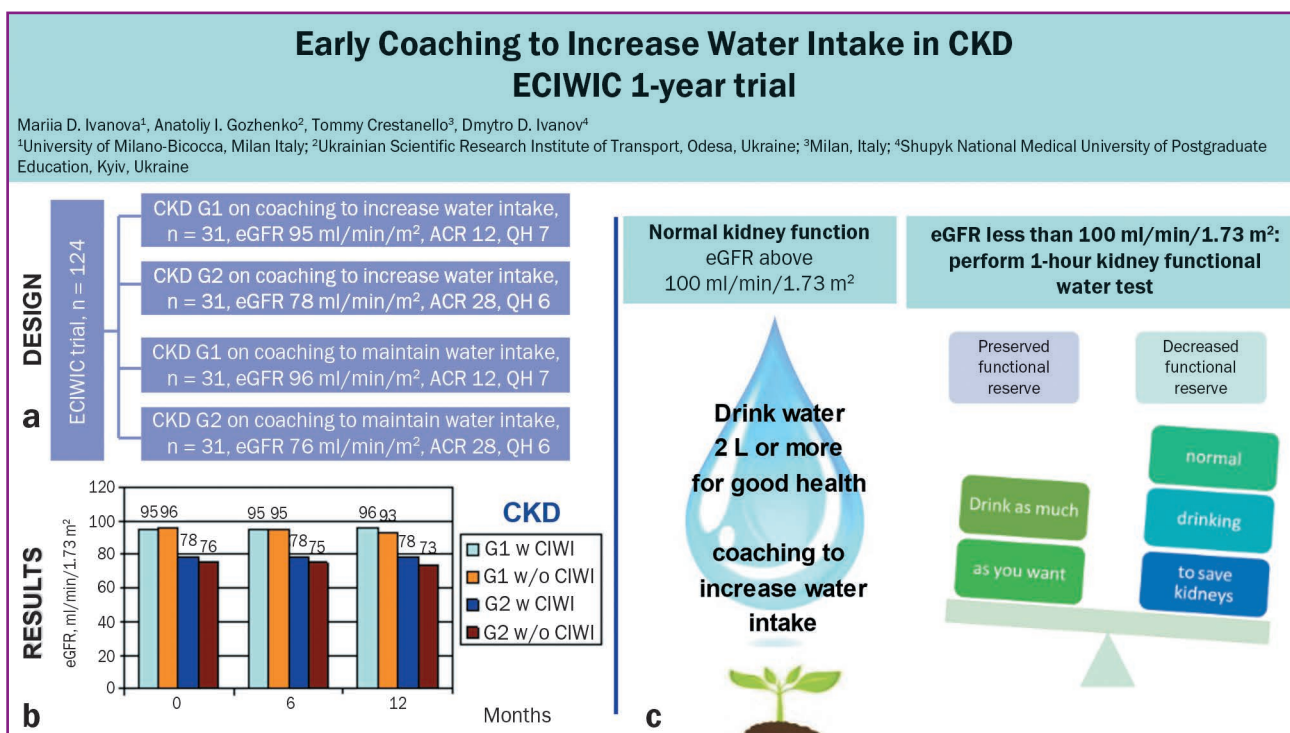


Figure 1. The effectiveness of CIWI in CKD G1 and G2

Table 1. Changes in eGFR in CKD 1–5 (mL/min/1.73 m²)

Intervention	CKD stage				RR G1-G5
	CKD G1, n = 62	CKD G2, n = 62	CKD G3, n = 631	CKD G4–5, n = 62	
With CIWI	+1.2	0	–2.2	–3.3	1.419 (95% CI 0.619–3.255, NNT 9.5)
Without CIWI	–3.0	–3.2	–1.9	–2.1	0.341 (95% CI 0.136–0.854, NNT 5.0)

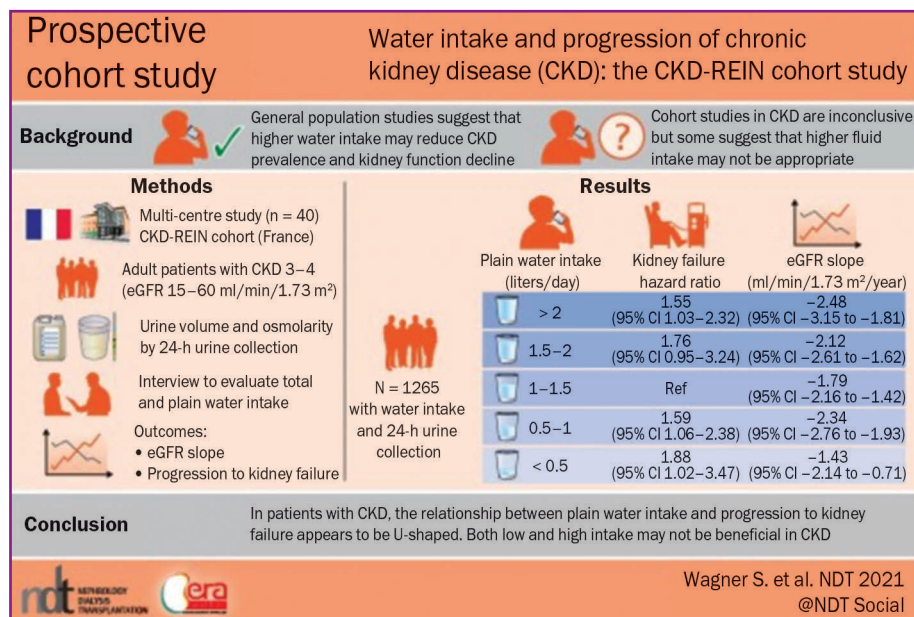


Figure 2

clinical parallel-group trial HYD45 for CKD stage 4–5 enrolled a total of 62 patients (mean age 55.1 years; 35 men (58 %)); mean change in 24-hour urine volume was 0.6 L per day in the G3 group, 0.4 L per day in G4 with CIWI and 0.3 L in G5.

Mean change in eGFR in CKD G3 was -2.2 mL/min/1.73 m² in the hydration group and -1.9 mL/min/1.73 m² in the control group (adjusted difference between the groups -0.3 mL/min/1.73 m² [95% CI -1.8 to 1.2 ; $p = 0.74$]). No statistically significant data on eGFR change in CKD 4–5 depending on CIWI was obtained. However, in the HYD45 trial we had to terminate the study in 6 months due to a more pronounced drop of eGFR in the CIWI group, namely: -3.3 mL vs. 2 mL in the group without CIWI. RFR was 12% in CKD G3, 6% in CKD G4, and negative in CKD G5.

The data of our analysis are presented in Table 1.

The data obtained correlates with the results of a recently published study [6] (Fig. 2).

In any case, patients with CKD should be careful about water load, commensurate with the magnitude of the glomerular filtration rate.

Conclusions

1. Proper recommendations are the coaching to increase water intake that provides physiological diuresis of 1.2–1.8 L and normal urine osmolarity.

2. CIWI is a healthy option, especially for common healthy people with normal renal function.

3. CIWI is healthy and advisable for people with CKD stage 1–2.

4. CIWI loses its benefits with a decrease of renal function from CKD stage 3 to 4 and probably becomes inadvisable in CKD stage 5.

References

1. Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Savyska L.M. Individualization of renoprotection in dependence from estimated glomerular filtration rate and renal functional reserve. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019. 23(1). 9-14. (In Russian). doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14.

2. Ivanov D., Savyska 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*. 2019 Sep. 54(3). 11-17. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.3.06.

3. Clark W.F., Sontrop J.M., Huang S.H., Gallo K., Moist L., House A.A., Cuerden M.S. et al. Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults with Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 8. 319(18). 1870-1879. doi: 10.1001/jama.2018.4930. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801012.

4. Ivanov D., Ivanova M.D. Hydration: the review of 3 trials. *Kidneys*. 2020. 9(1). 10-13. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911.

5. Ivanova M.D., Gozhenko A.I., Crestanello T., Ivanov D.D. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Ann. Nutr. Metab.* Received: January 29, 2020 Accepted: February 5, 2021. Published online. doi: 10.1159/000515276.

6. Wagner S., Merklung T., Metzger M., Bankir L., Laville M., Frimat L., Combe C., Jacquelinet C., Fouque D., Massy Z.A., Stengel B., for the CKD-REIN study group. The list of members of the CKD-REIN study group are in the Appendix, Water intake and progression of chronic kidney disease: the CKD-REIN cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021. doi: 10.1093/ndt/gfab036.

Received 06.05.2021

Revised 21.05.2021

Accepted 02.06.2021 ■

Information about authors

Mariia Ivanova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; contact phone: +380971094024; e-mail: mesangium88@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7636-1000

Anatolij I. Gozhenko, Ukrainian Scientific Research Institute of Transport, Odesa, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-7413-4173

Tommy Crestanello, Milan, Italy

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-2609-0051

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 funding: ECIWIC and HYD45 trials were financially supported by Prof D. Ivanov Medical Practice.

Іванова М.Д.¹, Гоженко А.І.², Tommy Crestanello³, Іванов Д.Д.¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Український науково-дослідний інститут транспорту, м. Одеса, Україна

³М. Мілан, Італія

Примусова гідратація при ХХН стадій 1–5: огляд і детальний аналіз трьох клінічних досліджень

Резюме. Метою паралельного двогрупового проспективного багаточетрового рандомізованого дослідження під назвою «HYD45 — Гідратація при 4–5-й стадіях ХХН», проведеного в 62 пацієнтів із ХХН G4–5, була оцінка розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) із тренуванням для збільшення споживання води (СІWІ) з досягненням мінімально вищого діурезу на 400 мл у 31 пацієнта порівняно з групою ХХН G4–5 без СІWІ. Зазначена тривалість становила 12 місяців, але дослідження було припинене через 6 місяців через більш виражене зниження рШКФ у групі СІWІ, а саме: –3,3 мл проти 2 мл у групі без СІWІ. рШКФ, функціональний резерв нирок (ФНР), співвідношення альбуміну й креатиніну та якість життя пацієнта додатково проаналізовані в цьому дослідженні. Також було проаналізовано три рандомізованих клінічних дослідження, у яких пацієнти з хронічною хворобою нирок стадій 1–2, 3 та 4–5 отримували гідратацію. Результати досліджень вказують на можливу ефективність примусової гідратації на 1–2-й стадії ХХН, що спостерігається в пацієнтів із нормальним або підвищеним функціональним резервом нирок. На стадії 3 ХХН примусова гідратація не показала переваг, а на стадії 4–5 призвела до більшої втрати функції нирок. Узагальнюючи ці дані, автори дійшли висновку, що здоровим людям доцільно споживати кількість рідини, яка за-

безпечує фізіологічний діурез 1,2–1,8 л та нормоосмолярність сечі. СІWІ часто виявляється надмірною, примусова надмірна гідратація може не сприяти здоровому способу життя. СІWІ стає вимушеною надмірною гідратацією, оскільки функція нирок знижується. Можливо, переваги СІWІ втрачаються при ХХН із прогресуванням втрати функції нирок. Вплив на рШКФ протягом 12 місяців може бути позитивним для ХХН стадії 1 та ХХН стадії 2 з нормальним функціональним нирковим резервом. СІWІ, мабуть, недоцільна для хронічних, 3–5-ї, стадій. При ХХН стадії 4–5 ФНР втрачається, що, ймовірно, пояснює негативний вплив на рШКФ. При ХХН G1 СІWІ призводить до оптимального збереження функції нирок зі збільшенням показника рШКФ на 1 мл/хв/1,73 м² на рік порівняно з тим самим споживанням води. При ХХН G2 СІWІ запобігає фізіологічній та патологічній втраті функції нирок, ФНР понад 50 % сприяє відновленню рШКФ при ХХН G1–2. Випробування ЕСІWІС демонструє переваги СІWІ в пацієнтів із ХХН G1–2 зі збереженим ФНР, яке може бути рекомендоване для гальмування прогресування ХХН.

Ключові слова: раннє тренування для збільшення споживання води (примусова гідратація) при ХХН; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; функціональний нирковий резерв

Іванова М.Д.¹, Гоженко А.І.², Tommy Crestanello³, Іванов Д.Д.¹

¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Украинский научно-исследовательский институт транспорта, г. Одесса, Украина

³Милан, Италия

Принудительная гидратация при ХБП 1-5 стадий: обзор и детальный анализ трех клинических исследований

Резюме. Параллельное в 2 группах проспективное многоцентровое рандомизированное исследование под названием «HYD45 - Гидратация при ХБП 4-5 стадий», выполненное у 62 пациентов с ХБП G4-5, было направлено на оценку рСКФ при проведении принудительной гидратации (СІWІ) с достижением более высокого диуреза минимально на 400 мл у 31 пациента и группой сравнения из 31 пациента с ХБП G4–5 без СІWІ. Заявленная продолжительность исследования составляла 12 месяцев, исследование было прекращено через 6 месяцев из-за более выраженного падения рСКФ в группе СІWІ, а именно: –3,3 мл по сравнению с 2 мл в группе без СІWІ. В этом исследовании дополнительно анализировались рСКФ, почечный функциональный резерв (ФПР), САК (соотношение альбумина к креатинину) и качество жизни пациента. Кроме того, были проанализированы три рандомизированных клинических исследования, в которых пациенты с ХБП 1-2 (собственное), 3 и 4-5 стадиями (собственное) получали гидратацию. Результаты исследований указывают на возможную эффективность СІWІ при 1-2 стадии ХБП, которая встречается у пациентов с нормальным или повышенным функциональным резервом почек. На стадии 3 ХБП СІWІ не показала положительных результатов, а на стадии 4-5 стадии ХБП принудительная гидратация приводила к большей потере функции почек. Обобщая эти данные, авторы пришли к выводу, что здоровым людям, ве-

роятно, целесообразно потреблять такое количество жидкости, которое обеспечивает физиологический диурез 1,2-1,8 л и нормоосмолярность мочи. СІWІ часто бывает чрезмерным, принуждение к чрезмерной гидратации может не способствовать здоровому образу жизни. СІWІ превращается в принудительную избыточную гидратацию по мере снижения функции почек. Возможно, преимущества СІWІ теряются при ХБП с прогрессирующей потерей почечной функции. Положительный эффект СІWІ в течение 12 месяцев может быть положительным при ХБП 1 и 2 стадии с нормальным функциональным резервом почек. СІWІ, вероятно, нецелесообразен для хронических стадий 3-5. При ХБП 4-5 ФПР не сохраняется, что, вероятно, объясняет негативный эффект СІWІ. При ХБП G1 СІWІ приводит к сохранению функции почек с увеличением СКФ на 1 мл/мин/м²/год по сравнению с тем же потреблением воды. При ХБП G2 СІWІ предотвращает физиологическую и патологическую потерю функции почек, ФПР выше 50% способствует восстановлению рСКФ при ХБП G1-2. Исследование ЕСІWІС демонстрирует преимущества СІWІ у пациентов с ХБП G1-2 и сохраненным ФПР и может быть рекомендовано для торможения прогрессирования ХБП.

Ключевые слова: обучение увеличению потребления воды (принудительная гидратация) при ХБП; рСКФ; функциональный резерв почек

Городецька А.І.¹, Дядик О.О.², Іванова М.Д.²¹Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 5», м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

Клініко-морфологічна характеристика ураження нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС у пацієнтів, які не отримували антиретровірусну терапію

Резюме. В епоху антиретровірусної терапії (АРТ) розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН) серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів є значним ускладненням, не пов'язаним безпосередньо з синдромом набутого імунodefіциту, ризик появи якого значно підвищується при коінфекції вірусом гепатиту С (ВГС). Патогенетичні шляхи розвитку уражень тканини нирки та формування морфологічного субстрату для кожного з вірусів є різними, але імуніоопосередковані механізми є спільною ланкою для розвитку імуніокомплексних захворювань. Для оцінки та прогнозування їх морфогенезу ми досліджували автопсію нирок 20 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, які не отримували АРТ, та залежність виявленого морфологічного субстрату від рівня CD4+ у крові. Ми спостерігали переважно сегментарну мезангіальну проліферацію з розширенням мезангіального матриксу з ураженням клубочків $\geq 50\%$ у 15 (75 %) випадках та з залученням $< 50\%$ клубочків у 3 (15 %) випадках. Ендокапілярна проліферація, інфільтрація клубочків моноцитами, нейтрофільними лейкоцитами, сегментарними макрофагами виявлена в 2 (10 %) випадках при залученні $\geq 50\%$ клубочків, що було розцінено як ексудативний компонент запальної реакції. У всіх випадках верифіковані склероз капілярних петель, що переважно супроводжувався їх спадінням/колапсом, потовщення стінок капілярів, а саме базальних мембран капілярів, і сегментарний склероз капілярних петель клубочка різного ступеня вираженості. Початковий інтерстиціальний фіброз строми був виявлений у 5 (25 %) випадках, дегенеративні зміни звивистих канальців — у 9 (45 %), переважно за показником T0-T1. Позитивна експресія IgA, IgM та IgG, C3 фракції комплекменту у вигляді лінійних і гранулярних депозитів вздовж ендотелію капілярів мала інтенсивність від «+» до «+++». При зіставленні морфологічного патерна та рівня CD4+ у крові виявлено, що пацієнти з вираженою імуніосупресією демонструють меншу кількість знайдених змін, переважно склеротичного характеру, а з підвищенням рівня CD4+ морфологічний субстрат збагачується проліферативним компонентом. Експресія імуніоглобулінів і компонентів системи комплекменту при імуніогістохімічному дослідженні, зокрема в зонах склеротичних змін, верифікує наявність пролонгованих імуніокомплексних уражень. Для визначення детального морфогенезу доцільно в подальшому провести кореляційний аналіз отриманих результатів із контрольними групами.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція; вірусний гепатит С; хронічна хвороба нирок; гломерулонефрит; CD4+; ВІЛ-асоційована нефропатія; імуніокомплексне ураження нирок; морфогенез

Вступ

Понад 30 мільйонів людей у всьому світі інфіковані вірусом імуніodefіциту людини (ВІЛ). В епоху антиретровірусної терапії (АРТ) ускладнення, не пов'язані з синдромом набутого імуніodefіциту (СНІД), такі як хвороби нирок, роблять важливий внесок у рівень захворюваності та смертності [1]. Ризик розвитку гострої та

хронічної хвороби нирок (ХХН) у ВІЛ-інфікованих залишається вищим, ніж серед загальної популяції, проте з застосуванням АРТ рідше розвивається ВІЛ-асоційована нефропатія (ВІЛ-АН). Натомість частіше діагностується ВІЛ-асоційоване імуніокомплексне ураження нирок (ВІЛ-ІК), що становить різномірну групу захворювань нирок. Розвиток ХХН є значним ускладненням для ВІЛ-

© «Нирки» / «Kidneys» (Pochki), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Дядик Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри патологічної та топографічної анатомії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: alena0566@gmail.com, pathology-nmapo@ukr.netFor correspondence Olena Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com, pathology-nmapo@ukr.net

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

інфікованих, ризик появи якого значно підвищується через часту наявність таких факторів, як расова приналежність до чорношкірої популяції, діабет, гіпертонія та коінфекція вірусом гепатиту С (ВГС). Коінфекція ВІЛ/ВГС пов'язана зі значним збільшенням ризику розвитку різноманітних форм нефропатій [1–4].

Виділяють дві найпоширеніші форми ураження нирок, пов'язані з ВІЛ, — це колаптоїдна гломерулопатія (collapsing glomerulopathy), відома як ВІЛ-АН, та група пов'язаних з циркулюючими імуноглобулінами або імунними комплексами (ЦІК) гломерулонефритів, таких як ІgА-нефропатія, постінфекційний гломерулонефрит, мезангіопроліферативний гломерулонефрит, вовчаково-подібний гломерулонефрит (lupus-like nephritis), мембранопроліферативний гломерулонефрит, криоглобулінемічний гломерулонефрит та інші [5, 6]. Колумбійська класифікація фокально-сегментарного гломерулосклерозу (ФСГС) визначає п'ять типів уражень клубочків: колаптоїдний (COLL), клітинний (CELL), перихілярний (PH), ураження верхівки клубочка (GTL) та неспецифічний (NOS) варіант. ФСГС, колаптоїдний і неструктуривний варіанти описані при ВІЛ-АН [5]. Гіперпластичне пошкодження клубочків визначають як загальний патогенетичний компонент у розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань нирок, хоча джерело проліферативної епітеліальної активності незрозуміле. Імунна активація, як системна, так і безпосередньо в структурах нирки, різко змінюється при зараженні ВІЛ-1 і може відігравати роль у прискоренні та загостренні ВІЛ-асоційованих захворювань нирок [6].

Хоча в клінічних умовах складно визначити, чи є ураження гломерулярних структур невід'ємною частиною розвитку вірусної інфекції, існують клінічні й експериментальні дані, що підтверджують взаємозв'язок специфічних ВІЛ-асоційованих циркулюючих імунореактивних, включаючи ідіопатичні антитіла й антитіла, спрямовані проти білків gp120, gp41 та p24, з розвитком гломерулонефриту. Співіснування з іншими патогенами, зокрема ВГС, може впливати на патогенез ВІЛ-ІК. Імуноопосередковані механізми можуть також лежати в основі запальної клітинної інфільтрації, спричиняючи тубулоінтерстиціальні захворювання нирок, зокрема дифузний інфільтративний лімфоцитоз [5]. Виявлення депозитів ІgM, ІgG, ІgA та фракцій комплементу C3, C1q в різних гломерулярних, тубулярних, інтерстиціальних і судинних структурах з однаковим розподілом ВГС підтверджує наявність імуноопосередкованого патогенетичного механізму розвитку гломерулонефриту. При цьому вірус є мішенню для циркулюючих імуноглобулінів і, можливо, комплементу, що призводить до подальшої активації та вироблення запальних факторів. Крім того, відсутність демонстрації у пацієнтів з ФСГС імуноглобулінів або відкладення фракцій комплементу *in situ* вказує на існування можливих інших потенційних патогенетичних механізмів ураження нирок. Припускають, що основний білок ВГС взаємодіє з кількома клітинними білками [7] і здатний викликати фіброгенний ефект, збільшуючи секрецію колагенпродукуючих молекул (TGF- β 1, проколаген альфа 1), тоді як неструктурні

білки ВГС мають різні біологічні функції та переважно провокують прозапальні дії [8]. Це означає, що різний розподіл ВГС-пов'язаних білків у функціональних структурах нирок може підтримувати різні патогенетичні шляхи, що відповідає таким при розвитку ВІЛ-ІК [9, 10].

Відомості про ретроспективний аналіз коінфікованих пацієнтів без клінічних ознак гломерулярних захворювань включають діагностовані випадки мембранопроліферативного та мезангіопроліферативного гломерулонефритів, вогнищевий гломерулосклероз і неспецифічні гломерулярні захворювання без уточнення їх морфологічного субстрату [11].

Мета дослідження. Виявити та описати морфологічний субстрат ураження нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС серед пацієнтів, які не приймали АРТ, та дослідити залежність від рівня імуносупресії для оцінки та прогнозування морфогенезу імунокомплексних уражень.

Матеріали та методи

Дослідження виконувалось на базі КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5» та кафедри патологічної та топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Нами був проведений ретроспективний аналіз 386 летальних випадків серед пацієнтів з ВІЛ протягом 2013–2020 рр., серед яких відібрано 20 випадків відповідно до дизайну дослідження. Для даної групи були використані такі критерії включення: встановлений діагноз ВІЛ та ВГС, відсутність прийому АРТ, та невключення: встановлений клінічний або патологоанатомічний діагноз соматичного захворювання з ураженням нирок (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, атеросклероз з ураженням ниркових артерій); генералізована інфекція з ураженням нирок (опортуністичні, вірусні та бактеріальні інфекції, підтверджені лабораторно); зареєстровані дані щодо системного прийому ін'єкційних наркотичних речовин; прийом АРТ в будь-який період захворювання.

Під час виконання дослідження були встановлені додаткові критерії невключення (за морфологічними показниками) — гострий некротичний нефроз (токсичної, ішемічної дії).

Клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, тести були виконані в акредитованих закладах і лабораторіях.

Середній вік пацієнтів становив $38,8 \pm 11,8$ року, серед них було 9 (46 %) жінок та 11 (54 %) чоловіків. Всі досліджувані пацієнти були європеїдної раси.

Фрагменти тканини нирок поміщались у нейтральний забуферений розчин формальдегіду (рН 7,4) та фіксувались протягом 24–48 годин. Після дегідратації шматочки заливали в парафін згідно зі стандартною методикою. На ротатійному мікротомі Microm (Carl Zeiss, Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 3–4 мікрони та забарвлювали гематоксином та еозином за конго червоним, за Массоном, ставилася PAS-реакція [12]. Для подальшого імуногістохімічного дослідження (ІГХД) зрізи поміщались на вкриті адгезивом скельця SuperFrost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів вико-

ристовували цитратний буфер з рН 6, буфер EDTA, рН 8. В дослідженні використані система детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto виробництва Thermo Fisher Scientific (США), кролячі поліклональні антитіла до IgA, IgG, IgM (DAKO), кролячі поліклональні антитіла до фракцій комплементу С3 та С1q (полікомплемента, Thermo), моноклональні мишачі антитіла до В-лімфоцитів CD20 (клон L26, Thermo), моноклональні мишачі антитіла до макрофагів CD68 (клон KP1, Thermo). Препарати дозобарвлювали гематоксином Маєра. В подальшому зрізи поміщали в напівсинтетичне середовище Eukit (Kaltek, Італія).

Інтенсивність забарвлення депозитів імуноглобулінів, фракцій комплементу позначали як відсутню, слабку, помірну та виражену (від 0 до «+++» відповідно). При аналізі позитивних CD20 В-лімфоцитів та CD68 макрофагів вивчали 10 полів зору, для підрахунку середньої кількості позитивних клітин визначали площу кожного поля зору, проводили кількісний підрахунок позитивно забарвлених клітин (коричневе забарвлення), потім розраховували середню кількість клітин на одиницю площі (на 1 мм²). Мікроскопічне дослідження та фотоархівування препаратів проводили з використанням світлооптичних мікроскопів «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam105 color, «Carl Zeiss» AX10 (Німеччина) та системи обробки даних «Axiovision» при збільшенні об'єктиву ×10, ×20, ×40, біокулярної насадки ×1,5 та окулярів ×10.

Результати та обговорення

При опрацюванні медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих серед клінічних і патологоанатомічних діагнозів жодного разу не відзначалось ВІЛ- та/або ВГС-асоційоване ураження нирок. У 9 пацієнтів зазначений розлад ниркової функції без верифікації етіологічного фактора. Біохімічні показники варіювали наступним чином: протеїнурія — 12 (60 %) випадків; мікрогематурія — 9 (46 %) випадків; підвищення рівня креатиніну спостерігалось у 10 хворих (54 %); сечовини — у 12 (60 %); циліндрурія — у 16 (60 %); кристали — у 3 (15 %). Артеріальна гіпертензія ретроспективно діагностована в 1 випадку. Таким чином, зафіксовано або кількаразове збільшення ниркових проб, що можна розцінювати здебільшого як термінальний показник, або субклінічні та нормальні показники без порушення ниркової функції. Імунологічне дослідження виконано в обсязі скринінгу рівня CD4+ та вірусного навантаження (за наявністю останнього).

При оцінці морфологічної картини було виконане покритеріальне описання без верифікації нозологічних форм з переважним використанням критеріїв патоморфологічної оцінки з Оксфордської класифікації (ОК) [13–15]. Мезангіальна гіперцелюлярність (М) визначається наявністю > 4 мезангіальних клітин у будь-якій мезангіальній ділянці клубочка та оцінюється як М0 за наявності у < 50 % клубочків або М1 при ≥ 50 % [15–17]. При оцінці даних змін ми спостерігали переважно сегментарну мезангіальну проліферацію з розширенням мезангіального матриксу з ураженням клубочків ≥ 50 % у 15 (75 %) випадках та з залученням < 50 % клубочків у

3 (15 %) випадках. Проте з огляду на те, що для оцінки даних за ОК достатньо 8 клубочків, а середня кількість клубочків в досліджуваних нефроптатах становила 50, ми інтерпретували виявлені зміни як «→» за наявності менше ніж у 5 % клубочків, «±» за наявності у 5–20 % клубочків та «+» або «++» при виявленні М у 20–50 % та ≥ 50 % клубочків відповідно (рис. 1). При ІГХД у зонах М було виявлено експресію CD68 (рис. 2), що свідчить про макрофагальну активність — поодинокі клітини з переважною локалізацією в мезангіумі. Серед імуноглобулінів виявлено експресію IgM у вигляді множинних депозитів у клубочках, зокрема вогнищеві гранулярні депозити мезангіума до «+++». IgG та С3 візуалізуються як дрібні гранулярні депозити до «+».

Ендокапілярна проліферація (Е) визначається як гіперцелюлярність внаслідок збільшення кількості клітин у просвіті капілярів клубочків та оцінюється як Е0 — за відсутності такої або Е1 — за наявності хоча б в одному [16, 17]. При описанні компонента Е ми виявили інфільтрацію клубочків моноцитами, нейтрофільними лейкоцитами, сегментарними макрофагами в 2 (10 %) випадках при залученні ≥ 50 % клубочків, що було розцінено як ексудативний компонент запальної реакції. Морфологічна картина даних випадків відповідала мембранопрولیферативному гломерулонефриту. Клітинний інфільтрат у просвіті капілярних петель (моноцити, поліморфно-ядерні лейкоцити, вогнищевий каріорексис, ділянки фібриноїдного некрозу) та нерівномірно виражений набряк і сегментарна проліферація ендотеліальних клітин при залученні 20–50 % клубочків верифіковані у 2 (10 %) випадках. Позитивна експресія IgA, IgM та IgG, фракції комплементу С3 у вигляді лінійних та гранулярних депозитів вздовж ендотелію капілярів мала інтенсивність від «+» до «+++» (рис. 3, 4).

Одним із важливих компонентів морфологічного субстрату нефропатії був сегментарний гломерулосклероз (S), що визначався як наявність ділянок адгезії (зрошення периферійних капілярних петель з епітелієм капсули Боумена) та склерозу частини, але не цілого гломерулярного пучка. Зміни оцінювали як S0 за відсутності та S1 за наявності сегментарного гломерулосклерозу відповідно [16, 17]. Склероз капілярних петель, що переважно супроводжувався їх спадінням/колапсом, був виявлений у всіх досліджуваних випадках. Потовщення стінок капілярів, а саме базальних мембран капілярів, що часто піддаються псевдорозщепленню з утворенням двоконтурних базальних мембран — феномен «трамвайної колії», сегментарний склероз капілярних петель клубочка різного ступеня вираженості також наявні у всіх випадках. Поряд із цим спостерігалась експресія депозитів IgA в межах від «+» до «++» та С3 фракції комплементу від «+» до «+++» відповідно (рис. 4, 5).

У 10 (50 %) випадках виявлені нерівномірне потовщення, вогнищеве розщеплення капілярних петель та склероз капсули Боумена. У 3 (15 %) випадках наявний повний склероз 5–20 % клубочків та у 2 (10 %) — ≥ 50 % клубочків. У більшості з них наявний перигломерулярний запальний інфільтрат, позитивний до CD68 та з поодинокими CD20-позитивними В-лімфоцитами. ФСГС

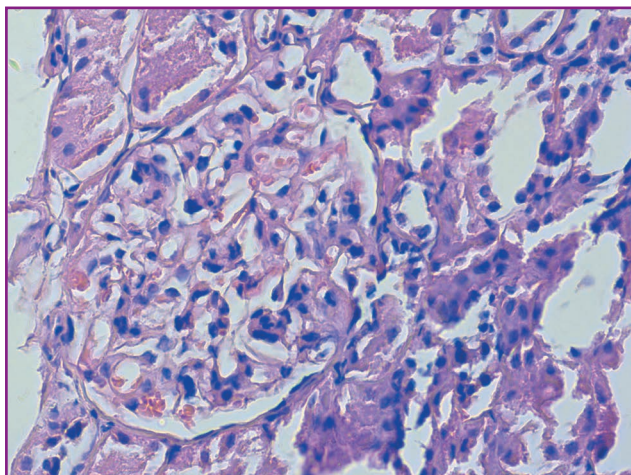


Рисунок 1. Мезангіальна гіперцелюлярність, дегенеративні зміни в епітелії каналців, незначна перигломерулярна клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 400$

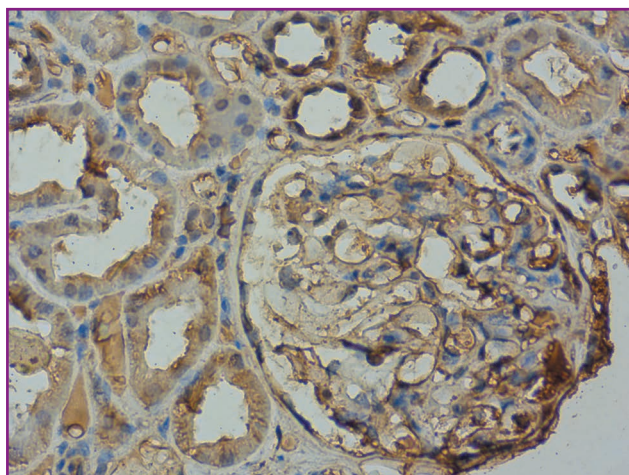


Рисунок 4. Лінійні та гранулярні різного розміру депозити С3 вздовж ендотелію капілярів, в подоцитах, в епітелії каналців. ІГХД із С3, збільшення $\times 400$

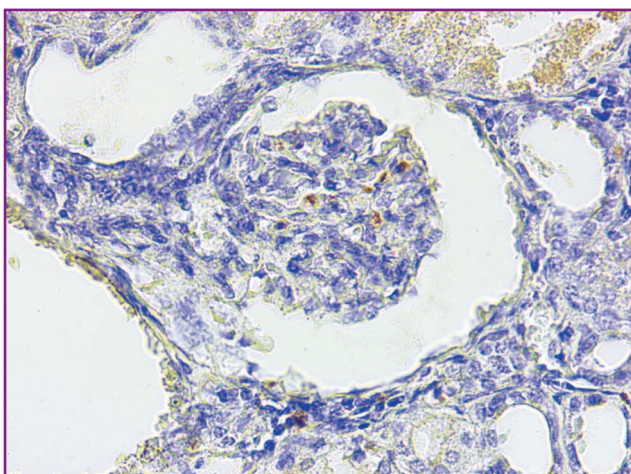


Рисунок 2. Позитивна експресія макрофагів у зоні мезангію, в ділянках перигломерулярного клітинного інфільтрату. ІГХД з CD68, збільшення $\times 200$

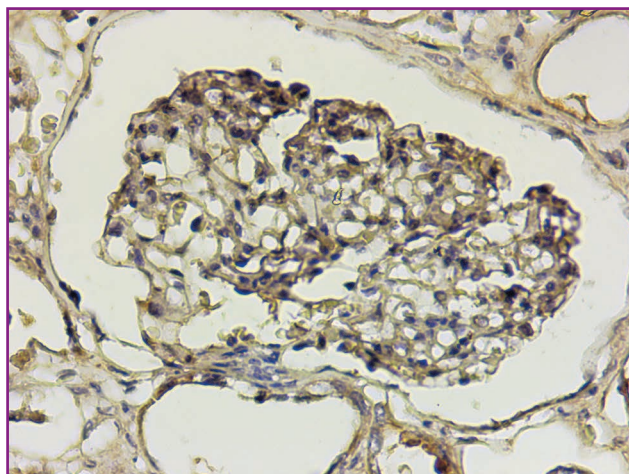


Рисунок 5. Гранулярні депозити IgA в зонах периферичних капілярних петель. ІГХД з IgA, збільшення $\times 400$

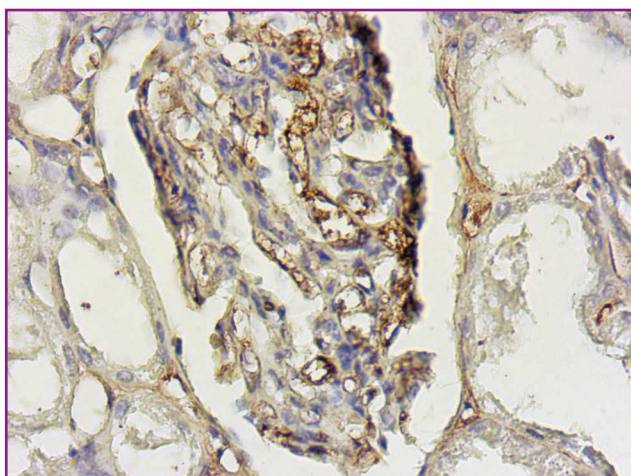


Рисунок 3. Лінійні, сегментарно-гранулярні депозити IgM вздовж ендотелію капілярів, в зонах склерозу, вогнищево в базальній мембрані капсули Боумена. ІГХД з IgM, збільшення $\times 400$

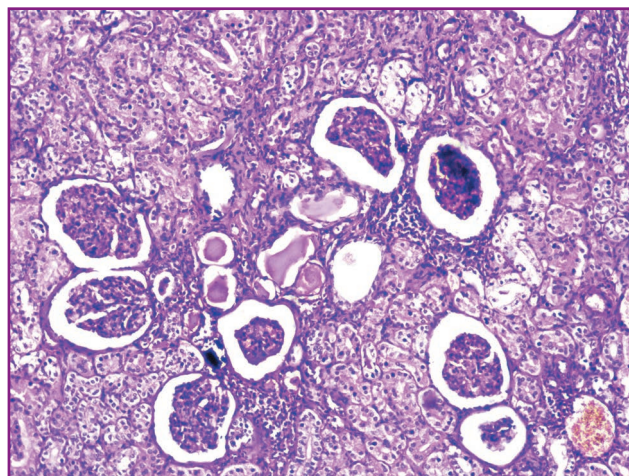


Рисунок 6. ФСГС, кістозноподібна дилатація частки каналців, дегенеративні зміни епітелію каналців. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 50$

верифікований у 12 (60 %) випадках із залученням ≥ 50 % клубочків.

Для оцінки стану тубулоінтерстиціального компонента використовували критерій ОК Т — атрофію каналців/інтерстиціальний фіброз, які визначались як розрахунковий відсоток площі кори з атрофією каналців (за наявності) та інтерстиціального фіброзу. Залежно від площі змін отриманий результат розподіляли таким чином: Т0 — < 25 %, Т1 — $25\text{--}50$ % і Т2 — > 50 % [16, 17]. Початковий інтерстиціальний фіброз стріми був виявлений у 5 (25 %) випадках, переважно за показником Т0–Т1. У випадку з мембранозним гломерулонефритом наявний «павутиноподібний» (webby) склероз інтерстицію інтенсивністю Т1–Т2. Дегенеративні зміни звистих каналців у вигляді різних видів паренхіматозної дистрофії з вогнищами субатрофії й атрофії епітелію з потовщенням та розщепленням тубулярної базальної мембрани наявні у 9 (45 %) випадках зі ступенем вираженості Т0–Т1. Такі зміни мали вогнищевий характер з переважною перигломерулярною локалізацією при

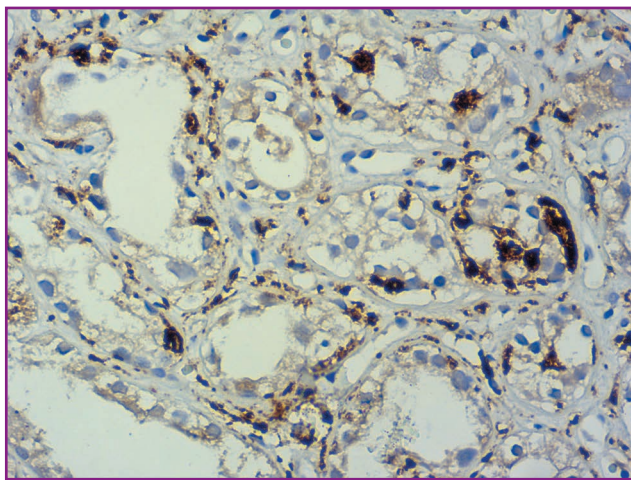


Рисунок 7. Позитивні В-лімфоцити в інтерстиціальному інфільтраті, проміж каналцями в стрімі. ІГХд з CD20, збільшення $\times 400$

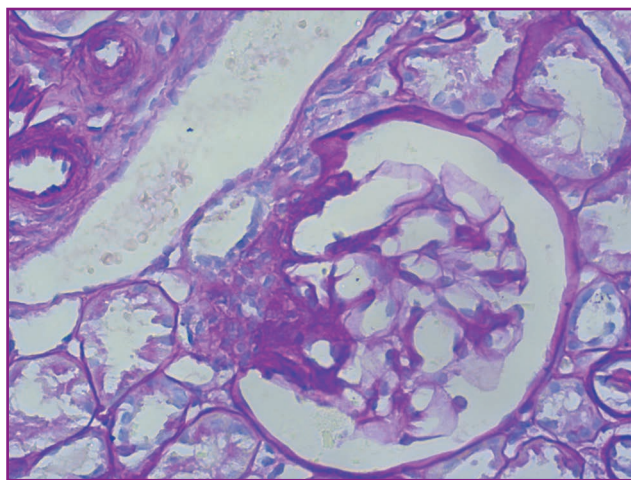


Рисунок 8. Формування фіброклітинного півмісяця, потовщення базальної мембрани капсули Боумена, дегенеративні зміни епітелію каналців, склероз судин. PAS-реакція, збільшення $\times 400$

ФСГС та повному склерозі клубочка. У 10 (50 %) випадках виявлені інтерстиціальні вогнищеві невеликого розміру лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати. У даних випадках також виявлені дегенеративні зміни з вогнищами субатрофії й атрофії епітелію каналців. Кістозно-подібна дилатація каналців спостерігалась у 2 випадках (10 %) перигломерулярно, що розцінено як компонент морфологічного субстрату ВІЛ-АН (рис. 6), який є прогнозованим субстратом цитопатичної дії ВІЛ без прийому АРТ. При ІГХД-фенотипі клітинних інфільтратів відзначалось, що їх склад був переважно монорморфним, його становили CD68-позитивні макрофаги з експресією від «++» до «+++» та поодинокі CD20-позитивні В-лімфоцити (рис. 7).

Починаючи з 2013 року оновлена ОК включає критерій С (crescents) — наявність півмісяців і мікропівмісяців, що є проліферацією епітелію вісцеральних клітин капсули Боумена й епітеліальною гіперплазією та гіпертрофією. Оцінюється як С0 — відсутність півмісяців, С1 — наявність півмісяців в 1–4 клубочках та С2 — наявність півмісяців у більш ніж 4 клубочках [16, 17]. Такі зміни були нами виявлені лише в двох випадках (10 %) з показником С1 (рис. 8).

При зіставленні морфологічного патерна та рівня CD4+ у крові виявлено кореляцію поліморфності з рівнем імуносупресії: пацієнти з вираженою супресією демонструють меншу кількість знайдених змін, переважно склеротичного характеру. З ростом рівня CD4+ спостерігається залучення клітинного імунітету (тубулоінтерстиціальні зміни), морфологічний субстрат збагачується проліферативним компонентом. Водночас компоненти ВІЛ-АН та термінальні склеротичні зміни клубочків верифіковані в пацієнтів з більш збереженим імунним рівнем — від 100 до 200 CD4+. Це можна пояснити спотворенням імунної відповіді внаслідок імуносупресії, що в критичній зоні (CD4+ < 50 клітин) спотворює імункомпетентні механізми — антигенпрезентацію та продукування імуноглобулінів [8, 18, 19]. З іншого боку, склеротичні зміни, в зоні яких виявлено помірну експресію імуноглобулінів, можуть свідчити про наявність пролонгованого імунокомплексного ураження. На рис.

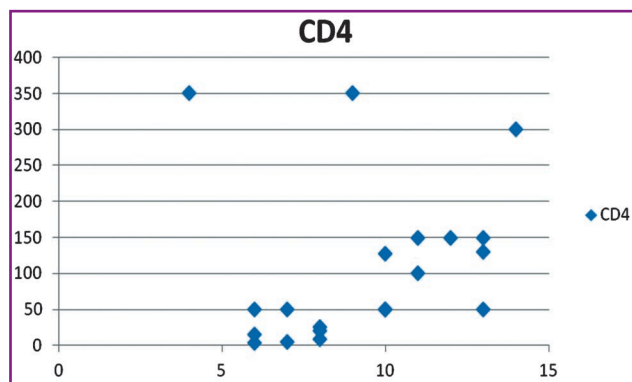


Рисунок 9. Залежність широти морфологічного спектра від рівня CD4+: вертикальна вісь — кількість CD4+ (cell/uL) у крові; горизонтальна вісь — кількість виявлених морфологічних змін у пацієнта

9 наведена залежність широти морфологічного спектру від рівня CD4+, де вертикальна вісь відображає кількість CD4+ (cell/uL) у крові, а горизонтальна — кількість виявлених морфологічних змін для кожного випадку.

У випадках, коли при високому рівні клітин спостерігалась найнижча кількість виявлених морфологічних змін, ураження нирок було невираженим, а склеротичні зміни — майже відсутніми. Також у 5 (25 %) випадках верифіковані клініко-морфологічні зміни, достатні для діагностів мембранопроліферативного, мембранозного гломерулонефриту, та вогнищеві зміни, характерні для ВІЛ-АН.

Висновки

1. Морфологічна картина ураження нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС є поліморфною. Вона представлена як неспецифічними окремими нозологічними формами (мембранопроліферативним, мембранозним гломерулонефритом), так і патогномонічними змінами (ВІЛ-АН).

2. Спостерігається взаємозв'язок рівня імуносупресії та морфологічного патерна: пацієнти з вираженою імуносупресією демонструють меншу кількість знайдених змін, переважно склеротичного характеру, а зі збільшенням рівня CD4+ морфологічний субстрат збагачується проліферативним компонентом.

3. Експресія імунoglobulinів і компонентів системи комплементу при ІГХД верифікує наявність імунотоксичних уражень нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС.

4. Морфологічні зміни у вигляді півмісяців, поширений ФСГС та повний гломерулосклероз можна вважати несприятливими прогностичними ознаками перебігу хвороби.

5. Для визначення детального морфогенезу доцільно в подальшому провести кореляційний аналіз отриманих результатів з контрольними групами — пацієнти з коінфекцією та моноінфекцією ВІЛ на АРТ.

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

Фінансування: витрати на дослідження, його аналіз та представлення покриті власними коштами дослідників.

Список літератури

- Wyatt C.M., Malvestutto C.D. et al. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2008 Sep 12. № 22(14). P. 1799-1807. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830e0152.
- Wyatt C.M. *Kidney Disease and HIV Infection*. *Top Antivir. Med.* 2017 Feb/Mar. № 25(1). P. 13-16. PMID: 28402929. PMID: PMC5677039.
- Rossi C., Raboud J., Walmsley S. et al. Canadian Observational Cohort (CANOC) Collaboration. Hepatitis C co-infection is associated with an increased risk of incident chronic kidney disease in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. *BMC Infect. Dis.* 2017 Apr 4. № 17(1). P. 246. doi: 10.1186/s12879-017-2350-8.
- Izzedine H., Sene D. et al. Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients. *AIDS*. 2009 June 19. Vol. 23. Issue 10. P. 1219-1226.

5. Bruggeman L.A., Nelson P.J. Controversies in the pathogenesis of HIV-associated renal diseases. *Nature reviews. Nephrology*. 2009. № 5(10). P. 574-581. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.139>

6. Cohen S.D., Kopp J.B., Kimmel P.L. et al. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 14. doi: 10.1056/NEJMra1508467.

7. Shmagel K.V., Shmagel N.G., Chereshnev V.A. et al. Immunity activation in HIV infection. *Medical Immunology (Russia)*. 2017. Vol. 19. № 5. P. 489-504. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504.

8. Ketlinsky S.A. Humoral immune response to HIV-1 infection and altered function of B lymphocytes. *Medical Immunology (Russia)*. 2012. № 14(3). P. 183-188. doi.org/10.15789/1563-0625-2012-3-183-188.

9. Sansonno D., Lauletta G., Montrone M. et al. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clinical and experimental immunology*. 2005. № 140(3). P. 498-506. doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02778.

10. André P., Komurian-Pradel F., Deforges S. et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J. Virol.* 2002 Jul. № 76(14). P. 6919-28. doi: 10.1128/jvi.76.14.6919-6928.2002.

11. Morphological classification of renal diseases. Available from: https://eurecamed.com.ua/services/morphological_classification_of_renal_diseases

12. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. *Kidney inter.* 2012. Suppl. 2. P. 1-138.

13. Haas M., Rastaldi M.P., Fervenza F.C. Histologic classification of glomerular diseases: clinicopathologic correlations, limitations exposed by validation studies, and suggestions for modification. *Kidney Int.* 2014 Apr. № 85(4). P. 779-93. doi: 10.1038/ki.2013.375.

14. Huang X., Ma L., Ren P. et al. Updated Oxford classification and the international study of kidney disease in children classification: application in predicting outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Diagn. Pathol.* 2019 May 10. № 14(1). P. 40. doi: 10.1186/s13000-019-0818-0.

15. Wang M., Wang R., He X. et al. Using MEST-C Scores and the International Study of Kidney Disease in Children Classification to Predict Outcomes of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Children. *Front. Pediatr.* 2021 Apr 14. № 9. P. 658845. doi: 10.3389/fped.2021.658845.

16. Alamartine E., Sauron C., Laurent B. et al. The use of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Oct. № 6(10). P. 2384-8. doi: 10.2215/CJN.01170211.

17. What is the MEST-C score for immunoglobulin A (IgA) nephropathy? Available from: <https://www.medscape.com/answers/239927-81336/what-is-the-mest-c-score-for-immunoglobulin-a-iga-nephropathy>. Accessed May 19, 2020.

18. Saidakova E.V., Shmagel K.V., Korolevskaya L.B. et al. CD4+ T-cell cycling in HIV-infected patients with the discordant immunologic response to the antiretroviral therapy. *Cytology (Russia)*. 2018. Vol. 20. № 12. doi: 10.4311/S0041377118120160.

19. Shmagel K.V., Shmagel N.G., Chereshnev V.A. Immunity activation in HIV infection. *Medical Immunology (Russia). Meditsinskaya Immunologiya*. 2017. Vol. 19. № 5. P. 489-504. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504.

20. Alter G., Moody M.A. The humoral response to HIV-1: new insights, renewed focus. *The Journal of infectious diseases*. 2010. № 202 (suppl. 2). S315-S322. <https://doi.org/10.1086/655654>

Отримано/Received 29.04.2021

Рецензовано/Revised 13.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2021 ■

Information about authors

Anna Gorodetska, graduate student of Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Head of pathology department in Kyiv city clinical hospital 5, Kyiv, Ukraine; contact phone: +380991161109, e-mail: Einzamkeit2@gmail.com, pathology@kmlf5.org.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0375-3927>

Olena Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com, pathology-nmapo@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Mariia Ivanova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; contact phone: +380971094024; e-mail: mesangium88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7636-1000>

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.

Funding. The research had no sponsor support. Costs for investigation, its analysis, and presentation are covered by the authors only.

A.I. Gorodetska¹, O.O. Dyadyk², M.D. Ivanova²

¹PNU "Kyiv City Clinical Hospital 5", Kyiv, Ukraine

²Shupyk National University of Public Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Clinical and morphological characteristic of kidney damage in HIV/HCV co-infected patients who did not receive antiretroviral therapy

Abstract. In the era of antiretroviral therapy (ART), the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients is a significant complication not directly related to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), the risk of which is increased with co-infection with hepatitis C virus (HCV). The pathogenetic pathways of the development of kidney tissue damage and the formation of a morphological substrate for each of the viruses are different, but the immune-mediated mechanisms are a common link for the development of immune complex diseases. We studied renal necropsy samples in 20 patients with HIV/HCV co-infection who did not receive ART, and the dependence of the identified morphological substrate on the level of CD4+ in the blood, to assess and predict their morphogenesis. We observed predominantly segmental mesangial proliferation with an expansion of the mesangial matrix and glomerular involvement $\geq 50\%$ in 15 (75%) cases and glomerular involvement $< 50\%$ in 3 (15%) cases. Endocapillary proliferation (E), infiltration of glomeruli with monocytes, neutrophil leukocytes, segmental macrophages were found in 2 (10%) cases with the involvement of $\geq 50\%$ of glomeruli, which was regarded as an exudative component of the inflammatory response. In all cases, sclerosis of capillary loops was verified, which was mainly accom-

panied by their collapse, thickening of the capillary walls, namely the basement membranes of capillaries and segmental sclerosis of capillary loops of the glomeruli of varying severity. Initial interstitial stromal fibrosis was found in 5 (25%) cases, degenerative changes in the convoluted tubules — in 9 (45%), mainly with the T0–T1 level. Positive expression of IgA, IgM, IgG, and C3 complement fractions in the form of linear and granular deposits along the capillary endothelium was detected with an intensity of “+” to “++”. We compared the verified morphological pattern and the level of CD4+ in the blood and found that patients with deeper immunosuppression show fewer changes, mainly characterized as sclerotic. Moreover, with an increase in the level of CD4+, the morphological substrate is enriched with a proliferative component. Expression of immunoglobulins and components of the complement system in immunohistochemical assay, in particular in areas of sclerotic changes, verifies the presence of prolonged immune complex associated lesions. To determine the detailed morphogenesis, it is advisable to perform a further correlation analysis of the data obtained with the control.

Keywords: HIV; viral hepatitis C; chronic kidney disease; glomerulonephritis; CD4+; HIV-associated nephropathy; immune complex kidney damage; morphogenesis

Городецкая А.И.¹, Дядик Е.А.², Иванова М.Д.²

¹Коммунальное некоммерческое предприятие «Киевская городская клиническая больница № 5», г. Киев, Украина

²Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

Клинико-морфологическая характеристика поражения почек при коинфекции ВИЧ/ВГС у пациентов, не получающих антиретровирусную терапию

Резюме. В эпоху антиретровирусной терапии (АРТ) развитие хронической болезни почек (ХБП) у ВИЧ-инфицированных пациентов является весомым осложнением, непосредственно не связанным с синдромом приобретенного иммунодефицита, риск развития которого значительно увеличивается при коинфекции вирусом гепатита С (ВГС). Патогенетические пути развития поражения тканей почки и формирования морфологического субстрата для каждого из вирусов разные, но иммуноопосредованные механизмы являются общим звеном для развития иммунокомплексных заболеваний. Для оценки и прогнозирования их морфогенеза мы исследовали некропсию почек 20 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, которые не получали АРТ, и зависимостью выявленного морфологического субстрата от уровня CD4+ в крови. Мы наблюдали преимущественно сегментарную мезангиальную пролиферацию с расширением мезангиального матрикса и поражением клубочков $\geq 50\%$ в 15 (75%) случаях, а также с вовлечением $< 50\%$ клубочков в 3 (15%) случаях. Эндокapиллярная пролиферация (Е), инфильтрация клубочков моноцитами, нейтрофильными лейкоцитами, сегментарными макрофагами обнаружены в 2 (10%) случаях при вовлечении $\geq 50\%$ клубочков, что было расценено как экссудативный компонент воспалительной реакции. Во всех случаях верифицированы склероз капиллярных петель, который преимущественно сопровождался их спадением/коллапсом, утолщение стенок капилляров, а именно базальных мембран капилляров, и сегментарный склероз капиллярных петель клубочка разной степени выраженности. Начальный интерстициальный фиброз стромы был обнаружен в 5 (25%) случаях, дегенеративные изменения извитых канальцев — в 9 (45%), преимущественно с показателем T0–T1. Позитивная экспрессия IgA, IgM, IgG и C3 фракции компонента в виде линейных и гранулярных депозитов вдоль эндотелия капилляров имела интенсивность от «+» до «++». При сопоставлении морфологического паттерна и уровня CD4+ в крови обнаружено, что пациенты с выраженной иммуносупрессией демонстрируют меньшее количество изменений, преимущественно склеротического характера, а с ростом уровня CD4+ морфологический субстрат обогащается пролиферативным компонентом. Экспрессия иммуноглобулинов и компонентов системы компонента при иммуногистохимическом исследовании, в частности в зонах склеротических изменений, верифицирует наличие пролонгированных иммунокомплексных повреждений. Для определения детального морфогенеза является целесообразным проведение в дальнейшем корреляционного анализа полученных данных с контрольными группами.

панем/коллапсом, утолщение стенок капилляров, а именно базальных мембран капилляров, и сегментарный склероз капиллярных петель клубочка разной степени выраженности. Начальный интерстициальный фиброз стромы был обнаружен в 5 (25%) случаях, дегенеративные изменения извитых канальцев — в 9 (45%), преимущественно с показателем T0–T1. Позитивная экспрессия IgA, IgM, IgG и C3 фракции компонента в виде линейных и гранулярных депозитов вдоль эндотелия капилляров имела интенсивность от «+» до «++». При сопоставлении морфологического паттерна и уровня CD4+ в крови обнаружено, что пациенты с выраженной иммуносупрессией демонстрируют меньшее количество изменений, преимущественно склеротического характера, а с ростом уровня CD4+ морфологический субстрат обогащается пролиферативным компонентом. Экспрессия иммуноглобулинов и компонентов системы компонента при иммуногистохимическом исследовании, в частности в зонах склеротических изменений, верифицирует наличие пролонгированных иммунокомплексных повреждений. Для определения детального морфогенеза является целесообразным проведение в дальнейшем корреляционного анализа полученных данных с контрольными группами.

Ключевые слова: ВИЧ; вирусный гепатит С; хроническая болезнь почек; гломерулонефрит; CD4+; ВИЧ-ассоциированная нефропатия; иммунокомплексное поражение почек; морфогенез

УДК 616.6-002-053.2-07-085-084

Фітотерапія в комплексному лікуванні запальних захворювань сечового міхура

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) відносяться до числа найбільш поширених інфекційних захворювань, що часто зустрічаються як в амбулаторній, так і в стаціонарній практиці. Це одна з найбільш актуальних проблем в багатьох країнах світу. У різних регіонах земної кулі на ІСШ припадає 2–6 % звернень до сімейних лікарів. У США вони є приводом для звернення до лікаря понад 7 мільйонів пацієнтів на рік, а для майже мільйона пацієнтів стають причиною госпіталізації.

Серед інфекцій нижніх сечових шляхів провідне місце займає запалення сечового міхура (цистит) — одне з найпоширеніших урологічних захворювань, що є серйозною медичною та соціально-економічною проблемою. Крім значної поширеності для циститу є характерними висока частота рецидивування, зниження працездатності, зміна соціальної адаптації та ритму життя, зниження фізичної та психічної активності, обмеження свободи пересування.

Традиційно для лікування циститу застосовуються антибактеріальні препарати. Проте курси антибактеріальної терапії викликають швидкий позитивний ефект, але часто супроводжуються розвитком побічних явищ. При використанні коротких курсів лікування лише антибактеріальними препаратами рецидивування хвороби відбувається частіше, на відміну від методик комплексного лікування з застосуванням фітопрепаратів. З огляду на це Європейська асоціація урологів рекомендує використання препаратів рослинного походження як у складі комплексного лікування, так і в режимі монотерапії для профілактики рецидиву. До фітопрепаратів з доведеною ефективністю і безпекою відноситься Цистон[®], який має протизапальну, діуретичну, літолітичну, протимікробну і спазмолітичну дію.

19–20 травня в Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога — основна складова охорони здоров'я України (до Всесвітнього дня сімейного лікаря)», в рамках якої розглядалися найважливіші питання надання первинної медичної допомоги в Україні, діагностика та лікування неінфекційних захворювань, захворювань печінки та інфекцій сечовивідних шляхів.

З доповіддю «Фітотерапія в комплексному лікуванні запальних захворювань сечового міхура» виступив доктор медичних наук, професор, головний науковий

співробітник ДУ «Інститут урології НАМН України» Юрій Миколайович Гурженко.

Цистит — це інфекційно-запальний процес стінки сечового міхура, який локалізується переважно в слизовій оболонці. Це поширене захворювання, що знижує якість життя пацієнтів і вимагає комплексного лікування. Звісно, що понад 60 % жінок протягом життя хоча б раз хворіють на цистит, а близько 25–50 % жінок турбують рецидиви циститу неспецифічної етіології. Вони значно знижують якість життя пацієнтів. У 27 % жінок другий рецидив може виникати протягом наступних 6 місяців. Окрім того, у 50 % пацієнтів з уролітіазом протягом перших 5 років виникає епізод або рецидив ІСШ.

До факторів ризику розвитку хронічних змін у сечовому міхурі відноситься порушення уродинаміки — міхурово-сечовивідний нирковий рефлюкс, обструкція сечових шляхів, нефролітіаз, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, прийом контрацептивів тощо. Ризик розвитку циститів збільшують такі стани, як безсимптомна бактеріурія, порушення метаболічного обміну (цукровий діабет, подагра), імуносупресія (лікування цитостатиками), вікові зміни уродинаміки, проміскуїтет. Доведена і генетична схильність до розвитку ІСШ: виявлено наявність генетично детермінованого збою гена, який контролює підвищену експресію рецепторів на слизовій нижніх сечових шляхів до найбільш поширених уропатогенів групи *Enterobacteriaceae*.

У жінок схильність до гострого циститу обумовлена наявністю широкої та короткої уретри, близькістю природних резервуарів інфекції, фізіологічними змінами, пов'язаними з вагітністю та пологами, недотриманням гігієнічних рекомендацій, особливо в літній період часу, переохолодженням, підвищеною сексуальною активністю.

Бактеріальний цистит викликається *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Beta-hemolytic streptococci*, *Enterobacter species*, *Pseudomonas aeruginosa* тощо.

Однак, як показує мікробіологічний пейзаж, основним патогеном при гострому циститі є саме *Escherichia coli*, що виявляється в 76,3 % випадків. Це пояснюється високою бактеріальною адгезією *Escherichia coli* до уро-

епітелію сечового міхура, що під час рецидивів циститу підвищується майже втричі.

Для гострого циститу характерним є гострий початок. Перший епізод гострого циститу визначається як гострий неспецифічний. При повторному випадку він розглядається як хронічний цистит у стадії загострення. Цистит після незахищеного статевих контакту може бути викликаний захворюваннями, що передаються статевим шляхом.

Вторинний цистит розвивається як наслідок сечокам'яної хвороби, пієлонефриту, простатиту, везикуліту, колікуліту, аномалій сечостатевої системи, неінвазивних маніпуляцій. Цистит як ускладнення виникає при медикаментозній алергії, цукровому діабеті, імуносупресивній терапії, прийомі антибіотиків, хіміопрепаратів, що передують інфекції, після променевої терапії на тазову ділянку тощо.

Слід зазначити, що в нормі сечові шляхи стерильні, за винятком уретри в жінок і дистальної третини уретри в чоловіків. При бактеріурії виявляються бактерії в зразку сечі, зібраній в умовах, що виключають контамінацію збудника. Безсимптомна бактеріурія характеризується відсутністю симптомів ІСШ при наявності в сечі бактерій. Вона спостерігається у 4–19 % здорових жінок похилого віку, у 27 % хворих на цукровий діабет і у 2–10 % вагітних.

Згідно з рекомендаціями Інституту якості медичної допомоги Великобританії (NICE), раннє виявлення та лікування безсимптомної бактеріурії може запобігти розвитку ІСШ в 90 % випадків. Не підлягають лікуванню невагітні жінки, жінки з цукровим діабетом, особи літнього віку, що живуть в спеціалізованих установах, пацієнти з пошкодженням спинного мозку і катетеризовані хворі.

До основних клінічних проявів циститу відноситься біль при сечовипусканні, часте сечовипускання невеликими порціями, ургентне сечовипускання, відчуття неповного спорожнення сечового міхура, змінений колір сечі, неприємний запах сечі. Пацієнтів з гострим циститом також можуть турбувати наявність крові в сечі, лихоманка і озноб, болісний статевий акт у жінок, уретральний біль, біль внизу живота, втома і загальне нездужання.

Для діагностики гострого циститу потрібні ретельний збір анамнезу, загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, біохімічні дослідження крові, бактеріологічне дослідження сечі, огляд гінекологом, обстеження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, УЗД нирок і сечового міхура. При необхідності можуть бути використані інші методи дослідження.

Метою лікування гострого циститу є поліпшення якості життя хворого, клінічне і мікробіологічне одужання, швидке зникнення клінічних симптомів, профілактика рецидивів, профілактика і лікування ускладнень. Зазвичай лікування гострого циститу проводиться амбулаторно. Показаннями до госпіталізації є нез'ясований діагноз, гематурія, ускладнений цистит, інтоксикація, цистит на тлі неадекватно функціонуючої цистостоми.

Для лікування гострого циститу необхідно призначення дієти, питний режим для підтримки діурезу 2000–2500 мл, дотримання здорового способу життя, регулярне і повноцінне харчування. При рецидивуючому циститі показано застосування фізіотерапії. Також важливе місце в лікуванні гострого циститу займає фітотерапія.

Для етіотропного лікування застосовуються антибактеріальні препарати, які при неускладненому циститі призначаються протягом 1–3–7 днів. Найчастіше призначається однократний прийом фосфоміцину або прийом нітрофурантоїну протягом 7 днів. Як альтернатива — застосування протягом 3 днів макролідів, фторхінолонів або котримоксазолу. Показаннями до 10-денної антибактеріальної терапії гострого циститу є вагітність, вік пацієнтів старше 65 років, рецидив інфекції та цукровий діабет.

На сьогоднішній день при призначенні антибактеріальної терапії слід пам'ятати, що поширеність антибіотикорезистентності *Escherichia coli* неухильно зростає. За даними дослідження ARESC STUDY (2002), резистентність до нітроксоліну становить 94,1 %, ампіциліну — 29,9 %, котримоксазолу — 14,6 %, триметоприму — 20,3 %, норфлоксацину — 7 %, ципрофлоксацину — 2,9 %, фосфоміцину трометамолу — 0,4 %.

При гострому циститі, особливо інтерстиціальному, променево-хімічному, як патогенетична і симптоматична терапія використовуються анальгетики. При їх виборі перевага віддається препаратам, що мають виражений знеболюючий ефект і найменшу гастротоксичність (німесулід, диклофенак, піроксикам, мелоксикам, кетопрофен, напроксен, ібупрофен, метамізол). Також при відповідних показаннях використовують М-холіноблокатори (соліфенацин, толтеродин, оксibuтинін) для зниження тонуусу детрузора сечового міхура, пов'язаного з його гіперрефлексією, і спазмолітики для зниження тонуусу гладкої мускулатури сечовивідних шляхів.

Важливе місце в лікуванні та профілактиці циститу займають фітопрепарати. Європейська асоціація урологів рекомендує їх застосування як у комплексній терапії, так і для профілактики повторного виникнення ІСШ. Доведено в багатоцентрових дослідженнях ефективність і безпеку має препарат Цистон® («Хімалай Драг Компані», Індія), що застосовується починаючи з 1943 року приблизно в 65 країнах світу. За цей час проведено близько 80 клінічних досліджень, опублікованих у відомих медичних журналах — «American Journal of Pharmacology and Toxicology», «European Journal of Integrative Medicine».

Цистон® — це комбінований засіб рослинного походження, який містить стандартизовані екстракти квіток дідимокарпусу стеблового (*Didymocarpus pedicellata*) — 65 мг, стебла ломикаменя язичкового (*Saxifraga ligulata*) — 49 мг, стебла марени серцелистої (*Rubia cordifolia*) — 16 мг, кореневищ смикавця плівчастого (*Cyperus scariosus*) — 16 мг, насіння соломоцвіту шорсткуватого (*Achyranthes aspera*) — 16 мг, надземної частини оносми приквіткові (*Onosma bracteatum*) — 16 мг,

цілої рослини вернонії попелястої (*Vernonia cinerea*) — 16 мг, поєднане застосування яких чинить комплексний вплив на сечовидільні шляхи. Завдяки унікальному складу Цистон® має антисептичний, протимікробний, діуретичний, літолітичний, спазмолітичний і проти-запальний ефект, що дозволяє використовувати його в комплексному лікуванні гострих і хронічних інфекцій сечового міхура і нирок, а також як засіб, який сприяє розчиненню всіх видів ниркових каменів, їх виведенню та перешкоджає утворенню каменів у нирках. Тим самим він запобігає ускладненню і знижує частоту рецидивів на 88 % у дітей з 12 років і дорослих з ІСШ та сечокам'яною хворобою.

Дідимокарпус стебловий (*Didymocarpus pedicellata*) містить ізопедицин, педицин, ефірну олію, педицилін, що мають виражені діуретичні, протимікробні й антиоксидантні властивості. У складі лікарської рослини наявні поліфеноли, що обумовлює його нефропротективну активність.

Ломикамінь язичковий (*Saxifraga ligulata*) — діуретичний, в'язучий і протимікробний засіб, що зменшує подразнення слизової оболонки сечовивідних шляхів, сприяє літолізу шляхом впливу на кристало-колоїдний баланс.

У свою чергу, *марена серцелиста* (*Rubia cordifolia*), відома також як звичайна або індійська марена, є різновидом квітучої рослини родини кави *Rubiaceae*. Вона містить антрахінонові глікозиди, руберитринову кислоту, що сприяє розчиненню оксалатних каменів у сечових шляхах і тим самим допомагає їх виведенню, має в'язучий і діуретичний ефект.

Кореневища смикавця плівчастого (*Cyperus scariosus*) чинять протимікробну дію на рівні сечостатевої системи, *соломоцвіт шорсткуватий* (*Achyranthes aspera*) чинить спазмолітичну та діуретичну дію.

Оносма приквіткова (*Onosma bracteatum*) чинить антисептичну, протизапальну, діуретичну, протимікробну дію, зменшує подразнення слизової оболонки сечового міхура, а *вернонія попеляста* (*Vernonia cinerea*) використовується при спазмах сечового міхура й утрудненому сечовипусканні.

Крім того, важливими складовими рослинного комплексу Цистон® є кремнієве вапно і очищена мінеральна смола. Кремнієве вапно діє як діуретик, сприяє розчиненню конкрементів у сечових шляхах. Мінеральна смола — це збалансована загальнотонізуюча композиція корисних мінеральних і органічних компонентів, які, крім корекції сечовиділення, сприяють поліпшенню травлення і метаболізму.

Цистон® має доведену ефективність у лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів. Результати досліджень демонструють зниження адгезії *Escherichia coli* до уротелію на 30 % і зниження частоти рецидивів ІСШ на 88 %.

В одному з клінічних досліджень оцінювалися ефективність і безпека препарату Цистон® у 297 пацієнтів з гострим циститом, які пред'являли скарги на відчуття печіння і часте сечовипускання. Група А (n = 91) отримувала Цистон® 2 табл. 3 рази на добу і залужнюваль-

ний розчин для збільшення рН сечі 2 чайні ложки 3 рази на день. Група В (n = 103) — Цистон® 2 табл. 3 рази на добу, залужнювальний розчин для збільшення рН сечі 2 чайні ложки 3 рази на день і антимікробний препарат протягом 6–9 днів. Група С — залужнювальний розчин для збільшення рН сечі 2 чайні ложки 3 рази на день і антимікробний препарат протягом 9–12 днів.

Результати дослідження показали, що в групі А зникнення симптомів спостерігалось через 6 днів лікування, при цьому не було зафіксовано жодного побічного ефекту. У групі В симптоматика зникла також на 6-й день, у групі С — на 9-й день терапії. При цьому в обох групах пацієнтів періодично турбували диспепсія, діарея та метеоризм.

В іншому дослідженні оцінювалися ефективність та безпека Цистону® у запобіганні рецидивам ІСШ та його переносимість порівняно з іншими схемами лікування. Всі пацієнти були розділені на 3 рівні групи, кожна з яких включала по 60 осіб. Група 1 отримувала антимікробну терапію, група 2 — Цистон® та антимікробні препарати, група 3 — тільки Цистон®.

Було встановлено, що в 1-й групі у 10 осіб спостерігалось рецидивування симптоматики, при цьому лікування супроводжувалося появою диспепсії в 26 пацієнтів, метеоризму — в 39 і діареї — в 13 хворих. У групі 2 рецидиви симптомів були зафіксовані в 2 осіб, побічні ефекти у вигляді диспепсії, метеоризму та діареї — у 24, 43 і 12 пацієнтів відповідно. У групі 3 рецидив захворювання виник у 5 пацієнтів, при цьому кількість побічних ефектів була мінімальною: 3 осіб турбувала диспепсія і 4 осіб — діарея та метеоризм.

Автори дослідження зробили висновок, що Цистон® має антимікробний і бактеріостатичний ефект проти загальних патогенів ІСШ. Він має синергізм дії з уросептичними антибактеріальними препаратами і запобігає виникненню повторних ІСШ.

Цистон® чинить комплексну дію: перешкоджає адгезії бактерій, нормалізує рН сечі, підсилює діурез, знімає спазм, усуває біль і печіння, знімає запалення, розчиняє оксалатні, уратні та фосфатні камені у нирках і сечовому міхурі та сприяє їх виведенню.

При прийомі Цистону® також відбувається дезінтеграція, або розпад, каменів. Це обумовлено впливом препарату на інгібітори каменеутворення і муцин. У свою чергу, відбувається зменшення вмісту мінеральних складових у каменях, що супроводжується їх розпадом і міграцією з сечових шляхів.

У великому мета-аналізі, що включав 50 досліджень і 1837 пацієнтів з уролітіазом, була проведена оцінка ефективності та безпеки Цистону®. Препарат призначався дорослим хворим по 2 таблетки 3 рази на добу, дітям — по 0,5–1 таблетці 3 рази на добу. Проводився аналіз динаміки симптомів, збільшення обсягу сечі, зменшення кількості й обсягу каменів, а також їх мимовільне відходження.

Ефективність препарату Цистон® в лікуванні сечокам'яної хвороби становила 80 %. Його застосування сприяло зменшенню розмірів каменів, зниженню кількості конкрементів у сечі, усуненню печіння

при сечовипусканні, зменшенню бактеріурії та запалення, скороченню кількості лейкоцитів.

Цистон® призначається дорослим пацієнтам і дітям з 12 років.

Спосіб застосування препарату Цистон® для дітей з 14 років і дорослих:

— при інфекції сечових шляхів рекомендована доза становить 2 таблетки 3 рази на добу протягом 4–6 тижнів. При рецидивах ІСШ — по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 6–12 тижнів;

— для розчинення ниркових каменів — 2 таблетки 3 рази на добу впродовж 3–4 місяців, для запобігання їх утворенню — 1 таблетка 3 рази на добу впродовж 4–5 місяців;

— при кристалурії — по 2 таблетки 2–3 рази на день впродовж 4–6 тижнів.

Цистон® є фармакоеконімічним препаратом: 1 день лікування коштує 12 гривень.

Цистон® використовується в комплексному лікуванні циститів, уретритів і пієлонефритів, оскільки посилює дію антибактеріальних препаратів і подовжує період ремісії при ІСШ. Його застосування є необхідним у комплексному лікуванні сечокам'яної хвороби і для профілактики рецидиву утворення каменів в післяопераційному періоді та після дистанційної променевої терапії.

При рецидивуючих інфекціях нижніх сечовивідних шляхів як етіотропне лікування необхідний тривалий прийом фосфоміцину трометамолу по 3 г кожні 10 днів протягом 3 місяців, при рідкісних рецидивах — самостійний прийом препарату Цистон®. Показана корекція імунних порушень, гігієнічних і сексуальних факторів. Можливе використання місцевого лікування внутрішньоміхуровими вливаннями, призначення діуретиків.

Для профілактики захворюваності на цистит важливе значення мають здоровий спосіб життя, усу-

нення шкідливих звичок, збалансоване харчування з достатньою кількістю вітамінів, макро- і мікроелементів, мінімізація психоемоційного перенапруження, уникнення стресів, шкідливих екологічних факторів. Важливими факторами зміцнення здоров'я є заняття фізкультурою та спортом, підвищення загальної та сексуальної культури, дотримання гігієни тіла і догляд за статевими органами, загартовування організму.

Використання антибактеріальних препаратів для профілактики ІСШ і їх рецидивів можливо тільки після розглядання заходів щодо зміни способу життя. Тривала або посткоїтальна антибактеріальна профілактика рецидивів ІСШ може використовуватися тільки в разі безуспішності профілактичних заходів без використання антибіотиків.

Таким чином, основна проблема ефективного контролю за ІСШ — це постійна зміна чутливості і властивостей збудників. В умовах зростання резистентності уропатогенів засобами першої лінії в лікуванні ІСШ і бактеріурії є фітопрепарати, серед яких доведена ефективність і безпеку має Цистон®. Це, у свою чергу, обумовлено антимікробною дією препарату, особливо щодо *Escherichia coli* і *Klebsiella pneumoniae*, зниженням адгезії *Escherichia coli* до уротелію на 30 %. Важливе значення мають і інші ефекти препарату Цистон® — протимікробний, антисептичний, проти-запальний, літолітичний і діуретичний. Тим самим Цистон® запобігає ускладненню і знижує частоту рецидивів на 88 % у дітей з 12 років і дорослих з ІСШ та сечокам'яною хворобою.

Цистон® — унікальний засіб, що містить 7 стандартизованих рослин для лікування і профілактики інфекцій нирок, сечовивідних шляхів і сечокам'яної хвороби. Застосовується у світі впродовж 77 років.

Підготувала Тетяна Чистик ■



Коли **ЦИСТИТ** – тоді **Цистон**[®]

Унікальний вибір! Містить 7 стандартизованих рослин для лікування та профілактики інфекції нирок, сечовивідних шляхів і сечокам'яної хвороби



77 років досвіду
застосування²



- 100 таблеток у флаконі¹
- 7 цілющих рослин¹
- Протимікробна дія¹
- Спазмолітична дія¹
- Протизапальна дія¹
- Літолітична дія^{1, 4}
- Діуретична дія¹
- 1 день лікування – 12 грн³

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ:
<https://cyston.ua>

¹Інструкція для застосування безрецептурного лікарського засобу Цистон, табл. фл. №100.

²<https://www.himalayawellness.com/>

³Середня роздрібна ціна за 6 таблеток Цистон на день, згідно з даними <http://pharmxplore.com.ua/> за січень–лютий 2021.

⁴Джерело: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1324/marena>

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для застосування ЦИСТОН[®]. Наказ МОЗ №2319 від 21.11.2019. РП № UA/2451/01/01.

Витяг з інструкції для застосування лікарського засобу Цистон. Склад: 1 таблетка містить: екстракти: листя дідимокарпусу стеблового, коренів ломикаменя язичкового, коренів марени серцелистої, кореневищ смиквація плівчастого, насіння солімондоту шорсткуватого, наземної частини сносники привільної, верхньої половини листяної, порожньої, вагня кремнієвого, смоли мінеральності сциценді. Фармакогерапевтична група. Засоби, що сприяють розчиненню сечових конкрементів. Показання. Розчинення ниркових каменів, що стримані оксалатами, фосфатами, сечовою кислотою та уратами. Профілактика появи каменів після операції. Як допоміжний засіб при інфекції сечовивідних шляхів; неспецифічний уретрит; цистит, пієліт. Протипоказання. Гострий біль у ділянці сечовивідних шляхів. Нефрити, нефрози, нефрозонефрити. Представництво "Medena International AG", Київ, вул. Магнітогорська, 1. Адреса для листування: 02002, Київ, вул. Ованеса Туманяна, 15а, корпус В. Тел. (044) 585-13-66. Виробник: Хімалая Драг Компані.

РЕОСОРБІЛАКТ® – ПРЕПАРАТ № 1 ДЛЯ ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Має виражену дезінтоксикаційну дію та покращує мікроциркуляцію за рахунок:

- ✓ Гіперосмолярності розчину
- ✓ Покращення перфузії тканин та вимивання токсинів
- ✓ Корекції водно-електролітного балансу
- ✓ Відкриття спазмованих прекапілярних сфінктерів



Розрахунок дози Реосорбілакту для дезінтоксикаційного ефекту



до 60 кг

200 мл



більше 60 кг

400 мл



Курс терапії 7-10 днів

Іванов Д.Д.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Безпечність та ефективність дезінтоксикаційної терапії Реосорбілактом при ХХН 1–3-ї стадій

Резюме. Проблема дезінтоксикаційної терапії, зокрема при хворобах нирок, є важливою складовою сучасного лікування. Порушення функції нирок значно ускладнює проведення дезінтоксикаційних заходів принаймні з двох причин. Перша — це зниження кліренсу токсичних речовин, збільшення їх умісту та перерозподіл в тканинах організму при зменшенні швидкості клубочкової фільтрації. Друга причина — зміна самої фармакодинаміки дезінтоксикаційних засобів через зниження функції нирок. Реосорбілакт — це гіперосмолярний кристалоїдний електролітний розчин для інфузій, що має дезінтоксикаційну, реологічну та залужуючу дію зі стимуляцією перистальтики кишечника. Препарат використовується для корекції метаболічного ацидозу, не викликає різких коливань рН завдяки вмісту натрію лактату, дія якого проявляється за 20–30 хвилин після введення. Інший важливий компонент препарату — сорбітол, що у формі ізотонічного розчину має дезагрегантну дію, поліпшуючи мікроциркуляцію та перфузію тканин. Хлорид натрію у складі препарату поповнює дефіцит іонів натрію та хлору, виконуючи регідратуючу дію та збільшуючи об'єм циркулюючої крові, посилюючи діурез, а хлорид кальцію поповнює дефіцит іонів кальцію, знижуючи проникність судинної стінки та запобігаючи таким чином розвитку запальних реакцій. У статті наведений детальний аналіз застосування Реосорбілакту з акцентом на захворювання нирок та їх функцію. Реосорбілакт може ефективно і безпечно застосовуватись у дозі 200 мл при масі тіла менше ніж 60 кг та до 400 мл при масі тіла понад 60 кг двічі на добу при розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації понад 45 мл/хв/м² та відсутності декомпенсованої серцевої недостатності і гіпертонічної хвороби III стадії.

Ключові слова: Реосорбілакт; хронічна хвороба нирок; дезінтоксикація; безпечність дезінтоксикації

Хронічна хвороба нирок (ХХН) на сьогодні є всевітньою проблемою і тягарем у системі охорони здоров'я, що швидко зростає у популяції та спричинює великі соціоекономічні втрати. ХХН є гетерогенною групою розладів, що уражають нормальну структуру та функцію нирки, включаючи множинні ниркові та позаниркові симптоми із різноманітним впливом на організм [1]. Одними із важливих аспектів лікування ХХН є дотримання гідратаційного статусу та детоксикаційна терапія. Інтоксикація справляє великий вплив на загальний стан пацієнта при ХХН та на перебіг хвороби, призводячи до прискореної втрати функції нирки та прискореного переходу на діаліз. Відзначається, що досі велика кількість пацієнтів у світі не має доступу до своєчасної та якісної діагностики, що призводить

до виявлення ХХН на пізніх стадіях та ускладнює лікування [2–4].

Оскільки основною метою лікування пацієнтів з ХХН є збереження фільтраційної функції нирки та віддалення або уникнення діалізу, детоксикаційної терапії на сьогодні приділяється велика увага [5].

У клінічній практиці нефролога існують два основних типи інтоксикації: інтоксикація *per se*, наприклад, при інфекційних захворюваннях, таких як гострий пієлонефрит, і та, що виникає при зниженні очисної функції нирок — при гострому або хронічному ураженні нирок.

У веденні пацієнтів з гострим ураженням нирок (ГУН) велика увага приділяється гемодинамічному статусу пацієнта. Гіпотензія у цих пацієнтів призво-

дить до зниження ниркової перфузії та швидкої втрати функції нирки, що, у свою чергу, призводить до порушення механізму ниркової регуляції кровообігу, який у нормі є стабільним. Управління рівнем артеріального тиску та кровообігом вимагає ретельного вибору та титрування розчинів, що вводяться. Вазопресорні препарати можуть посилити зниження перфузії тканин при недостатньому об'ємі циркулюючої крові (ОЦК), але важливо пам'ятати, що пацієнти з ГУН мають ризик перевантаження об'ємом рідини, що чинить шкідливу дію, незважаючи на збільшений інтраваскулярний простір. Рідини та вазоактивні препарати, що вводяться, повинні обиратись та вимірюватись дуже уважно з урахуванням та моніторингом гемодинамічного статусу. За відсутності геморагічного шоку міжнародними рекомендаціями KDIGO пропонується використання ізотонічних кристалоїдних розчинів на противагу колоїдним з метою збільшення інтраваскулярного об'єму у пацієнтів із ГУН [6]. Оптимізація гемодинамічного статусу і корекція дефіциту ОЦК справляє позитивний вплив на функцію нирки та мінімізує подальший розвиток ураження нирки, що потенційно полегшує відновлення після ГУН та її негативних наслідків [6]. Таким чином, інфузійна терапія при ГУН має на меті нормалізацію ОЦК, покращення реології та корекцію електролітного і кислотно-основного дисбалансу. Доцільність проведення інфузійної терапії зумовлена великим відсотком пацієнтів із преренальним ГУН (30–60 %), при якому своєчасне й адекватне лікування в більшості випадків виключає необхідність застосування екстракорпоральних методів лікування [7].

Разом із тим існує низка досліджень, що демонструють зв'язок посиленої гідратації та підвищення смертності при ГУН та ХХН [8–15].

Посилена гідратація має сильну залежність від функціонального резерву нирки (ФРН) і втрачає можливі переваги при ХХН стадії 3 та більше. Основною метою гідратації є забезпечення фізіологічного діурезу (1,2–1,8 л) та нормальної осмолярності сечі. Примусова гіпергідратація нерідко є надмірною та не сприяє здоровому способу життя.

Посилена гідратація може мати переваги у людей зі збереженою функцією нирок та у пацієнтів із ХХН стадії 1 за умови збереження ФРН, запобігаючи втраті розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), але не рекомендована пацієнтам із ХХН стадій 3–5, оскільки зі зниженням функції нирки примусова гіпергідратація прискорює втрату функції нирок за показником рШКФ із темпом 5,3 мл/хв проти 3,9 мл/хв без гідратації. Ймовірно, високий ФРН дозволяє отримати переваги посиленої гідратації, саме тому вона не рекомендована при ХХН стадій 3–5 [11–15].

При ХХН важливим компонентом патогенетичного лікування є усунення розладів гемодинаміки та мікроциркуляції, корекція кислотно-основного стану та інтоксикації. Тривале застосування антибіотиків та уросептиків також сприяє розвитку супутніх ускладнень, тому застосування препаратів детоксикаційної

дії є важливим компонентом схеми лікування таких пацієнтів [16].

Наголошується, що саме колоїдні та кристалоїдні розчини зі збалансованим електролітним складом рекомендовані для відновлення гідратаційного статусу пацієнтів з ГУН та ХХН і такі самі розчини рекомендовані для пацієнтів із ризиком розвитку ГУН/ХХН із запобіжною метою [6, 7].

Для збалансованої гідратації на сьогодні широко використовуються комплексні інфузійні розчини, одним з яких є Реосорбілакт, у складі якого наявні сорбітол і лактат натрію в ізотонічній концентрації.

Реосорбілакт — це гіперосмолярний кристалоїдний електролітний розчин для інфузій, що має дезінтоксикаційну, реологічну та олужнюючу дію зі стимуляцією перистальтики кишечника. Препарат використовується для корекції метаболічного ацидозу, не викликає різких коливань рН завдяки вмісту натрію лактату, дія якого проявляється за 20–30 хвилин після введення. Інший важливий компонент препарату — сорбітол, що у формі ізотонічного розчину має дезагрегантну дію, поліпшуючи мікроциркуляцію та перфузію тканин. Хлорид натрію у складі препарату поповнює дефіцит іонів натрію та хлору, виконуючи регідратуючу дію та збільшуючи об'єм циркулюючої крові, посилюючи діурез, а хлорид кальцію поповнює дефіцит іонів кальцію, знижуючи проникність судинної стінки та запобігаючи таким чином розвитку запальних реакцій. Хлорид калію довершує функцію відновлення водно-електролітного балансу із помірною діуретичною дією, поліпшує провідну та скорочувальну функцію скелетних м'язів, що є важливою перевагою при міастенії.

Важливою властивістю розчину є відсутність надлишку хлору (іон хлору наявний в ізоплазматичній концентрації 112 ммоль/л), отже, ризик розвитку гіперхлоремії при застосуванні даного препарату є мінімальним, а ефект поліпшення мікроциркуляції та перфузії тканин — м'яким [16–18].

Реосорбілакт показаний для поліпшення капілярного кровотоку з метою лікування та профілактики шоківих станів, при гострих крововтратах, інфекційних захворюваннях, опіковій хворобі, інтоксикаціях та сепсисі. Препарат широко використовується у передта післяопераційному періоді з метою профілактики тромбозів, тромбофлебітів, ендартеріїтів та хвороби Рейно [17].

У нефрологічній практиці пієлонефрит та ХХН часто вимагають додаткової гідратації та детоксикаційної терапії. Реосорбілакт показаний для лікування набряків, пов'язаних та не пов'язаних з гіпопротеїнемією, оскільки має діуретичний ефект завдяки посиленню ниркового кровотоку. Крім того, виражений протинабряковий ефект досягається завдяки відсутності в людини механізмів реабсорбції багатоатомних спиртів у проксимальних ниркових канальцях [7, 19].

Висока осмолярність розчину формує стійке підвищення онкотичного тиску та виражені дезагрегантні властивості. Натрію лактат, що входить до його скла-

ду, сприяє поступовому підвищенню лужного резерву крові. Для корекції ацидозу препарат використовується в концентрації 8–10 мл/кг на добу.

Використання Реосорбілакту при нефротичному синдромі та функціональній гострій нирковій недостатності дозволяє підвищити концентрацію натрію в сироватці крові. Таким чином, створюються умови для ефективного використання петльових діуретиків у цих груп пацієнтів [7].

Реосорбілакт у дозі 8–10 мл/кг на добу є основою дезінтоксикаційної терапії при пієлонефриті (ПН), адже, окрім антибактеріальної та протизапальної терапії, у пацієнтів з ПН використовують посиндромну терапію — лікування дегідратації шляхом водного навантаження, а для покращення ниркового кровообігу та дезінтоксикації застосовують Реосорбілакт внутрішньовенно у дозі 6–8 мл/кг, за стандартною схемою призначають інфузії препарату протягом 3 діб у дозі 200 мл двічі на добу [7, 20]. Реосорбілакт має позитивний вплив на перебіг хронічного ПН завдяки м'якій та ефективній детоксикаційній дії. Одне з досліджень вивчало вплив Реосорбілакту на клініко-лабораторні показники у 26 хворих на хронічний пієлонефрит. Результати свідчили про позитивний вплив препарату на перебіг захворювань нирок, що виявлялось у вірогідному зниженні рівня сечовини та креатиніну в крові, збільшенні швидкості клубочкової фільтрації та зменшенні вираженості артеріальної гіпертензії, що робить можливим використання Реосорбілакту у пацієнтів із ХХН [21, 22]. Покращення мікроциркуляції та перфузії тканин, полегшене переміщення рідини з тканин у судинне русло та стимуляція діурезу має виражений детоксикаційний ефект та призводить до швидкого покращення стану пацієнта.

Реосорбілакт також входить до клінічного протоколу лікування інфекцій сечової системи у дітей як засіб для посиндромної корекції — детоксикант [23]. Розрахунок дози залежить від маси пацієнта: 200 мл — при масі тіла до 60 кг та 400 мл при масі пацієнта > 60 кг, курс лікування триває 7–10 днів.

У пацієнтів із ХХН 1–4-ї стадії Реосорбілакт значно поліпшує показники кардіогемодинаміки — зростають ударний об'єм та фракція викиду лівого шлуночка, вірогідно знижується артеріальний тиск, знижується вираженість синдрому спастико-атонічної васкулопатії та периваскулярних набряків, спостерігається поліпшення реології крові та циркуляції, зменшується частота агрегації еритроцитів та спостерігається тенденція до зниження кількості лейкоцитів у крові [16].

Окрім ХХН, Реосорбілакт використовується при клінічних станах, коли обмежене введення рідини (інсульт, тромбоемболія, декомпенсована серцева недостатність, гіпертонічна хвороба III стадії), та демонструє свою ефективність у лікуванні сепсису [24–26].

Призначення збалансованих кристалоїдних внутрішньовенних розчинів є опцією вибору для патогенетичного лікування респіраторних інфекцій та пневмонії (у дозі 200–400 мл/день), у тому числі спричиненої COVID-19. У таких пацієнтів використання

Реосорбілакту сприяє поліпшенню оксигенації крові, покращенню регуляції температури тіла та скорочує час перебування пацієнта в стаціонарі та необхідність подовження оксигенотерапії. Встановлено, що використання гіперосмолярних розчинів дозволяє зменшити об'єм інфузії, що актуально при рестриктивному режимі. Препарат знижує ознаки поліорганної недостатності та інтоксикації, забезпечуючи ефективну та надійну регідратацію, не спричиняючи перевантаження рідиною й виникнення набряків легень та інших локалізацій [21, 25].

Недостатність чітких протоколів лікування пневмоній, спричинених коронавірусною хворобою COVID-19, вимагає пошуку ефективних стратегій регідратаційної та детоксикаційної терапії. Відомо, що застосування Реосорбілакту у пацієнтів, хворих на COVID-19, призводило до скорочення тривалості захворювання та швидшого зниження рівнів С-реактивного білка і D-димеру у крові на момент закінчення лікування, зменшення частоти легневих ускладнень і тривалості перебування на штучній вентиляції легень [25, 26].

Цікаве дослідження встановило позитивний вплив Реосорбілакту при дофамінзалежній компенсації сепсисіндукованої гіпотензії, за якої спостерігається зниження швидкості клубочкової фільтрації та кліренсу натрію. Інфузійне навантаження Реосорбілактом сприяло збільшенню діурезу внаслідок зменшення реабсорбції води, зростанню кліренсу натрію та осмотично активних речовин, збільшенню швидкості клубочкової фільтрації та посиленню волюмо- і осморегуляторної функції нирок [27].

У гастроентерології синдром інтоксикації часто є проявом хронічного захворювання і супутником його загострення. Склад і механізм дії Реосорбілакту роблять його препаратом вибору для безпечного та ефективного лікування інтоксикаційних станів, гострих та хронічних захворювань гастроінтестинального тракту та гепатобілярної системи. Препарат успішно бореться з ендогенними та екзогенними інтоксикаціями, знижуючи концентрацію токсичних речовин у крові та тканинах органів, покращуючи ниркову фільтрацію, моторику кишечника та жовчовивідних шляхів та метаболізм у печінці. Такий ефект сприяє покращенню загального стану та швидшому відновленню пацієнта [21].

Детоксикаційну терапію важливо проводити не лише інфузійним, а й пероральним шляхом. Збалансований сольовий і мінеральний склад лікувальної води ReO забезпечує швидке відновлення електролітного балансу, ефективно усуваючи симптоми дегідратації (головний біль, втома, сухість шкіри та слизових оболонок). Воду використовують для запобігання зневодненню, нормалізації діурезу та детоксикації протягом 7–10 днів [21].

Реосорбілакт є основним вибором для інфузійної дезінтоксикації у людей з ураженням нирок у дозі 200–400 мл/добу; можливе його поєднання із пероральною регідратацією за допомогою питної води, наприклад ReO або «Ф'юджі», до досягнення діурезу у межах 2,4–3,0 л.

Конфлікт інтересів. Автор отримував гонорари від компанії «Юрія-Фарм».

Фінансування. Стаття підготовлена власним коштом автора.

Внесок автора. Стаття написана автором самостійно, без участі компанії «Юрія-Фарм».

Список літератури

1. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Chapter 1: Introduction. *Kidney International Supplements*. 2012. Vol. 2. Issue 2. P. 156-162. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf
2. 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.
3. Komeda et al. Cost-effectiveness of Primary Screening for CKD: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016. 63. 789-797.
4. Yamada Y., Ikenoue T., Saito Y., et al. Undiagnosed and untreated chronic kidney disease and its impact on renal outcomes in the Japanese middle-aged general population. *J. Epidemiol. Community Health*. Published Online First: 28 September 2019. doi: 10.1136/jech-2019-212858.
5. *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.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter. Suppl*. 2012. 2. 1-138.
7. Пиріг Л.А., Іванов Д.Д., Таран О.І. та ін. Нефрологія: Національний підручник; за ред. Л.А. Пирога, Д.Д. Іванова. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. 292 с.
8. Prowle J.R., Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat. Rev. Nephrol*. 2010. 6. 521-529.
9. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M., et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009. 76. 422-427.
10. Payen D., de Pont A.C., Sakr Y., et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care*. 2008. 12. R74.
11. Ivanova M., Gozhenko A., Crestanello C., Ivanov D. Early coaching to increase water intake in CKD. *Ann. Nutr. Metab*. 2021. DOI: 10.1159/000515276.
12. Ivanov D., Savytska L., Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1–3. *Archives of the Balkan Medical Union*. Sept 2019. Vol. 54. No. 3. P. 11-17. DOI: 10.31688/ABMU.2019.54.3.06.
13. Clark W.F., Sontrop J.M., Huang S.H., Gallo K., Moist L., House A.A., et al. Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 8. 319(18). 1870-1879. doi: 10.1001/jama.2018.4930. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801012>
14. Ivanov D., Ivanova M.D. Hydration: the review of 3 trials. *Kidneys*. 2020. 9(1). 10-13. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911.
15. Wagner S., Merklings T., Metzger M., et al.; for the CKD-REIN study group. The list of members of the CKD-REIN study group are in the Appendix, Water intake and progression of chronic kidney disease: the CKD-REIN cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021. gfab036, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab036>
16. Красюк Е.К., Мойсеєнко В.О., Никула Т.Д., Паламар Б.І. Вплив Реосорбілаксу на кардіогемодинамічні та мікроциркуляторні параметри у хворих на хронічну хворобу нирок. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2008. № 1–2 (22). С. 259-261.
17. Інструкція для застосування медичного препарату Реосорбілакт.
18. Многоцентровое рандомизированное исследование РЕОСТАТ — изучение эффективности и безопасности применения препарата Реосорбиллакт® у пациентов с различными нозологиями, сопровождающимся синдромом эндогенной интоксикации. *Новини медицини та фармації*. 2019. № 1 (678).
19. Ніконов В.В., Лизогуб К.І., Лизогуб М.В. Інфузійна терапія при пневмонії: що нового? *Медицина невідкладних станів*. 2020. Т. 16. № 2. С. 31-36.
20. Михайловська Н.С., Лісова О.О., Міняйленко Л.Є. Алгоритм діяльності сімейного лікаря при основних захворюваннях сечовидільної системи: навч.-метод. посіб. до практик. занять та самостійної роботи студентів VI курсу з дисципліни «Загальна практика — сімейна медицина». Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 148 с.
21. Резолюція та відео «Школа інфузійної терапії». 2021. <https://infusiontherapy.org/news/resolution-and-video-of-the-tele-conference-infusion-therapy-school--p441>
22. Савохина М.В. Инфузионные препараты в патогенетической терапии больных хроническим пиелонефритом. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2012. № 3 (26). С. 217-220.
23. Фоміна С.П. Інфекція сечової системи у дітей: проект клінічного протоколу. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2017. № 4 (56). С. 48-68.
24. <https://compendium.com.ua/info/135917/reosorbilakt-sup-sup/>
25. Мороз Л.В. Ефективність комбінованої терапії препаратами Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт у пацієнтів з пневмонією, спричиною COVID-19: клінічні випадки. *Новини медицини та фармації*. 2021. № 1. С. 6-11.
26. Orbegozo D., Vincent J.-L. Hypertonic Saline in Human Sepsis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Anesth. Analg*. June 2019. Vol. 128(6). P. 1175-1184.
27. Konovchuk V.M., Andrushchak A.V. The effect of reosorbilact on volumetric and osmoregulatory renal functions in patients with dopamine-dependent compensation for sepsis-induced hypotension. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. 8(2). 280-289. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1186275>.

Отримано/Received 05.05.2021

Рецензовано/Revised 20.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.05.2021 ■

Information about author

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

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

D.D. Ivanov

Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Safety and effectiveness of Rheosorbilact detoxification therapy in stage 1–3 CKD

Abstract. The problem of detoxification therapy, in particular for kidney disease, is an important component of modern treatment. Renal dysfunction significantly complicates detoxification measures for at least two reasons. The first is to reduce the clearance of toxic substances, increase their content and redistribution in body tissues while reducing the glomerular filtration rate. The second reason is a change in the pharmacodynamics of detoxification drugs due to decreased renal function. Rheosorbilact is a hyperosmolar crystalloid electrolyte solution for infusion, which has detoxifying, rheological and alkalizing action with stimulation of intestinal motility. The drug is used to correct metabolic acidosis without causing sharp fluctuations in pH, due to the sodium lactate content, the effect of which manifested itself in 20–30 minutes after administration. Another important component of the drug is sorbitol, which in the form of an isotonic solution has a disagre-

gating effect, improving microcirculation and tissue perfusion. Sodium chloride in the drug replenishes the deficiency of sodium and chlorine ions, performing a rehydrating effect and increasing the volume of circulating blood, increasing diuresis, and calcium chloride replenishes the deficiency of calcium ions, reducing the permeability of the vascular wall and thus preventing the development of inflammatory reactions. The article presents a detailed analysis of the use of Rheosorbilact with an emphasis on kidney disease and their function. Rheosorbilact can be used effectively and safely at a dose of 200 ml at a body weight of less than 60 kg and up to 400 ml at a body weight of more than 60 kg twice a day at an estimated glomerular filtration rate of more than 45 ml/min/m² and no decompensated heart failure and stage III hypertension.

Keywords: Rheosorbilact; chronic kidney disease; detoxification; detoxification safety

Иванов Д. Д.

Национальный университет охраны здоровья имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина

Безопасность и эффективность дезинтоксикационной терапии Реосорбилактом при ХБП 1–3 стадий

Резюме. Проблема дезинтоксикационной терапии, при болезнях почек, является важной составляющей современного лечения. Нарушение функции почек значительно усложняет проведение дезинтоксикационных мероприятий по крайней мере по двум причинам. Первая — это снижение клиренса токсичных веществ, увеличение их содержания и их перераспределение в тканях организма при уменьшении скорости клубочковой фильтрации. Вторая причина — изменение самой фармакодинамики дезинтоксикационных средств за счет снижения функции почек. Реосорбилакт — это гиперосмолярное кристаллоидными электролитный раствор для инфузий, имеет дезинтоксикационное, реологические и залужуючу действие со стимуляцией перистальтики кишечника. Препарат используется для коррекции метаболического ацидоза, не вызывая резких колебаний рН, благодаря содержания натрия лактата, действие которого проявляется через 20–30 минут после введения. Другой важный компонент препарата — сорбитол, что

в форме изотонического раствора должна дезагрегантное действие, улучшая микроциркуляцию и перфузию тканей. Хлорид натрия в составе препарата восполняет дефицит ионов натрия и хлора, выполняя регидратационное действие и увеличивая объем циркулирующей крови усиливая диурез, а хлорид кальция восполняет дефицит ионов кальция, снижая проницаемость сосудистой стенки и предотвращая таким образом развитие воспалительных реакций. В статье приведен детальный анализ применения реосорбилакта с акцентом на заболевания почек на их функцию. Реосорбилакт может эффективно и безопасно применяться в дозе 200 мл при массе тела менее 60 кг и до 400 мл при массе тела более 60 кг дважды в сутки при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рШКФ) более 45 мл/мин/м² и отсутствии декомпенсированной сердечной недостаточностью и гипертонической болезни III стадии.

Ключевые слова: реосорбилакт; хроническая болезнь почек; дезинтоксикация; безопасность дезинтоксикации

УДК 616.61-002.5

Медведь В.І.

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

Актуальні питання діагностики й лікування гестаційного пієлонефриту

Резюме. У статті описано фактори ризику й особливості перебігу пієлонефриту у вагітних. Розглянуто принципи діагностики й лікування цієї категорії хворих шляхом вибору оптимальних препаратів антибактеріальної і підтримувальної фітотерапії з урахуванням профілів ефективності й безпеки.

Ключові слова: вагітність; інфекції сечовивідних шляхів; гестаційний пієлонефрит; безсимптомна бактеріурія, антибактеріальна терапія; фітотерапія

На науково-практичному семінарі «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», що відбувся восени минулого року, актуальні питання діагностики й лікування пієлонефриту у вагітних висвітлив у своїй доповіді член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Володимир Ісаакович Медведь.

Доповідач зазначив, що інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших серед усіх нефрологічних захворювань і посідають провідне місце в структурі інфекційної патології людини. ІСШ з більш високою частотою діагностують у жінок, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями жіночого організму. Концепція розподілу ІСШ на неускладнені й ускладнені головним чином пов'язана з наявністю високого ризику розвитку уросепсису. На думку європейських експертів, вагітність як фізіологічний стан жінки є фактором, асоційованим з ускладненими ІСШ. Саме тому слід зважати на особливість їх перебігу в здорових вагітних і завжди враховувати, що звичайний цистит, пієлонефрит або рецидивуюча ІСШ у цих пацієнток не можуть бути неускладненими. А отже, приналежність їх до категорії ускладнених вимагає іншої тактики лікування й відповідної компетенції спеціаліста.

До факторів, що ускладнюють перебіг ІСШ поза вагітністю, належать:

— анатомічні порушення сечовивідних шляхів: уроджені аномалії розвитку і/або розташування; полікістоз нирок; стриктури сечоводів, уретри; сечокам'яна хвороба;

— функціональні порушення сечовивідної системи: гіперактивний сечовий міхур, міхурово-сечовідний рефлюкс, сечовідно-мисковий рефлюкс;

— тяжкі супутні захворювання: цукровий діабет, серцева й ниркова недостатність, СНІД, нейтропенія різного генезу.

Пієлонефрит — це запальний процес бактеріального походження з первинним ураженням інтерстицію нирки й подальшим залученням клубочкового апарату з каналцями. Іншими словами, це інтерстиціальний нефрит бактеріальної етіології. Натомість гестаційний пієлонефрит — гостре захворювання, яке вперше виникло під час вагітності і якому не передувала будь-яка інша хвороба нирок у даної жінки.

Частота виникнення пієлонефриту у вагітних коливається в межах 2,5–10 %. Простежується закономірність, що зі збільшенням терміну вагітності ймовірність розвитку цієї патології підвищується: у II триместрі — до 20–40 %, у III триместрі — до 60 %. Збудниками хвороби у 85 % випадків виступають представники грамнегативної флори, у 15 % — грампозитивної.

Важливим є і той факт, що приблизно в 60 % вагітних з безсимптомною бактеріурією без належного лікування розвивається гестаційний пієлонефрит на пізніх термінах. Нормативно закріплений скринінг усіх вагітних на виявлення безсимптомної бактеріурії і проведення терапії в цієї категорії пацієнток здатні знизити ризик розвитку пієлонефриту вагітних до < 5 %.

Спікер зауважив, що суттєва відмінність пієлонефриту від інших ІСШ (цистит, уретрит) полягає в наявності загальної симптоматики. Адже аналіз сечі не відповідає нормі при ураженні як верхніх, так і нижніх сечовивідних шляхів. Також слід мати на увазі, що для циститу запальні зміни в периферичній крові є нехарактерними.

Для клінічної картини пієлонефриту характерні наступні симптоми:

— підвищення температури тіла до 38–40 °С, лихоманка, головний біль, біль у кінцівках;

— виражені прояви інтоксикації з болем у попереку, що посилюється при диханні, з іррадіацією вздовж сечоводів, у пахову ділянку, стегно, статеві губи;

— часті болісні сечовипускання;

— інтоксикація, що супроводжується тахікардією (до 120–140 уд/хв), загальною слабкістю, адинамією, іктеричністю склер, нудотою, блюванням;

— при тяжкому перебігу — ознаки сепсису з поліорганною недостатністю (азотемія, сплутана свідомість, олігурія, метаболічний ацидоз);

— при неадекватному лікуванні можливий розвиток бактеріально-токсичного шоку з падінням артеріального тиску, різкою блідістю, акроціанозом;

— при поширенні процесу на паранефральну клітковину — поява симптомів напруження м'язів передньої черевної стінки й поперекової ділянки, болісні відчуття в підребер'ї.

Діагностика пієлонефриту не викликає труднощів з боку лікаря: для цього достатньо оцінити стан пацієнта, провести ультразвукове сканування органів сечовидної системи й клініко-лабораторне обстеження.

Посилаючись на гайдлайн Європейської асоціації урології (2018), доповідач наголосив, що оцінку стану верхнього сечовивідного тракту за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) необхідно проводити для виключення обструкції сечовивідних шляхів або захворювань нирок. Додаткові методи обстеження, такі як спіральна комп'ютерна томографія або екскреторна урографія, слід розглядати в тому випадку, якщо в пацієнта зберігається лихоманка після 72 год лікування. При обстеженні вагітних слід віддати перевагу УЗД або магнітно-резонансній томографії, щоб уникнути радіаційного ризику для плода. До речі, скінтиграфічні методи в цієї категорії хворих не використовуються.

Принципи лікування гестаційного пієлонефриту:

— відновлення пасажу сечі при порушенні уродинаміки (проявляється в прогресуванні гідронефрозу);

— інтенсивна антибактеріальна, інфузійна й дезінтоксикаційна терапія з урахуванням імовірного негативного впливу на плід;

— стентування: заміна стента через 1–1,5 міс. або раніше за показаннями. Стентування запобігає розвитку тяжкого гнійного процесу в нирці й дозволяє пролонгувати вагітність до фізіологічного терміну пологів. Після цього рекомендовано зберігати стент до відновлення тону сечовивідних шляхів (до 4 тиж.);

— якщо на фоні інтенсивного консервативного лікування протягом 2–3 діб інтоксикація не зменшується, показане дренування нирки за допомогою пункційної нефростомії, а за неможливості або при відсутності ефекту — виконання нефро- або пієлостомії з декапсуляцією нирки;

— при тяжкому уросепсисі — проведення нефректомії.

Досвід європейських колег свідчить, що пероральну антибактеріальну терапію пієлонефриту за умови легкого перебігу дозволено проводити амбулаторно, у тому числі у вагітних жінок. У нашій країні наявність

діагнозу гестаційного пієлонефриту є чітким показанням до госпіталізації до стаціонару.

Щодо вибору оптимальних препаратів для терапії в цієї категорії хворих варто зазначити, що фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин) не застосовуються під час вагітності. Для емпіричної пероральної антибактеріальної терапії дозволено використання триметоприму/сульфаметоксазолу (160/800 мг 2 рази на добу протягом 14 днів), цефподоксиму (200 мг 2 рази на добу протягом 10 днів), цефтибутену (400 мг/добу протягом 10 днів). Парентеральне лікування з переважним внутрішньовенним введенням препарату проводиться до моменту досягнення явного клінічного ефекту (3–4 дні), після чого, за принципом ступеневої терапії, необхідно перейти на прийом антибіотика в пероральній формі (тієї ж групи або схожої на неї за механізмом дії).

Першою лінією парентеральної терапії є цефалоспорины (цефотаксим, цефтріаксон). Представниками другої лінії виступають напівсинтетичні пеніциліни з інгібіторами лактамаз (піперацилін/тазобактам, цефтазидим/авібактам). Слід зазначити, що клавуланову кислоту виключили з акушерської практики через збільшення на фоні її застосування числа випадків виразкового некротичного ентероколіту в новонароджених. В особливо рідкісних випадках дозволене призначення гентаміцину, але потрібно пам'ятати, що його прийом асоційований з уродженою глухотою в дітей. До альтернативної лінії терапії належать карбапенеми (іміпенем/циластатин, меропенем).

Основним заходом первинної профілактики гестаційного пієлонефриту є скринінг на безсимптомну бактеріурію в I триместрі й належне лікування в разі її виявлення. Вторинна профілактика в жінок, які мали симптоми ІСШ у минулому, забезпечується посткоїтальним прийомом антибіотика/уроантисептика. Також із профілактичною метою у вагітних широко застосовується фітотерапія.

Професор В.І. Медведь зазначив, що у своїй практиці часто використовує препарат на основі фітоекстрактів — Канефрон® Н. Як відомо, в інструкцію для застосування будь-якого препарату не може бути внесено показання «вагітність», якщо не проводилися рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження у вагітних (і дітей) (стаття 16а Директиви ЄС від 6 листопада 2001 р.). Зрозуміло, що з біоетичних міркувань і в подальшому вони не проводитимуться. Спираючись на широку доказову базу й тривалий досвід застосування фітопрепарату Канефрон® Н, у лютому 2017 р. країною-виробником (Німеччина) було зроблено висновки, що за необхідності його можна застосовувати під час вагітності. Відповідно до оновленої інструкції, із 2018 р. в Україні також дозволено призначати цей препарат вагітним.

Було проведено дослідження (Медведь В.І., Бикова Л.М., 2003), у якому вивчався вплив фітопрепарату Канефрон® Н на частоту загострення/рецидиву пієлонефриту у вагітних із цукровим діабетом. Ефективність лікування порівнювали у двох групах пацієнтів: учасниці першої групи приймали антибіотик у комбі-

нації з Канефроном Н, а контрольної — тільки антибіотик. Після відміни етіотропної терапії жінки в першій групі продовжували приймати цей фітопрепарат. Результати дослідження продемонстрували позитивну динаміку лікування в групі Канефрону Н: показники частоти рецидивування гестаційного пієлонефриту в першій і другій групах становили відповідно 5,6 % проти 35,3 %; загострення хронічного пієлонефриту — 25 % проти 53,8 %. Огляд 17 клінічних досліджень (Naber K., 2013) за участю 2142 вагітних містить пере-

конливі докази ефективності препарату при тривалому застосуванні. Отже, на підставі вищенаведених даних можна з упевненістю говорити про доцільність, патогенетичну обґрунтованість, безпечність та ефективність поєданого або самостійного застосування фітопрепарату Канефрон® Н для лікування гестаційного пієлонефриту.

Уперше надруковано в газеті «Здоров'я України»
№ 1(42), 2021 ■

V.I. Medved

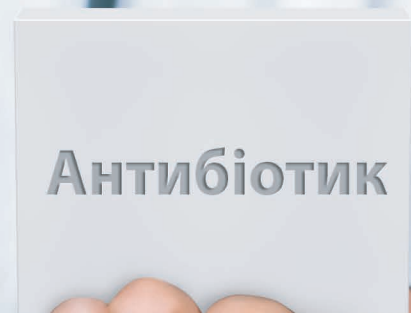
State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Topical issues of the diagnosis and treatment of gestational pyelonephritis

Abstract. The article describes the risk factors and features of pyelonephritis course in pregnant women. The principles of diagnosis and treatment of this category of patients by choosing the optimal drugs for antibacterial therapy and supportive phytotherapy are

considered, taking into account the profiles of efficacy and safety.
Keywords: pregnancy; urinary tract infections; gestational pyelonephritis; asymptomatic bacteriuria, antibacterial therapy; phytotherapy

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

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

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

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

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

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина).

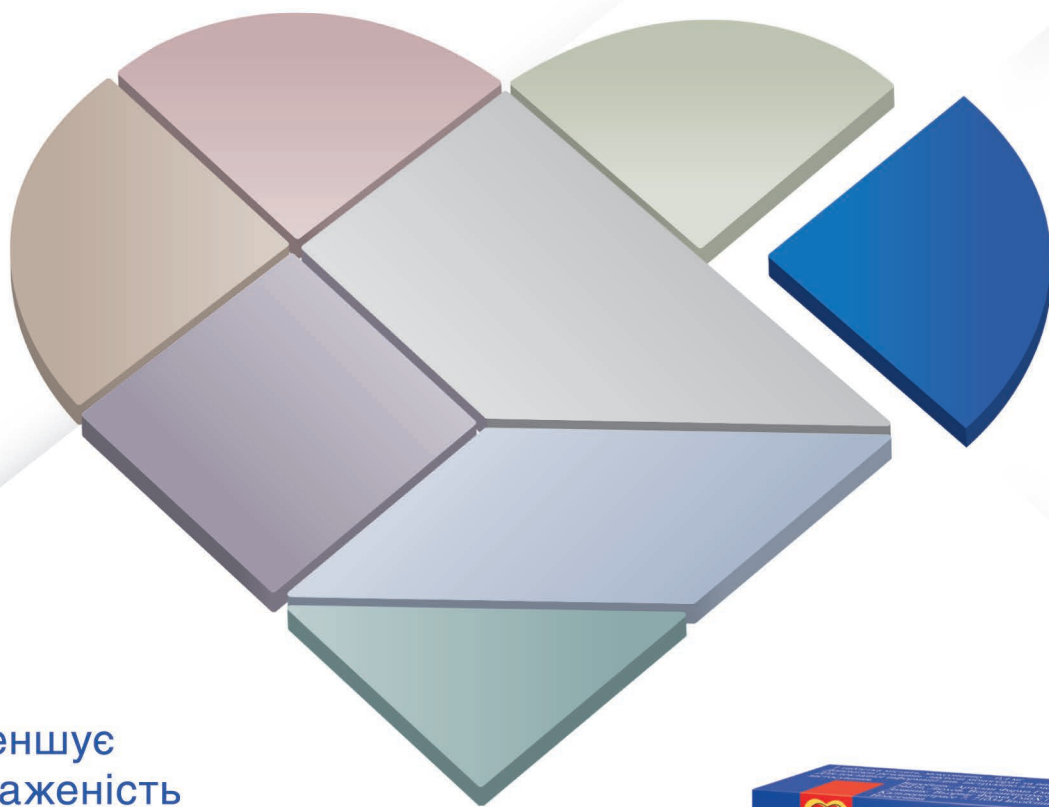
ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. Тел.: (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Моксогама®

МОКСОНІДИН таблетки 0,2 мг • 0,3 мг • 0,4 мг | №30

ВАЖЛИВА СКЛАДОВА

У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АГ¹



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



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. Sanjulián A.F., Genéhu 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.

Спорочена інструкція для медичного застосування препарату **МОКСОГАМА®**. Фармакотерапевтична група. Антисенситивні засоби з центральним механізмом дії. Склад: 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання: артеріальна гіпертензія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла або синотріальна блокада серця. Брадикардія (менше 50 ударів за хвилину у стані спокою). Атріовентрикулярна блокада II або III ступеня. Тяжке ураження функції нирок. Ангіоневротичний набряк в анамнезі. Тяжкі захворювання печінки. Вагітність, період годування груддю. Моксогама® не рекомендується для лікування дітей та підлітків віком до 16 років. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Лікування слід розпочинати з найнижчої дози моксонідину – 0,2 мг. Якщо терапевтичний ефект недостатній, через три тижні дозу можна збільшити до 0,4 мг. Цю дозу можна приймати за один раз (вранці) або ділити на два прийми (вранці та ввечері). Якщо протягом наступних трьох тижнів результати незадовільні, дозу можна збільшити максимум до 0,6 мг, приймати у два прийми, вранці та ввечері. Разова доза 0,4 мг моксонідину та добова доза 0,6 мг моксонідину не повинні перевищуватися. 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, несприятливість. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія. З боку органів зору та лабіринту: дзвін у вухах. З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк. З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія). З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у шиї. Психічні порушення: безсоння; знезадоволеність. Загальні порушення: астенія, набряк. Р.л. МОЗ України №UA/6103/01/01, UA/6103/01/02, UA/6103/01/03. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.



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

Єгудіна Є.Д.¹, Дядик О.О.², Трипілка С.А.³, Тер-Вартаньян С.Х.¹¹Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Взаємозв'язок між злоякісними новоутвореннями та автоімунітетом. Огляд літератури і розбір клінічного випадку

Резюме. Між ревматичними захворюваннями і раком існують складні двонаправлені відношення. Певні ревматичні захворювання, зокрема дерматоміозит, поліміозит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (СЧВ), синдром Шегрена і системний склероз, з одного боку, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення злоякісних новоутворень на тлі перебігу захворювання, шляхом імунологічної стимуляції сприяючи канцерогенезу, а з іншого — можуть маніфестувати внаслідок автоімунних реакцій, обумовлених первинним онкологічним захворюванням, у вигляді паранеопластичного синдрому (ПНС). ПНС — це симптоми або сукупність симптомів, які є вторинними щодо первинного онкологічного процесу. Ці симптоми можуть бути викликані речовинами, які секретуються пухлиною (гормонами та іншими біологічно активними речовинами) або обумовлені реакцією імунної системи на пухлинні клітини (автоімунні реакції, утворення імунних комплексів, супресія імунної системи), що залучає в патологічний процес різні органи і системи, розташовані дистантно від первинного вогнища або метастазів. У даній роботі наведені огляд літератури, присвяченої взаємозв'язку між автоімунними захворюваннями, більшою мірою СЧВ, і злоякісними новоутвореннями, та клінічне спостереження, в якому маніфестація люпус-нефриту збігалася з виявленням папілярної карциноми щитоподібної залози.

Ключові слова: ревматичні захворювання; злоякісні новоутворення; автоімунітет; паранеопластичний синдром; системний червоний вовчак; нефробіопсія

Вступ

Співіснування ревматичних і неопластичних процесів широко дискутується. Між ревматичними захворюваннями і раком існують складні двонаправлені відношення. Певні ревматичні захворювання, зокрема дерматоміозит, поліміозит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (СЧВ), синдром Шегрена і системний склероз, з одного боку, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення злоякісних новоутворень на тлі перебігу захворювання, шляхом імунологічної стимуляції сприяючи канцерогенезу, а з іншого — можуть маніфестувати внаслідок автоімунних реакцій, обумовлених первинним онкологічним захворюванням [1]. Останнє назива-

ють паранеопластичним синдромом (ПНС). Паранеопластичний синдром — це клінічні прояви дистантного ефекту пухлини, що виникають в результаті біохімічних, гормональних або імунологічних порушень, індукованих пухлиною.

Крім того, відзначено, що протиревматичні препарати, які модифікують перебіг хвороби, також можуть збільшити ризик злоякісних новоутворень. Зокрема, повідомляється про підвищені ризики злоякісних новоутворень, найчастіше лімфом та раку січового міхура, на тлі лікування циклофосфамідом, лімфом — на тлі лікування метотрексатом і раку шкіри, особливо немеланомного, на тлі лікування інгібіторами фактора некрозу пухлини та метотрексатом [2–4].

У даній роботі наведені огляд літератури, присвяченої взаємозв'язку між автоімунними захворюваннями, більшою мірою СЧВ, і злоякісними новоутвореннями, та клінічне спостереження, в якому маніфестація люпус-нефриту збігалася з виявленням папілярної карциноми щитоподібної залози.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 25 років, звернулася зі скаргами на виражені набряки ніг, збільшення живота, задишку, загальну слабкість, дифузну алопецію, підвищення температури до субфебрильних цифр.

Анамнез захворювання. Вважає себе хворою протягом року, коли зазначалися періодичні підвищення температури до 37,1–37,3 °С, болі в дрібних суглобах кистей, слабкість. До лікарів не зверталася, не обстежувалася. Протягом останнього місяця відзначались погіршення, збільшилась загальна слабкість, з'явилися виражені набряки гомілок і стоп.

Об'єктивне дослідження. Загальний стан середньої тяжкості, пацієнтка нормостенічної статури (ІМТ 23 кг/м²), шкірні покриви та видимі слизові бліді, периферичні лімфатичні вузли і щитоподібна залоза не збільшені. Над легень перкуторний звук ясний легеневи, нижче Х ребра по лопатковій лінії — притуплений, дихання зліва і справа нижче кута лопатки ослаблене, на решті легень — везикулярне, межі відносної серцевої тупості не розширені, діяльність серця ритмічна, тони приглушені, шумів немає. Артеріальний тиск d = s 150/90 мм рт.ст. Пульс 88 ударів за хвилину, задовільних властивостей, ритмічний. Язик вологий, обкладений біло-жовтим нальотом. Живіт збільшений в об'ємі, ймовірно, за рахунок асцити, при пальпації м'який, безболісний. Кишечник для пальпації не доступний. Печінка перкуторно біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Виражені набряки стоп, гомілок до колінних суглобів. Суглоби зовні не змінені, рух у них у повному обсязі, безболісні.

Пацієнтка дообстежена (дані лабораторних дообстежень наведені в табл. 1, 2). Привертала увагу увагу наявність лейкопенії (лейкоцити 3,23 × 10⁹/л), збільшеної швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) — до 30 мм/год, гіпопротеїнемії (загальний білок — 26 г/л), гіперхолестеринемії, в загальному аналізі сечі й аналізі сечі на добовий білок — масивна протеїнурія (добова протеїнурія — 20 г/л, разова порція сечі — білок 4,58 г/л). Пацієнтці рекомендовано інструментальне та імунологічне дообстеження. При імунологічному дослідженні: ANA 1 : 1280, anti-dsDNA IgG > 300 ОД/мл (норма < 10 ОД/мл), Anti-Sm 25 ОД/мл (норма < 10 ОД/мл), anti-RNP «+», С3-компонент комплементу 0,21 г/л (норма 0,90–1,80 г/л), С4-компонент комплементу 0,06 г/л (норма 0,1–0,4 г/л), тиреотропний гормон (ТТГ) 4,4 мкМЕ/мл (0,27–4,2 мкМЕ/мл), антитіла до тиреопероксидази 87,6 МО/мл (0,00–34,00 МО/мл). На ехокардіографічному дослідженні серця (ЕхоКГ) — ексудативний перикардит (сепарація листків перикарда до 10 мм), на рентгенографії органів грудної клітки — двосторонній гідроторакс (нижня межа легень

на рівні 10-го ребра), при проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини — ознаки асцити, на УЗД щитоподібної залози — гіпоехогенний вузол з нечіткими контурами 16 × 9 × 12 мм, ехогенними вклученнями і кальцинатами (TI-RADS 4C). Тонкоголкува аспіраційна пункційна біопсія щитоподібної залози — папілярна карцинома щитоподібної залози.

Проведена нефробиопсія. В біоптаті нирки до 21 клубочка, ознаки набряку, нерівномірна фокально-сегментарна, переважно слабо виражена проліферація мезангіальних клітин, в окремих петлях сегментарна проліферація ендотеліальних клітин; в просторі окремих капілярних петель, в стінках петель — моноцити, поодинокі поліморфноядерні лейкоцити, що зустрічаються в окремих клубочках клітини з ознаками апоптозу (рис. 1). Нерівномірне збільшення мезангіального матриксу; частина капілярних петель з ознаками вираженого набряку, окремі — лізовані, в частки — нерівномірне потовщення, переважно за рахунок набряку, дисмукоїдозу, в окремих петлях — фібриноїдний некроз (рис. 1), в частки капілярних петель — склероз; у багатьох клубочках — точкові, лінійні зрощення периферійних капілярних петель з капсулою Боумена (рис. 2). В просторі капсули Боумена багатьох клубочків — фібрин, білкові маси; нерівномірно виражене потовщення базальної мембрани капсули Боумена, в окремих клубочках — вогнищевий розрив базальної мембрани капсули Боумена (рис. 3). В каналцях різко виражені дегенеративні зміни (у вигляді зернистої, вакуольної/балонної дистрофії), некроз груп клітин епітелію, ділянки субатрофії та атрофії епітелію (до 15 % від об'єму біоптату), вогнищеві розриви базальної мембрани каналців (рис. 3); у просторі каналців — злушені клітини, білкові маси, в окремих каналцях — гіалінові циліндри; частка каналців — із різко звуженим простором/без простору за рахунок виражених дегенеративних змін; в стромі набряк, ділянки інтерстиціального фіброзу (до 15 % від об'єму біоптату); вогнищеві дрібні лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати (рис. 4). В судинах дрібного калібру — фібриноїдні зміни, в окремих — фібриноїдний некроз, в одній із судин з фібриноїдним некрозом — нерівномірно виражена проліферація клітин ендотелію, периваскулярно — щільний лімфогістіоплазмочитарний клітинний інфільтрат, периваскулярний склероз, в судинах середнього калібру — ознаки спазму, дисмукоїдоз, периваскулярно — нерівномірно виражений склероз (рис. 5).

Імуногістохімічне дослідження: в клубочках фокально-сегментарні гранулярні депозити IgA, IgG, IgM, С3 в мезангіумі, вздовж ендотелію, частини капілярів від + до ++; у стромі проміж каналцями, в перитубулярних капілярах депозитів — до ++; в епітелії каналців депозити IgA, IgG, С3 у вигляді зернистості від ++ до +++ (рис. 6). В судині з ознаками васкуліту депозити IgG (рис. 7). С1q: негативна експресія. CD20: поодинокі позитивні В-лімфоцити.

Патоморфологічний діагноз: з огляду на патоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, кліні-

ко-лабораторні дані ураження нирок має вторинний характер — може відповідати вовчаковому гломерулонефриту, фокальний морфологічний клас III — A/C (active/chronic) lesions, ISN/RPS (2003) з проявами лікувального патоморфозу (біопсія проведена після призначеного лікування) з вираженим тубулярним слабо вираженим інтерстиціальним компонентом, ознаками васкуліту, поодинокими позитивними В-лімфоцитами. Ступень хронізації (Sethi et al., 2017) — CG 2 (mild chronic change, total renal chronic score — TRCS 3): гломерулосклероз (GS) — 0, інтерстиціальний фіброз (ІФ) — 1, тубулярна атрофія (ТА) — 1, артеріолосклероз (CV) — 1.

Ми зіткнулися з дилемою діагностики: чи це первинний СЧВ і розвиток на його тлі раку щитоподібної залози або паранеопластичний синдром на тлі папілярної карциноми щитоподібної залози. Згідно з оновленими критеріями ACR/EULAR 2019 діагноз СЧВ у пацієнтки є вірогідним [5]. Дотриманий вхідний критерій — позитивні ANA у високому титрі, лейкопенія — 3 бали, нерубцева алопеція — 2 бали, плевральний або перикардальний випіт — 5 балів, клас III або IV вовчакового нефриту при нефробиопсії — 10 балів, низький С3 та низький С4 — 4 бали, антитіла анти-dsDNA та анти-Smith — 6 балів. Сумарно 30 балів. Для встановлення діагнозу необхідно більше 10 балів. Однак це не виключало виникнення паранеопластичного синдрому у вигляді СЧВ.

Для вирішення питання щодо тактики ведення пацієнтки був проведений мультидисциплінарний консилиум у складі ревматолога, онколога, ендокринолога і патогістолога. Зроблені висновки: з огляду на незаперечні дані нефробиопсії, дані імунологічного дослідження, вірогідний анамнез СЧВ протягом останнього

року основний діагноз у пацієнтки — системний червоний вовчак, хронічний перебіг, тяжке загострення (SELENA/SLEDAI 18 балів), з ураженням нирок (хронічна хвороба нирок I стадії, швидкість клубочкової фільтрації 127 мл/хв, вовчаковий гломерулонефрит III фокального класу — A/c (active/chronic) lesions, ISN/RPS (2003), нефротичний синдром, вторинна артеріальна гіпертензія I-го ступеня), додатків шкіри (дифузна алопеція), пансерозит (асцит, плеврит, перикардит), з гематологічним (лейкопенія) та імунологічним (анти-dsDNA, анти-Smith, ANA-позитивні, гіпокомplementемія) синдромами. Супутній — папілярна карцинома щитоподібної залози, гіпотиреоз.

Прийнято рішення ініціювати патогенетичне лікування СЧВ, а після терапії індукції ремісії провести тиреоїдектомію. Пацієнтці була проведена пульс-терапія метилпреднізолоном 1 г протягом трьох послідовних днів з подальшим призначенням преднізолону 60 мг протягом 4 тижнів з поступовим зниженням дози, терапія циклофосфаном — по 500 мг кожні 2 тижні (6 введення). Крім того, призначені гідроксихлорохін 200 мг, сечогінні препарати, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, препарати альбуміну в перший місяць терапії, препарати кальцію і вітаміну D, бісфосфонати з огляду на високі кумулятивні дози преднізолону. Як протективна терапія на тлі циклофосфану вводилась месна і призначений сульфаметоксазол/триметоприм. На тлі проведеної терапії відзначалась значна позитивна динаміка через три місяці (табл. 1, 2): нормалізувались цифри ШОЕ, рівень лейкоцитів, збільшився рівень загального білка, зменшився рівень білка в сечі за даними добової протеїнурії в два рази, відзначалось значне зменшення набрякового синдрому — пастозність гомілок і стоп, за даними інструментальних до-

Таблиця 1. Загальний аналіз крові та біохімічні показники пацієнтки

Показник	17.06.20	15.08.20	08.09.20	22.10.20	16.11.20	20.12.20	02.02.21
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	3,23	15,45	19,49	15,85	12,11	8,7	5,6
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,63	4,85	4,74	4,65	4,15	4,2	4,7
Гемоглобін, г/л	129	150	144	134	140	143	134
ШОЕ, мм/год	30	7	2	2	5	4	3
Креатинін, мкмоль/л	52	43	49	51	50	44	64
Загальний білок, г/л	26	30	32	38	40	51	55
Холестерин, ммоль/л	7,2	6,9	6,5	6	5,7	5,8	5,8

Примітка: ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів.

Таблиця 2. Аналізи сечі пацієнтки: загальний та добова протеїнурія

Загальний аналіз сечі	17.06.20	15.08.20	08.09.20	22.10.20	16.11.20	20.12.20	02.02.21
Щільність	1005	1010	1012	1020	1017	1018	1019
Білок, г/л	4,58	3,34	3,5	3,1	1,7	0,05	—
Еритроцити у полі зору	8–10	11–12	8–10	3–5	5–7	0–3	1–2
Лейкоцити у полі зору	10–15	15–20	8–10	6–8	3–5	3–5	3–5
Добова протеїнурія, г/л	20	15	11	4	3	0,2	0,05

сліджень, перикардиту, плевриту, асцити немає. Через 3 місяці терапії доза преднізолону становила 20 мг, розпочата терапія мікофенолату мофетилу у дозі 1,5 г. Через 5 місяців доза преднізолону становила 10 мг, проведена тиреоїдектомія. На контрольному огляді через 8 місяців після початку терапії пацієнтка приймає 7,5 мг преднізолону, 1,5 г мікофенолату, в аналізах крові і сечі патологій не виявлено, скарг немає.

Обговорення

Системні ревматичні захворювання пов'язані з підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень. Цей підвищений ризик є результатом впливу основних імунологічних ефектів при розвитку автоімунних процесів. Прискорене зростання ракових клітин у мишей з імунодефіцитом і підвищений ризик раку в пацієнтів із тяжкою імуносупресією підкреслюють важливість імунної системи як потужного бар'єра проти новоутворень [6]. Можна було очікувати, що імуносупресивне лікування неминуче призведе до ефектів, що сприяють зростанню злоякісних клітин. Проте нові дані підтверджують уявлення, яке було вперше сформульовано Рудольфом Вірховим в 1863 році та яке здається парадоксальним, що саме хронічне персистуюче запалення є критичним компонентом ініціації та прогресування раку і що зменшення системного запалення може знизити ризик раку в цих випадках [7].

Оцінка ризику раку при ревматичних захворюваннях має зіставлятися з ризиком розвитку раку протягом усього життя, який становить приблизно 20 % в Західній Європі і Північній Америці, при цьому 5 % населення в цілому мають рак сьогодні або в анамнезі [8]. У кожній 10-ї жінки розвинеться рак грудей, у кожного 8-го чоловіка — рак простати, у 1 з 25 осіб — колоректальний рак, у 1 з 40 — рак легенів і приблизно у 1 з 100 — лімфома або інше лімфопроліферативне злоякісне новоутворення. Деяке підвищення і зниження ризику різних видів раку при тих або інших ревматичних захворюваннях може призвести до нейтрального ефекту для злоякісних новоутворень в цілому, що підкреслює, чому з клінічної точки зору важливо ідентифікувати ризики, пов'язані з конкретним видом раку, які можуть бути незвичайними.

Ризик розвитку злоякісного новоутворення у пацієнтів із СЧВ є важливою проблемою. Зв'язок між автоімунним захворюванням і раком вивчається більше десяти років. Можливі зазвичай передбачувані шляхи, що зв'язують СЧВ і підвищений ризик раку, включають порушення роботи імунної системи в напрямку виявлення та знищення пухлини на ранній стадії внаслідок порушення імунного нагляду і прийому імунодепресантів [9]. Попередні звіти показують, що ризик раку має оборотний зв'язок із віком у пацієнтів з СЧВ, що відрізняється від загальної популяції.

У пацієнтів із СЧВ підвищується ризик принаймні деяких злоякісних новоутворень. Велике міжнародне дослідження, проведене в 30 центрах, що включало 16 409 пацієнтів, які спостерігаються протягом 121 283 (в середньому 7,4) пацієнто-років, повідомило

про 644 ракові захворювання [10]. В цілому невелике підвищення ризику було виявлено для всіх видів раку (відношення ризиків (ВР) 1,14; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,05–1,23). Ризик гематологічних злоякісних новоутворень був значно підвищений (ВР 3,02; 95% ДІ 2,48–3,63), особливо неходжкінської лімфоми (ВР 4,39; 95% ДІ 3,46–5,49) і лейкемії. Ризик був особливо високий для дифузної крупноклітинної В-клітинної лімфоми, часто агресивних підтипів. Крім того, відзначений підвищений ризик раку вульви (ВР 3,78; 95% ДІ 1,52–7,78), легень (ВР 1,30; 95% ДІ 1,04–1,60), щитоподібної залози (ВР 1,76; 95% ДІ 1,13–2,61) і печінки (ВР 1,87; 95% ДІ 0,97–3,27). Ризик раку був нижчий для раку грудей (ВР 0,73; 95% ДІ 0,61–0,88), ендометрія (ВР 0,44; 95% ДІ 0,23–0,77) і раку яєчників (ВР 0,64; 95% ДІ 0,34–1,10) [11].

Походження будь-якого ризику розвитку злоякісних захворювань при СЧВ залишається неясним, хоча, як видно, значно не пов'язане з використанням імунодепресантів або цитотоксичних агентів; більшість когорт занадто малі, щоб дозволити виявити статистично значуще збільшення ризику в окремих випадках за короткі періоди спостереження. Раса та етнічна приналежність були визначені як основні чинники ризику раку при СЧВ [12].

Фактори ризику розвитку гематологічних злоякісних новоутворень можуть бути пов'язані з персистуючим запаленням і активністю захворювання, імунологічними дефектами і надекспресією онкогенів Bcl-2 і вірусів, особливо вірусу Епштейна — Барр [13]. В мережевому дослідженні типу «випадок — контроль», яке включало 6438 пацієнтів із СЧВ, пов'язаних з національним реєстром раку в Швеції, було виявлено, що лейкопенія незалежно від імуносупресивного лікування є фактором ризику розвитку лейкозів. Пацієнтам із СЧВ з тривалою лейкопенією та анемією має бути запропоновано дослідження кісткового мозку [14]. Характеристики захворювання, що призводять до неходжкінської лімфоми, включають більш тривалий перебіг і підвищену активність з помірно тяжким ураженням органів-мішеней [15].

У дослідженні А. Antonelli та співавт. (2010) [16] поширеність раку щитоподібної залози у 153 пацієнтів з СЧВ порівнювалася з такою в двох відповідних за статтю та віком контрольних групах. Рівні циркулюючого ТТГ, антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази були значно вищими у пацієнтів із СЧВ ($P < 0,001$ для всіх). Крім того, у пацієнтів із СЧВ продемонстрована більш значна поширеність гіпотиреозу ($P < 0,001$). Серед пацієнтів із СЧВ було виявлено п'ять випадків папілярного раку щитоподібної залози, тоді як серед осіб контрольної групи з дефіцитом йоду таких випадків не спостерігалось ($P = 0,001$), і тільки один випадок спостерігався серед осіб контрольної групи з достатнім вмістом йоду ($P = 0,001$). Серед пацієнтів із СЧВ з підтвердженим раком щитоподібної залози у 80 % були ознаки автоімунного тиреоїдиту, тоді як тільки в 31 % пацієнтів з СЧВ без раку щитоподібної залози продемонстровані ознаки автоімунного тиреоїдиту

($P = 0,02$). Ці дані свідчать про те, що поширеність папілярного раку щитоподібної залози у пацієнтів з СЧВ є вищою, ніж у контрольній групі осіб того ж віку, особливо в пацієнтів з аутоімунним захворюванням щитоподібної залози. Отже, при подальшому спостереженні за цими пацієнтами рекомендується пильно стежити за станом щитоподібної залози.

Паранеопластичний синдром — це симптоми або сукупність симптомів, які є вторинними щодо первинного онкологічного процесу. Ці симптоми можуть бути викликані речовинами, які секретуються пухлиною (гормонами та іншими біологічно активними речовинами) або обумовлені реакцією імунної системи на пухлинні клітини (аутоімунні реакції, утворення імунних комплексів, супресія імунної системи), що залучає

в патологічний процес різні органи і системи, розташовані дистантно від первинного вогнища або метастазів [17]. Механізм формування ПНС пов'язаний з пухлинними антигенами, на появу яких імунна система людини реагує утворенням аутоантитіл.

Актуальність знання ПНС важлива для лікарів будь-яких спеціальностей, тому що пухлини різної локалізації до появи місцевої симптоматики можуть проявлятися неспецифічними ознаками, які нерідко помилково трактуються як самостійні захворювання, що призводить до запізнілої діагностики пухлини та призначення неадекватної терапії.

Експресія неоантигена та протипухлинна імунна відповідь, що супроводжують злоякісну трансформацію клітин, можуть викликати імунну відповідь проти

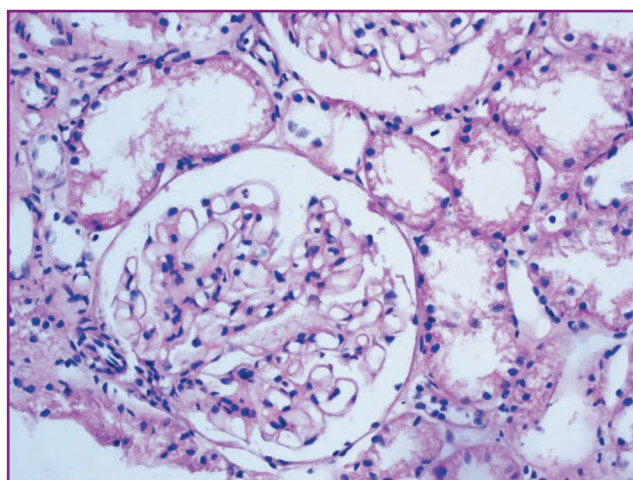


Рисунок 1. У клубочку набряк, незначна проліферація мезангіальних клітин, апоптоз, в частки капілярних петель фібриноїдний некроз, виражені дегенеративні зміни в епітелії каналців. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 200$

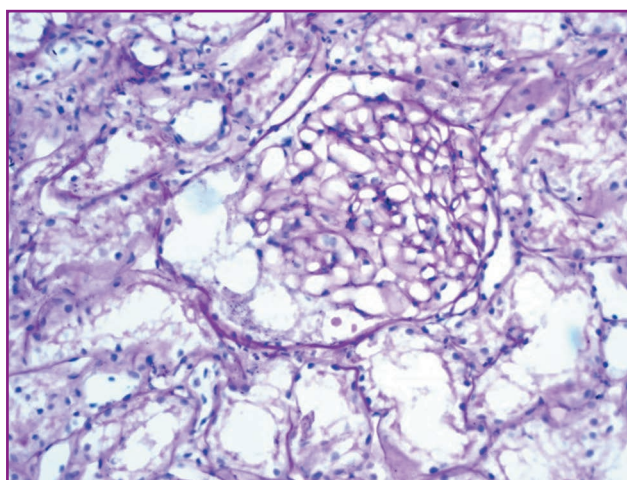


Рисунок 3. В клубочку нерівномірне потовщення частини капілярних петель, білкові маси в просторі капсули Боумена, розрив базальної мембрани капсули, виражені дегенеративні зміни в каналцях, потовщення тубулярної базальної мембрани частини каналців. PAS-реакція, збільшення $\times 200$

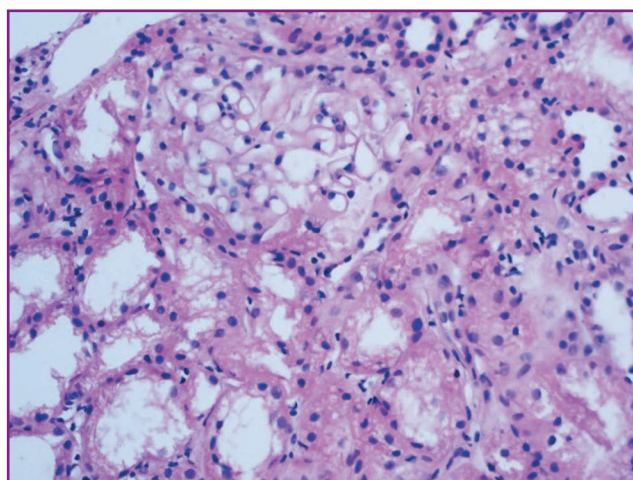


Рисунок 2. Зрощення капілярних петель клубочка вздовж всього периметру капсули Боумена, ділянки фібриноїдного некрозу, в каналцях виражені дегенеративні зміни. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 200$

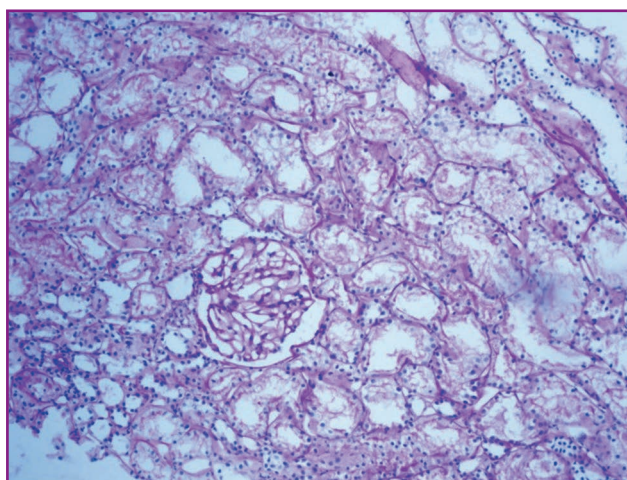


Рисунок 4. Виражені дегенеративні зміни в епітелії каналців, ділянки атрофії епітелію, сегментарний інтерстиціальний фіброз, дрібні лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати. PAS-реакція, збільшення $\times 100$

автоантигенів, які експресуються раковими клітинами, що призводить до розвитку ревматологічних синдромів у схильних людей. Було запропоновано кілька теорій патологічного механізму паранеопластичних ревматологічних захворювань [18, 19]. По-перше, ревматологічні захворювання можуть бути результатом прямої дії цитотоксинів, що продукуються злоякісними клітинами, які викликають запалення в таргетних органах. По-друге, як ревматологічне захворювання, так і злоякісне новоутворення можуть бути незалежними наслідками загального основного тригера, такого як вірусна інфекція або хімічний вплив. По-третє, паранеопластичне ревматологічне захворювання може розвиватися як вторинне щодо протипухлинної імунної відповіді, яка викликає вироблення автоантитіл проти автоантиге-

нів, включаючи автоантигени, які експресуються апоптотичними пухлинними клітинами. Наявність автоантитіл до ядерних білків, дволанцюгової ДНК та інших тканинних антигенів підтверджує цей третій механізм. У більшості випадків паранеопластичний ревматологічний синдром має тенденцію поліпшуватися або повністю зникати після лікування основного злоякісного новоутворення. Це просто, коли пухлину можна видалити хірургічним шляхом, проте при метастатичному захворюванні відповідна терапевтична стратегія вимагає застосування імуносупресії, яка може прискорити розвиток або рецидив раку.

Тому підозра на рак є ключовим елементом для вперше діагностованих випадків з нестандартною клінічною картиною навіть при відсутності симптомів, пухлини повинні бути включені в диференціально-діагностичний алгоритм.

Ревматичні ПНС можуть виникати на тлі онкологічного захворювання, здатні передувати діагнозу на 1–2 роки, з'являтися одночасно з клінічним проявом онкологічного процесу або розвиватися через деякий час після діагностування пухлини. Часто буває складно відрізнити паранеопластичний стан від первинного ідіопатичного захворювання. Вважається, що наявність ПНС є прогностично несприятливим станом для перебігу злоякісного новоутворення. Одночасно з одужанням симптоматика ревматичного захворювання зникає, а її повторна поява може вказувати на рецидив захворювання.

Діагноз СЧВ може передувати діагностиці пухлини на термін до 5 років, хоча первинні пухлини найчастіше діагностуються протягом одного року після встановлення діагнозу СЧВ. З огляду на тривалий субклінічний період пухлини, СЧВ вважається ПНС, який може передувати раку [20].

Висновки

Наведений клінічний випадок є корисним для ознайомлення для лікарів терапевтів, онкологів, ревматологів і нефрологів. Клініцисти повинні знати як

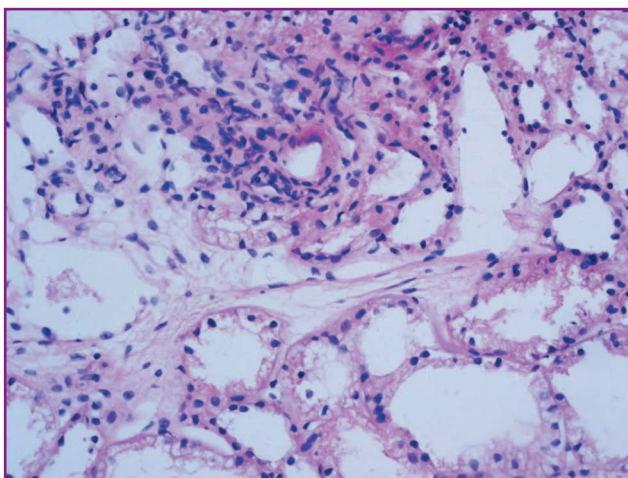


Рисунок 5. В судині дрібного калібру фібриноїдний некроз, нерівномірно виражена проліферація клітин ендотелію, периваскулярно щільний лімфогістіоплазмочитарний клітинний інфільтрат, початковий периваскулярний склероз. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 200$

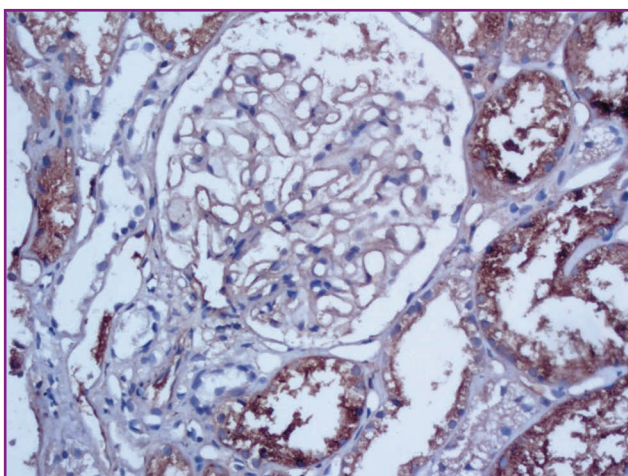


Рисунок 6. Фокально-сегментарні гранулярні депозити фракції комплементу С3, вздовж ендотелію частини капілярів від + до ++; в епітелії канальців депозити у вигляді зернистості до ++++. Імуногістохімічне дослідження з С3, збільшення $\times 400$

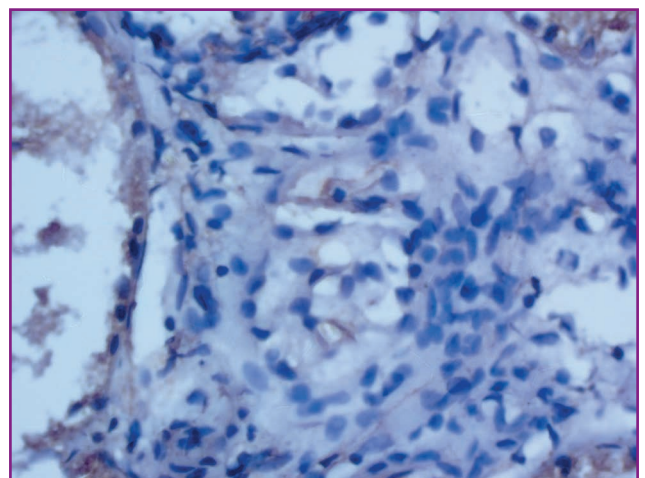


Рисунок 7. Депозити IgG в ендотелії судини з ознаками васкуліту. Імуногістохімічне дослідження з IgG, збільшення $\times 400$

про цей можливий зв'язок розвитку автоімунного захворювання на тлі пухлинного процесу, так і про підвищений ризик раку на тлі активного автоімунного процесу, мати високу ступінь підозри при встановленні діагнозу, призначенні терапії і проводити рутинний і специфічний онкоскринінг у таких пацієнтів.

Щодо нашої пацієнтки ми припускаємо, що СЧВ маніфестував за 1 рік до розвитку вовчакового гломерулонефриту, а пухлина щитоподібної залози була тригером прогресування захворювання і розвитку люпус-нефриту, виникнення папілярної карциноми було простимульовано хронічним персистуючим запаленням. Слід наголосити на важливості проведення патогістологічного дослідження, зокрема нефробиопсії, для уточнення діагнозу особливо в діагностично складних випадках, що підкреслюється в останніх рекомендаціях з ведення пацієнтів з люпус-нефритом EULAR/ERA — EDTA 2019. Так, за допомогою нефробиопсії ми провели диференціальну діагностику між ПНС внаслідок папілярної карциноми щитоподібної залози і первинним СЧВ, що визначило стратегію лікування пацієнтки і виділення першочергової патогенетичної терапії люпус-нефриту. Крім того, наголошено на важливості ведення хворого в мультидисциплінарній команді, коли спільно прийняте рішення може призвести до сприятливих для пацієнта наслідків.

Внесок кожного автора: Єгудіна Є.Д., Трунілка С.А. — концепція і дизайн дослідження; Єгудіна Є.Д., Дядик О.О. — збір даних; Єгудіна Є.Д., Трунілка С.А. — аналіз і інтерпретація даних; Єгудіна Є.Д., Дядик О.О. — написання статті; Тер-Вартаньян С.Х. — редагування статті.

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

Джерела фінансування — немає.

Письмова інформована згода і згода на публікацію були отримані від пацієнта.

Список літератури

1. Shah A.A., Casciola-Rosen L., Rosen A. Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2015. 67(2). 317. doi: 10.1002/art.38928.
2. Dreyer L., Cordtz R.L., Hansen I.M.J. et al. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018. 77(4). 510-514. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212086.
3. Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Joseph L. et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. 73(1). 138-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202099.
4. Ramiro S., Sepriano A., Chatzidionysiou K. et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017. 76(6). 1101-1136. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708.
5. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019. 78. 1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
6. Manzia T.M., Angelico R., Gazia C. et al. De novo malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression-personal data and review of literature. *World J. Gastroenterol.* 2019. 25(35). 5356-5375. doi: 10.3748/wjg.v25.i35.5356.
7. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001. 357(9255). 539-45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
8. Ljung R., Talbäck M., Haglund B. et al. Cancer incidence in Sweden 2015, Stockholm, 2017. National Board of Health and Welfare. 2018. 115. E9FD.
9. Mao S., Shen H., Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2016. 142(1). 253-62. Epub 2015/09/01. PMID: 26319223.
10. Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Labrecque J. et al. Cancer risk: an updated international multicentre cohort study. *J. Autoimmun.* 2013. 42. 130. doi: 10.1016/j.jaut.2012.12.009.
11. Parikh-Patel A.R., White H., Allen M. et al. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer. Causes Control.* 2008. 19(8). 887-94. doi: 10.1007/s10552-008-9151-8.
12. Bernatsky S., Boivin J.F., Joseph L. et al. Race/ethnicity and cancer occurrence in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005. 53(5). 781-4. doi: 10.1002/art.21458.
13. Gayed M., Bernatsky S., Ramsey-Goldman R. et al. Lupus and cancer. *Lupus.* 2009. 18. 479. <https://doi.org/10.1177/0961203309102556>
14. Lofstrom B., Backlin C., Sundstrom C. et al. Myeloid leukemia in systemic lupus erythematosus: a nested case-control study based on Swedish registers. *Rheumatology.* 2009. 48(10). 1222-6. doi: 10.1093/rheumatology/kep204.
15. King J.K., Costenbader K.H. Characteristics of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Clin. Rheumatol.* 2007. 26(9). 1491-4. doi: 10.1007/s10067-006-0532-7.
16. Antonelli A., Mosca M., Fallahi P. et al. Thyroid Cancer in Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010. 95(1). 314-318. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0677>.
17. Lancaster E. Paraneoplastic disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2015. 21(2). 452-75. doi: 10.1212/01.CON.0000464180.89580.88.
18. Szekanecz E., Andras C., Sandor Z. et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmunity Rev.* 2006. 6(1). 42-7. doi: 10.1016/j.autrev.2006.03.007.
19. Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006. 18(2). 129-34. doi: 10.1097/01.bor.0000209423.39033.94.
20. Hidalgo-Conde A., de Haro Liger M., Abarca-Costalago M. et al. Incidence of cancer in a cohort of Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatol. Clin.* 2013. 9. 359-64. doi: 10.1016/j.reu-ma.2012.10.015.

Отримано/Received 14.03.2021

Рецензовано/Revised 24.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.03.2021 ■

Information about authors

Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Olena O. Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pathologic and topographic anatomy, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

S.A. Trypilka, MD, PhD in medicine, Associate of Professor, Rheumatologist of Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6630-9893>

S. Ter-Vartanian, PhD in medicine, Medical Director, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Ye.D. Yehudina¹, O.O. Dyadyk², S.A. Tripilka³, S.Kh. Ter-Vartanian¹

¹Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Public Nonprofit Utility of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine

Relationship between malignancies and autoimmunity.

A literature review and analysis of a clinical case

Abstract. There is a complex bidirectional relationship between rheumatic diseases and cancer. Certain rheumatic diseases, in particular dermatomyositis, polymyositis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, and systemic sclerosis, on the one hand, are associated with an increased risk of malignant neoplasms against the background of the disease, contributing to cancer due to immunological stimulation. On the other hand, it can manifest as a result of autoimmune reactions caused by primary cancer in the form of paraneoplastic syndrome. Paraneoplastic syndrome is a symptom or set of symptoms that are secondary to the primary cancer process. These symptoms can result from substances secreted by the tumor (hormones and other bio-

logically active substances) or due to the immune reaction to tumor cells (autoimmune reactions, the formation of immune complexes, suppression of the immune system), involving various organs and systems distant from the primary focus or metastases. This paper presents a literature review about the relationship between autoimmune diseases, to a greater extent systemic lupus erythematosus, and malignant neoplasms, and a clinical case in which the manifestation of lupus nephritis coincided with the detection of papillary thyroid carcinoma.

Keywords: rheumatic diseases; malignant neoplasms; autoimmunity; paraneoplastic syndrome; systemic lupus erythematosus; nephrobiopsy

Егудина Е.Д.¹, Дядык Е.А.², Триполка С.А.³, Тер-Вартаньян С.Х.¹

¹Клиника современной ревматологии, г. Киев, Украина

²Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

³Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», г. Харьков, Украина

Взаимосвязь между злокачественными новообразованиями и аутоиммунитетом.

Обзор литературы и разбор клинического случая

Резюме. Между ревматическими заболеваниями и раком существуют сложные двунаправленные отношения. Определенные ревматические заболевания, в частности дерматомиозит, полимиозит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена и системный склероз, с одной стороны, связаны с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований на фоне течения заболевания, путем иммунологической стимуляции способствуя канцерогенезу, а с другой — могут манифестировать в результате аутоиммунных реакций, обусловленных первичным онкологическим заболеванием, в виде паранеопластического синдрома (ПНС). ПНС — это симптомы или совокупность симптомов, которые являются вторичными по отношению к первичному онкологическому процессу. Эти симптомы могут быть вызваны веществами, которые секретируются опухолью

(гормонами и другими биологически активными веществами) или обусловлены реакцией иммунной системы на опухолевые клетки (аутоиммунные реакции, образование иммунных комплексов, угнетение иммунной системы), вовлекая в патологический процесс различные органы и системы, расположенные дистантно от первичного очага или метастазов. В данной работе приведены обзор литературы, посвященной взаимосвязи между аутоиммунными заболеваниями, в большей степени СКВ, и злокачественными новообразованиями, и клиническое наблюдение, в котором манифестация люпус-нефрита совпала с выявлением папиллярной карциномы щитовидной железы.

Ключевые слова: ревматические заболевания; злокачественные новообразования; аутоиммунитет; паранеопластический синдром; системная красная волчанка; нефробиопсия

Кучма І.А.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Уремичні токсини. Назад у майбутнє

Резюме. В огляді автор повертається до теми уремії й уремичних токсинів, їх значення для практичних лікарів у лікуванні методами нирковозамісної терапії, наводить сучасний погляд на їх класифікацію, їх місце у запуску і розвитку патологічних процесів при прогресуванні хронічної хвороби нирок. Разом із тим у сучасних настановах та дослідженнях щодо лікування хронічної хвороби нирок зазначається недостатність уваги на роль і значення уремичних токсинів на додіалізних стадіях лікування уремії, зокрема на можливу пошкоджуючу дію речовин, що затримуються в організмі при зниженні клубочкової фільтрації, безпосередньо на функцію нирок. Подано таблиці з переліком уремичних токсинів відповідно до їх класифікації. Наводяться посилання на результати клінічних та лабораторних досліджень з вивчення уремичних токсинів, їх впливу на загальну клініку уремії та шляхів їх впливу на прогресування хронічної хвороби нирок та подальше наростання клінічної картини уремії. Звертається увага на те, що речовини, визнані уремичними токсинами, наявні в здорових осіб без проявів їх негативного впливу, у зв'язку з чим висловлюється думка щодо необхідності вивчення фізіологічного значення даних солвентів за умови нормальної клубочкової фільтрації. Виникає питання про розгляд факторів впливу уремичних токсинів як точки прикладання на прогресування хронічної хвороби нирок та застосування даних знань у ренопротективній терапії на додіалізних стадіях хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: уремичні токсини; хронічна хвороба нирок; огляд

На сьогодні нефрологи, причетні до прийняття рішення про початок нирковозамісної терапії, вибір модальності і тактики лікування, орієнтуються на клінічні настанови, що напрацьовані на засадах доказової медицини. Одними з найбільш поширених у нефрологічній спільноті є ERA-EDTA ERBP «KIDNEY & RENAL DIALYSIS: GUIDELINES» та «KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update».

Дані настанови визначають критерії й алгоритми дій медичних працівників при вирішенні питання про початок діалізу терапії.

Зокрема, згідно з «KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update»:

Настанова 1. Термін початку гемодіалізу. Рішення розпочати підтримуючий діаліз у пацієнтів, які вирішили це зробити, повинно базуватися насамперед на оцінці ознак та/або симптомів, пов'язаних з уремією, доказів втрати енергії білка та здатності безпечно управляти метаболічними відхиленнями та/або перевантаженням обсягу медичної терапії, а не на певному

рівні функції нирок за відсутності таких ознак та симптомів (без градації).

Згідно з ERBP «KIDNEY & RENAL DIALYSIS GUIDELINES»:

Настанова 1.3. ...В ідеалі його слід розпочинати, коли ШКФ становить > 15 мл/хв/1,73 м². Рекомендується нагляд у спеціалізованій клініці для пацієнтів із запущеною хронічною хворобою нирок (ХХН) (1С, настійна рекомендація на основі низькоякісних доказів). У пацієнтів із СКФ < 15 мл/хв/1,73 м² слід розглянути питання про діаліз, якщо є одне з переліченого або більше: симптоми або ознаки уремії, неможливість контролю рівня гідратації або артеріального тиску або прогресуюче погіршення харчового стану. Слід взяти до уваги, що більшість пацієнтів будуть асимптоматичними і їм необхідно розпочати діаліз із СКФ у діапазоні 9–6 мл/хв/1,73 м² (1А, настійна рекомендація, що заснована на високоякісних доказах). ...Якщо ретельний нагляд неможливий і в пацієнтів, уремичні симптоми яких може бути складно виявити, можна віддати пере-

вагу плановому початку діалізу, поки перебіг безсимптомний (1С, настійна рекомендація, що заснована на низькоякісних доказах). Безсимптомним пацієнтам, які страждають від ХХН, можна скористатись затримкою початку діалізу, щоб дозволити підготовку, планування та створення постійного доступу, а не використання тимчасового доступу (2С, слабка, заснована на низькоякісних доказах).

Таким чином, настанови дають лікарям і пацієнтам можливість у питанні початку діалізу орієнтуватись не виключно на швидкість клубочкової фільтрації ≤ 15 мл/хв, а на «насамперед на оцінку ознак та/або симптомів, пов'язаних з уремією» та «симптоми або ознаки уремії, неможливість контролю рівня гідратації або артеріального тиску або прогресуюче погіршення харчового стану» [1].

На жаль, доводиться все частіше і частіше спостерігати, як нефрологи, працюючи з пацієнтами, в основному акцентують на калькуляцію клубочкової фільтрації, схематичне призначення препаратів заліза, холекальциферолів та еритропоетинів, оцінюючи перебіг ХХН за рівнями креатиніну, гемоглобіну, паратгормона та фосфатів, і менше звертають увагу на зазначені в Настановах більш широкі поняття: «симптоми, пов'язані з уремією» або «симптоми чи ознаки уремії», що більшою мірою визначають необхідність початку діалізного лікування.

З огляду на це очевидно, що доцільно більш глибоко оцінювати стан пацієнта на всіх стадіях хронічної хвороби нирок, що із самого початку можна характеризувати словом «уремія», оскільки уремічні сполуки, тобто речовини, які затримуються і накопичуються в середовищах організму внаслідок порушення функції нирок, впливають майже на всі органи та системи організму.

Знання про походження, хімічну структуру та склад збережених ендогенних речовин, відповідальних за дані симптоми, далеко не повні. Розчинені речовини, що містять органічні речовини, мають велику різноманітність властивостей, що ускладнює їх точну класифікацію. Їх потенційну токсичність залишається з'ясувати з ретельним дотриманням чітко сформульованих правил, що керують процесом. Оцінка токсичності є складним процесом, оскільки не тільки одна, а декілька затриманих сполук можуть одночасно бра-

ти участь в одних і тих же біологічних та метаболічних процесах. Пошук нових уремічних сполук та їх поєднання в групі речовин, що беруть участь у тих самих патофізіологічних процесах, здається, пропонує новий підхід до виявлення та пояснення будь-яких поки що незвіданих специфічних ефектів ендогенних сполук на органи та системи організму [2].

Знання про властивості даних речовин, їх потенційну токсичність, симптоми та ризики, які вони обумовлюють, очевидно, дозволять зменшити їх негативні прояви на тяжкість стану організму, прогресування як самої ХХН, так і її симптомів у додіалізного періоду і при виборі лікувальної тактики в діалізному періоді лікування. Яскравий приклад доцільності більш глибокого вивчення спектра уремічних токсинів — значущі результати в корекції гіперпаратиреозу та лікувальних стратегій, направлених проти β_2 -мікроглобуліну.

Для того щоб речовина була визнана як уремічний токсин, необхідним критерієм є те, що він виводиться ниркою і наявний у підвищених концентраціях у рідинах організму та/або тканинах у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Уремічний токсин повинен відповідати критеріям, визначеним Koch і скоригованим Massry в 1977 р., які наведені в табл. 1.

Визнано, що лише при відповідності всім переліченим вимогам речовина може розглядатись як уремічний токсин.

Однак клінічні прояви уремії обумовлюються не лише наявністю підвищеної концентрації уремічних токсинів у компартментах організму. До розуміння уремічної інтоксикації і клінічних ефектів даних речовин слід додати низку ензимо-, гормонально-, ферментно-дефіцитних станів (параоксоназа, L-карнітин, цинк, селен, 1,25-дигідроксихолекальциферол, еритропоетини), що характерні при прогресуванні ХХН і мають вплив на загальноклінічну картину. Саме на це звернули увагу Bergström and Fürst у 1978 році [3].

За визначенням Bergström та Fürst, уремію не можна ототожнювати з уремічною токсичністю. Вважається, що механізми дії уремічних токсинів також можуть сильно відрізнятися [3]. Тобто клітинний патогенез токсичності уремії проявляється як прямий токсичний вплив на перебіг нормальних внутрішньоклітинних фізіологічних та біохімічних процесів, що призводить до

Таблиця 1. Критерії Massry/Koch для визначення речовини уремічним токсином

1	Токсин повинен бути хімічно ідентифікований та охарактеризований (описаний)
2	Кількісний аналіз токсину в біологічних рідинах повинен бути можливий
3	Рівень токсину в біологічних рідинах повинен бути підвищеним при уремії
4	Повинен бути зв'язок між рівнем токсину в біологічних рідинах та одним або кількома проявами уремії
5	Зниження рівня токсину в біологічних рідинах має призвести до зменшення уремічного прояву
6	Введення токсину для досягнення рівнів, подібних до тих, що спостерігаються при уремії, має відтворювати уремічний прояв у нормальних тварин або людини (демонстрація клітинної токсичності <i>in vitro</i> недостатня для виконання даного критерію)
7	Слід продемонструвати правдоподібний патобіологічний механізм, що пояснює зв'язок між токсином та уремічним проявом

порушення функції, або передчасної клітинної смерті, та/або непрямим втручанням у нормальні клітинні функції через дефіцитні стани.

Разом із тим окремі специфічні уремічні токсини також можуть виявляти широкий спектр тропної дії на окремі типи клітин або основні біологічні процеси.

Понад 75 окремих клінічних симптомів або ознак, що пов'язані з порушеннями в усіх системах органів організму, були описані при уремії.

Знання про ідентичність і токсичність токсинів уремічних пацієнтів, а також їх видалення збільшились у геометричній прогресії в останні кілька років. Аналіз усіх публікацій, розглянутих для даного огляду, показує стрімке зростання їх кількості з року в рік (рис. 1) [6].

Енциклопедичний список відомих уремічних розчинних речовин у 2003 році визначив 90 різних сполук [4], і ще 56 були додані, коли ці зусилля повторювалися у 2012 році [5, 6].

Для систематизації, зберігання даних й оцінки виявлених уремічних токсинів і розчинних речовин, які накопичуються в плазмі на пізніх стадіях хронічного захворювання нирок, за ініціативи європейської робочої групи з уремік-токсинів (EUTox) Європейського товариства штучних органів (ESAO) була створена Європейська база даних розчинних речовин (EUTox-DB).

База даних була розроблена як інтерактивний інструмент, що надає і збирає інформацію про біологічне значення уремічних розчинних речовин за допомогою простого у використанні вебінтерфейсу.

Відправною точкою бази даних стало рецензування статті в «Kidney International» про уремічні сполуки, опублікованої у 2003 році професором Raymond Vanholder, засновником робочої групи EUTox, що надала додаткові дані та нові уявлення про складність уремічних токсинів [5, 7, 27].

На основі цих результатів була розроблена система для характеристики та включення нових дослідницьких даних до бази даних за допомогою підходу на основі рецензування.

Метою бази даних є реєстрація та характеристика сполук, відомих для відображення підвищених плазматичних концентрацій на останній стадії хронічного захворювання нирок. Для цього зберігаються назва й опис з'єднання, а також плазматичні рівні від здорових й уремічних пацієнтів. Це мінімально необхідна інформація для включення з'єднання до бази даних.

Патологічні прояви класифікуються за біологічними системами на основі публікацій професора Argilés, голови групи EUTox, за 2011–2018 роки [8]:

- Центральна нервова система.
- Периферична нервова система.
- Шлунково-кишкові.
- Гематологічні.
- Серцево-судинні.
- Ендокринологія шкіри.
- Osteoартикулярні.
- Імунітет до харчування.
- Біохімічні.
- Інші.

Уремічні токсини впливають на системи в нашому організмі. Найбільша кількість токсинів впливає на серцево-судинну систему, а менша — на процеси запалення і метаболічну функцію, але всі вони є ключовими для клінічного стану та виживання. Групи токсинів, що впливають на найбільшу кількість систем, — поліаміни і гуанідини. Для окремих сполук це сечова кислота, ТМАО і ADMA. Щодо деяких поліамінів, їх значення дискутують, а саме в питаннях підвищення їх концентрації [5].

При цьому це не поодинокі припущення окремих дослідників, які задаються питанням, чи всі сполуки, концентрація яких підвищується при зниженні клубочкової фільтрації, є реальними токсинами [9].

Європейською робочою групою з уремічного токсину (EUTox) для розрізнення уремічних токсинів запропоновано класифікацію, що розділяє їх на три головні групи на основі їх видалення діалізом. Розрізняють: 1) малі водорозчинні сполуки; 2) білкові сполуки; 3) так звані середні молекули, які в основному є невеликими пептидами (табл. 2) [4].

У публікації «Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update» у «Toxins» за січень 2018 р. Raymond Vanholder et al. визначили перелік уремічних токсинів, які, на їх думку, мають

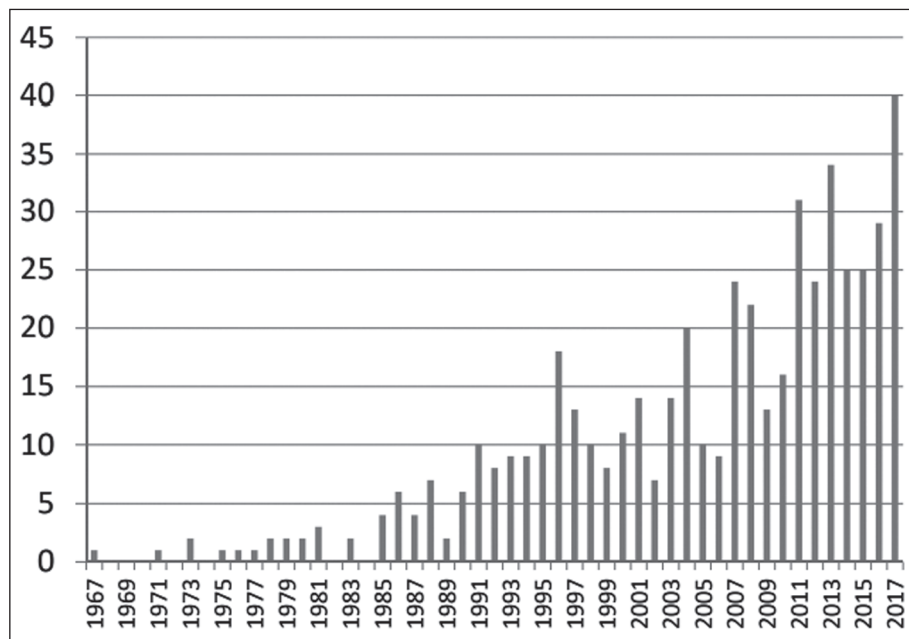


Рисунок 1. Кількість публікацій щодо уремічних токсинів із 1967 по 2017 рік

Таблиця 2. Класи уремічних сполук та їх основні характеристики

Клас молекули	Діапазон молекулярної маси, дальтон	Прототип	Молекулярна маса прототипу	Токсичність
Малі водорозчинні молекули	< 500	Сечовина	60	Не обов'язково
Білкові сполуки	В основному < 500	Індоксилсульфат	213,2	Великий масив біологічних впливів
Середні молекули	≥ 500	β ₂ -мікроглобулін	11,818	Великий масив біологічних впливів

Таблиця 3. Перелік основних уремічних токсинів

Малі водорозчинні сполуки	Білокзв'язані сполуки	Середні молекули
Гуанідинові сполуки	Кінцеві продукти гліколізу	Адренормедулін
Гуанідиносукцинатна кислота	Продукти окиснювання білків	Адипонектин
Метилгуанідин	3-карбокси-4-метил-5-пропіл-2-фурнапропіонова кислота	Ангіогенін
Гуанідин	Крезолі	Атріальний натрійуретичний пептид
Креатин	P-крезилсульфат	β ₂ -мікроглобулін
Гуанідинооцтові кислоти	P-крезилглюкуронід	В-ендорфін
Г-гуанідинобутинова кислота	Гіпурат	β-ліпотропін
Асиметричний диметиларгінін	Гіпурова кислота	Холецистокінін
Симетричний диметиларгінін	P-гідроксигіпурова кислота	Коефіцієнт доповнення d
Оксалат	O-гідроксигіпурова кислота	Додатковий фактор Va
Фенілацетилглутамат	Гомоцистеїн	Цистатин С
Метилміни	Індол	Інтерлейкін-1β
(Моно)метиламін	Індоксилсульфат	Інтерлейкін-18
Диметиламін	Індоксилглюкуронід	Інтерлейкін-6
Триметиламін	Кінуренін	Фактор некрозу пухлини α
Триметиламін-N-оксид	Кінуренинова кислота	Інтерлейкін-8
Сірчані сполуки	Фенолін	Інтерлейкін-10
Лантїонін	Фенілсульфат	Ендотелін
Міоїноситол	Фенілоцтова кислота	Фактор росту фібробластів 23
N-метил-2-піридон-карбоксамід	Хінолінова кислота	Грелін
Поліаміни		Гломерулопресин
Акролін		Легкі ланцюги імуноглобулінів
Путресцин		Ліпіди та ліпопротеїни
Спермін		Лептин
Спермідин		Макрофаг-колонієстимулюючий фактор
Сечовина		Метіонін-енкефалін
Карбамілатовані сполуки		Нейропептид Y
Ціанат		Орексин А
Аміак		Паратгормон
Сечова кислота		Пентраксин-3
Ксантин		Пептид YY
Гіпоксантин		Пролактин
		Резистинін
		Ретинолзв'язуючий білок

найважливіше клінічне значення і тому заслуговують на найбільшу увагу науковців та дослідників (табл. 3) [6].

Отже, розглядаються 3 основні групи уремичних токсинів.

Малі водорозчинні сполуки

Верхня межа молекулярної ваги для невеликих водорозчинних сполук була визначена довільно як 500 Dalton (Da). Відповідно до визначення їх зв'язування з білками має бути мінімальним. Повна відсутність зв'язування білка не може бути виключена, але повинна бути незначною, щоб не впливати на їх видалення діалізом [10].

Хоча їх видалення залежить від діалізатора, швидкості потоку діалізату, діалізу та площі поверхні, дані характеристики не можуть бути збільшені на невизначений термін для підвищення адекватності, тому, імовірно, слід враховувати інші підходи, такі як довший або більш частий діаліз або адсорбція [11].

Дрібні водорозчинні речовини не можна вважати неактуальними для уремичного синдрому, при цьому середня кількість уражених систем в експериментальних дослідженнях становить $2,65 \pm 1,89$.

Білкові сполуки

Зв'язані білком уремичні токсини є неоднорідною групою загалом дрібних розчинних речовин, які через їх зв'язування білка складно видалити діалізом. Їх коефіцієнт зв'язування білків загалом низький, хоча деякі сполуки можуть бути більш стабільними, особливо ті, що генерують посттрансляційні модифікації, такі як кінцеві продукти гліколізу (AGEs). Багато білкових розчинів генеруються кишечником [24].

На сьогодні існує кілька терапевтичних варіантів, які конкретно можуть знизити концентрацію даної групи розчинних речовин і застосування одного з них. Перорально введений кишковий сорбент AST-120 не вплинув на прогресування ХХН у РВЦ [12, 13].

Для деяких розчинних речовин існують конкретні стратегії щодо зниження концентрації тільки цього з'єднання або групи сполук (наприклад, фолієвої кислоти для гомоцистеїну), і дані стратегії повинні обговорюватися конкретно в індивідуальному плані лікування кожного пацієнта.

Останній огляд з урахуванням великого масиву білокзв'язаних уремик-токсинів був опублікований майже 10 років тому [14].

Після цього переважна більшість досліджень була зфокусована на окремих токсинах, здебільшого на індоксилсульфаті та р-крезолсульфаті [15, 16].

Р-крезолсульфат тривалий час вважався одним з основних уремичних токсинів [4], але згодом у двох дослідженнях було показано, що справжніми основними крезолами, що визначалися в уремії, були кон'югати р-крезолсульфат і р-крезолглюронід [25–27].

Незабаром після даних спостережень почалося дослідження біологічного ефекту кон'югата з найвищою

концентрацією р-крезолсульфату. Це й обумовило велику кількість досліджень про його токсичний вплив.

Індоксилсульфат найбільш широко вивчений з усіх індолів. Незважаючи на те, що в даних дослідженнях були використані правильні концентрації [28], систематичний огляд виявив значну кількість досліджень, що застосовують правильні умови [20]. Однак клінічні докази токсичності в людини є лише спостережливими, і кілька досліджень не показали асоціації [28]. Існує велика доказова низка токсичності індоксилсульфату [29, 30].

Дана низка публікацій також містить роботу, в якій описуються окиснювальний ефект і пригнічення оксиду азоту в ендотеліальних клітинах індоксилсульфатом, якому протидіє сечова кислота [31], і два інші дослідження, в яких оцінюється роль індоксилсульфату в інгібуванні неоваскуляризації [32] і посиленні коагуляції.

Білокзв'язані розчинні речовини, що затримуються в організмі при зниженні клубочкової фільтрації, мають здатність впливати на безліч біологічних систем, які обумовлюють патологічні механізми і клінічну картину уремичного синдрому. Системи, на які впливає найбільша кількість токсинів, є запалення; метаболічні функції пов'язані з білокзв'язаними розчинними речовинами і серцево-судинними пошкодженнями.

Група токсинів, що впливають на найбільшу кількість систем, — AGE's (кінцеві продукти гліколізу, за якими йдуть кінуреніни). Щодо окремих сполук, то список очолює р-крезилсульфат, за ним йде індоксилсульфат, потім — оцтова і фенілоцтова кислоти (середній показник доказовості становить $2,31 \pm 0,95$ при максимально можливому 4).

При цьому слід зазначити, що стосовно таких токсинів, як р-гідроксигіпурова, оцтова, хінолінова і фенілоцтова кислоти, кількість публікацій щодо їх клінічних досліджень досить обмежена.

На сьогодні опубліковано чимало досліджень, які безпосередньо свідчать про токсичну дію уремичних токсинів на ниркову тканину, розвиток нефросклерозу та прогресування хронічної хвороби нирок.

Уремичні токсини можуть погіршити функцію нирок, але про її механізм відомо мало. Оскільки пошкодження каналців є центральним для прогресування хронічної хвороби нирок (СКД), досліджувався вплив представницького уремичного токсину індоксилсульфату на клітини каналців. Індоксилсульфат індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму в культурах людських клітин проксимальних каналців.

Разом із тим продемонстровано, що індоксилсульфат не тільки індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму в клітинах каналців, але і пригнічує проліферацію клітин двома шляхами, а саме CHOP та ERK-IL-6-p21. Можливо, даний напрямок відкриє нам нові погляди на ймовірні шляхи для сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок в майбутньому [17].

У деяких дослідженнях показано, що індоксилсульфат — це нефросудинний токсин, що бере участь у прогресуванні не тільки СКД, але і серцево-судинних

захворювань у пацієнтів із СКД. Індоксилсульфат індукує вільні радикали в ниркових трубчастих клітинах і кульових мезангіальних клітинах клубочків і стимулює прогресування ХХН [18, 19].

Висновки *in vitro* демонструють прямий прозапальний і профібротичний вплив індоксилсульфату на епітеліальні клітини каналців, про що свідчить підвищена експресія TGF- β , фібронектину, IL-6 і TNF- α . Незалежно від того, який ефект є прямим або непрямим, висновки клінічно актуальні з урахуванням того, що в поперечному спостережному когортному дослідженні рівень сироватки IC у пацієнтів з етапами 3 і 4 СКД корелює з рівнями IL-6 і TNF- α [19].

Продемонстровані докази прямої токсичності індоксилсульфату на епітеліальні клітини каналців людини. Комбінована дія апоптозу, гіпертрофії, мітохондріальної дисфункції, запалення та фіброзу може сприяти фіброзу або поспішному прогресуванню СКД. Особливий інтерес викликає нульовий вплив концентрації альменіну в культурному середовищі на епітеліальні клітини каналців. Поточний консенсус полягає в тому, що вільний індоксилсульфат, що становить приблизно 10 % від пов'язаної з альменіном частини індоксилсульфату, є винуватцем будь-яких патологічних змін.

На сьогодні досліджені ціла низка уремичних токсинів, що систематизовані, їх механізми токсичності, походження, зв'язування з білками [26]. Деякі з них наведені в табл. 4.

Середні молекули

До групи середніх молекул відносять дрібномолекулярні білки або пептиди, які в умовах здорової нирки можуть перетинати бар'єр клубочкової фільтрації (< 58 000 Da). Їх мінімальна молекулярна маса доволно встановлена 500 Da, хоча більшість середніх молекул мають молекулярну масу понад 10 000 Da. У переліку середніх молекул є повноцінні, незмінні або продукти їх деградації.

Більшість середніх молекул мають ендогенне походження. Деякі набувають ознак токсичності при фізіологічній відповіді організму на прояви зниження функції нирок (наприклад, паратгормона у відповідь на гіперфосфатемію) або є реакцією організму на інші токсини (наприклад, цитокіни). У такому разі їх концентрація, а отже, їх токсичний вплив і внесок у загальну картину уремії залежать не тільки від зниження їх клубочкової фільтрації чи кліренсу при діалізі лікуванні, але і від концентрації інших уремичних токсинів, що обумовлюють їх синтез.

Через їх високу молекулярну масу діалізне видалення можливе тільки з мембранами з великим розміром пор (високопоточні, high-flux мембрани). Попри всі наші знання існує вкрай обмежена кількість стратегій у клінічній практиці зниження концентрації конкретних середніх молекул.

Існуюча теорія впливу середньомолекулярних токсинів на тривалість життя, захворюваність та летальність у пацієнтів на діалізі обумовила велику і су-

перечливу дискусію клініцистів та теоретиків щодо їх використання, а також, можливо, надто частого і необґрунтованого застосування гемодіалізації. Отримані дані щодо ефективності діалітичних методик, зфокусованих на теорії середніх молекул, на сьогодні неоднозначні з точки зору доказової медицини, однак теоретичне підґрунтя щодо наближення кліренсових характеристик діалітичних мембран до кліренсових показників здорового нефрону досить раціональне. Інші дослідження показали перевагу виживання, але були схильні до упередженості вибору. Як і дві інші великі групи розчинних речовин, що затримуються при уремії, дані цих досліджень показують, що середні молекули також мають здатність впливати на низку біологічних систем, які сприяють уремичному синдрому. Системою, ураженою найбільшою кількістю токсинів, є серцево-судинна, механізми ураження — запалення і фіброз. Молекули з найбільшим впливом — β_2 -мікроглобулін (ураження 6 систем) і грелін; лептин і парацитоподібний гормон вражають по 5 систем [33–37].

Існує низка публікацій, в яких показаний безпосередній вплив деяких середньомолекулярних уремичних токсинів на прогресування самої ХХН.

Наприклад, деякі клінічні дослідження визначили негативні кореляції між рівнями плазми адипонектину і клінічними розладами, при яких не було порушеної функції нирок, і встановили низький рівень плазми адипонектину як незалежний фактор ризику даних розладів, включаючи прогресування протеїнурії [20, 21].

Адипонектин — багатофункціональний адипокін з інсуліносенситизуючими, протизапальними та вазопротекторними властивостями [22, 24, 25].

Низка дослідників відмічають, що рівень адипонектину плазми помітно підвищений серед пацієнтів із нирковим захворюванням кінцевої стадії і нижчий після трансплантації нирки. З огляду на обернений зв'язок плазматичного адипонектину з функцією нирок серцево-судинна захисна роль адипонектину у пацієнтів із СКД залишається суперечливою. Подальші дослідження розподілу і функції різних циркулюючих фракцій адипонектину в пацієнтів із СКД будуть потрібні для того, щоб визначити, чи є адипонектин корисним біомаркером у пацієнтів із СКД [25].

В оглядовій статті «Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins, B Flore Durant» та ін. на підставі численних публікацій продемонстровано, що речовини, що затримуються в організмі внаслідок зменшення функції нирок і позиціонуються як уремичні токсини, наявні в певних концентраціях у здорових осіб.

Автори огляду розглянули оригінальні статті про уремичну токсичність, опубліковані між 2003 р. і квітнем 2011 р., і визначили всі концентрації в сироватці затриманих розчинних речовин уремичних хворих і здорових осіб (табл. 5) [5].

Як бачимо, ціла низка речовин, виведених нами в розряд токсинів, наявні в здоровому організмі. Роль і значення, наприклад, паратгормона або нікотинамиду

Таблиця 4. Уремічні токсини, особливості токсичності та терапії [26]

Молекула	Розмір (Да)	Зв'язування білка	Діалізабельність	Походження	Мішень токсичності	Механізм токсичності
Індоксилсульфат	213,2	93 % прив'язано до альбуміну	32 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм триптофану мікробами товстої кишки	Проксимальні канальці, ендотеліальні клітини та клітини гладкої мускулатури судин	Генерація ОС, індукція фіброзу/запалення в нирках. Викликають окиснювальний стрес у клітині гладкої мускулатури судин
Р-крезилсульфат	188,2	90 % прив'язано до альбуміну	29 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм ароматичних амінокислот бактеріями товстої кишки	Проксимальні канальці, ендотеліальні клітини	Генерація ОС, індукція фіброзу/запалення в нирках і ендотеліальних клітинах
Гіпурова кислота	179,2	34–40 % прив'язано до альбуміну	64 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм дієтичних поліфенолів бактеріями товстої кишки	Проксимальні канальці, клубочки і ендотеліальні клітини	Генерація ОС, сприяє фіброзу нирок і ендотеліальній дисфункції
Триметиламін-N-оксид	75,1	Водорозчинний	85 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм дієтичних попередників холіну, фосфатидилхоліну, L-карнітину, бетаїну бактеріями товстої кишки	Проксимальні канальці, клубочки і інтерстицій, ендотеліальні клітини та клітини гладкої мускулатури судин	Індукція фіброзу нирок. Посилює імунну відповідь при атеросклерозі
Асиметричний диметиларгінін	202,3	30 % прив'язано до альбуміну	20–40 % видаляється за допомогою діалізу	Непротеїногенна амінокислота синтезується шляхом пост-травматичної метилації аргініну	Проксимальні канальці, клубочки і інтерстицій, капілярна сітка, кардіоміоцити	Фіброз нирок, генерація ОС NO інгібіторів призводить до порушення сигналізації NO. Сприяють утворенню жирових макрофагів
Фактор некрозу пухлини альфа	17,3	Недоступно	Мінімально	В основному з імунних клітин (Т-лімфоцити, макрофаги, стовбурові клітини), а також клітини ендотелію судин, епітеліальні клітини канальців і мезангіальні клітини, кардіоміоцити	Проксимальні канальці, клубочки і інтерстицій, капілярна сітка	Фіброз, гломерулосклероз, генерація супероксидів, макрофаг-інфільтрація, кальцифікація судин, атеросклероз
Інтерлейкін-6	21,0	Недоступно	Мінімально	Гепатоцити, мегакаріоцити, імунні клітини (нейтрофіли, В- і деякі Т-клітини, моноцити/макрофаги)		Нейтралізація розчинних і мембранних зв'язаних рецепторів IL-6 (наприклад, тоцилізумаб) і gp130 (наприклад, базедоксифен)

в нормальних біологічних процесах нам відома, інших (причому їх переважна більшість) — потребують вивчення.

Обговорення

Уремічний синдром стосовно патологофізіологічного впливу розчинних речовин, що затримуються в організмі внаслідок зниження швидкості клубочкової фільтрації, є багатофакторним станом. Ми в такому разі маємо справу з групами сполук із різними характеристиками фізіологічних чи біологічних властивостей та значень.

Слід також зазначити, що, тоді як більшість досліджень уремічних токсинів до сьогодні зосереджені на окремо взятих токсинах, у реальному житті вони наявні разом, комплексно і проявляють як окрему, так і сукупну патологічну дію на окремі системи й організм загалом. Питання комбінованої взаємодії токсинів необхідно вирішувати, хоча в такому разі серйозною проблемою може бути розчинність, коли декілька молекул об'єднані, а необхідно мати точні концентрації кожної з речовин у пацієнта з хронічною хворобою нирок.

Отримані на сьогодні дані вказують на відносно значиму відсутність клінічно важливих об'єктивних

Таблиця 5. Концентрації в сироватці крові й основні характеристики розчинних речовин, що затримуються в організмі при зниженні швидкості клубочкової фільтрації, у хворих і здорових осіб

Молекула (концентрація)	Молекулярна маса	Група	Уремічні концентрації		Нормальна концентрація (у контрольній групі здорових осіб), N (SD)
			Середня концентрація в уремічних хворих, M (SD)	Найвища уремічна концентрація, N (SD або діапазон)	
4-піридон-3-карбоксамід-1-β-d-рибонуклеозид (мг/л)	272	Нікотинамід	–	156,1 (169,2) [7]	3,54 (1,63) [7]
8-гідрокси-2'-деоксигуанозин (мг/л)	283	Пурини	–	0,82 (0,25) [8]	0,64 (0,23) [9]
α-кето-δ-гуанідинвалеріанова кислота (мг/л)	173	Гуанідин	–	39,8 (31,1–60,6) [10]	8,23 (0,66) [11]
Антрапілова кислота (мг/л)	137		–	16,7 (6,5) [12]	4,23 (1,62) [12]
Аргінінова кислота (мг/л)	175	Гуанідин	–	57,8 (40,3–78,8) [10]	21,5 (3,5) [11]
Асиметричний диметиларгінін (мг/л)	202	Гуанідин	385,0 (288,4)	878,7 ^o (38,4) [14]	< 60,615
Цистеїн (мг/л)	121	Аміноацид	–	67,8 (3,6) [16]	43,6 (2,4) [16]
Диметиламін (мг/л)	45	Амін	–	10,3 (1,6) [5]	2,18 (0,33) [5]
Етиламін (мг/л)	45	Амін	–	69,0 (10,2) [17]	25,8 (5,8) [17]
Гуанідин (мг/л)	59	Гуанідін	–	96,2 (90,9–112,1) [10]	< 11,818
Гуанідиноцтова кислота (мг/л)	117	Гуанідин	–	220,0 (168,5–251,6) [10]	222,3 (79,6) [19]
Гуанідинянтарна кислота (мг/л)	175	Гуанідин	–	1,43 (0,99–1,72) [10]	0,03 (0,01) [18]
Гіпоксантин (мг/л)	136	Пурини	–	2,57 (1,13) [20]	1,5 (0,5) [21]
Метилгуанідин (мг/л)	73	Гуанідин	–	139,4 (72,3–218,3) [10]	< 7,318
Монометиламін (мг/л)	31	Амін	332 (351)	580 (100) [5]	320 (40) [5]
Неоптерин (мг/л)	253	Пурини	–	83,3 (10,8) [24]	1,38 (0,47) [24]
Нікотинамід (мг/л)	122	Нікотинамід	–	35,4 (29,3) [25]	3,17 (1,22) [25]
N-метил-2-піридон-5-карбоксамід (мг/л)	152	Нікотинамід	4,02 (3,28)	7,80 (3,59) [26]	1,37 (0,68) [26]
N-метил-4-піридон-3-карбоксамід (мг/л)	152	Нікотинамід	498,6 (162,8)	636,9 (471,2) [22]	39,5 (13,7) [25]
Норадреналін (мг/л)	382	Катехоламін	–	2,02 (0,88) [27]	0,25 (0,07) [28]
Оксалат (мг/л)	90		–	3,9 (0,6) [29]	0,3 (0,1) [30]
Сечова кислота (мг/л)	168	Пурини	64,4 (20,4)	83 (13) [34]	40,5 (13,9) [35]

даних у дослідженнях низки білокзв'язаних уремичних токсинів (наприклад, індолоцтової, фенілоцтової, р-ОН-гіпурової, сечової кислот і цілої низки інших).

Нефрологічна спільнота має потребу в результатах і висновках рандомізованих контрольованих досліджень хронічної хвороби нирок для встановлення ролі і значення сполук, виведених нами в поняття «уремічні токсини». Важливі дослідження даних сполук в організмі як пацієнтів із хронічною хворобою нирок, так і здорових осіб, їх ролі і місця в інших процесах при хронічній хворобі нирок та їх зв'язку з фізіологічними процесами, що не обумовлені хворобою нирок. Особливу актуальність становить їх негативний вплив на прогресування безпосередньо самої ниркової недостатності.

З урахуванням наявних даних щодо негативного впливу уремічних токсинів на безпосередню саму нирку, прогресування хронічної хвороби нирок і подальшого зростання їх концентрації в організмі виникає питання доцільності їх виведення з організму на прийнятих сьогодні додіалізних етапах лікування в програмі нефропротекції.

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

Список літератури

1. *European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Nephrology Dialysis Transplantation. July 2002. Vol. 17. Is. Suppl 7. 10-11.*
2. *Lisowska-Myjak B. Uremic Toxins and Their Effects on Multiple Organ Systems. Nephron Clin. Pract. 2014. 128. 303-311.*
3. *Bergström J., Fürst P. Uremic toxins. Kidney Int. Suppl. 1978 Jun. 8. 9-12.*
4. *Vanholder R., De Smet R., Glorieux G., Argiles A. et al. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int. 2003. 63. 1934-1943.*
5. *Duranton F., Cohen G., De Smet R., Rodriguez M., Jankowski J., Vanholder R., Argiles A., European Uremic Toxin Work Group. Normal and pathological concentrations of uremic toxins. J. Am. Soc. Nephrol. JASN. 2012. 23. 1258-1270.*
6. *Vanholder R., Pletinck A., Schepers E., Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. Toxins. 2018 Jan. 10(1). 33.*
7. *Meert N., Schepers E., De Smet R., Argiles A., Cohen G., Deppisch R. et al. Inconsistency of uremic toxin concentrations. Organ artifact. 2007 Sep. 31(8). 600.*
8. *Almeras C., Argiles A. The general picture of uremia. Semin. Dial. 2009 Aug. 22(4). 329-333.*
9. *Sindhu K.K. Uremic toxins: Some thoughts on acrolein and spermine. Ren. Fail. 2016. 38. 1755-1758.*
10. *Eloot S., Torremans A., De Smet R., Marescau B., De Wachter D., De Deyn P.P., Lameire N., Verdonck P., Vanholder R. Kinetic behavior of urea is different from that of other water-soluble compounds: The case of the guanidino compounds. Kidney Int. 2005. 67. 1566-1575.*
11. *Vanholder R., Eloot S., Glorieux G.L. Future avenues to decrease uremic toxin concentration. Am. J. Kidney Dis. 2016. 67. 664-676.*
12. *Schulman G., Berl T., Beck G.J., Remuzzi G., Ritz E., Arita K., Kato A., Shimizu M. Randomized placebo-controlled eppic trials of ast-120 in ckd. J. Am. Soc. Nephrol. JASN. 2015. 26. 1732-1746.*
13. *Cha R.H., Kang S.W., Park C.W., Cha D.R., Na K.Y., Kim S.G., Yoon S.A. et al. A randomized, controlled trial of oral intestinal sorbent ast-120 on renal function deterioration in patients with advanced renal dysfunction. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN. 2016. 11. 559-567.*
14. *Jourde-Chiche N., Dou L., Cerini C., Dignat-George F., Vanholder R., Brunet P. Protein-bound toxins — update 2009. Semin. Dial. 2009. 22. 334-339.*
15. *Vanholder R., Schepers E., Pletinck A., Nagler E.V., Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: A systematic review. J. Am. Soc. Nephrol. JASN. 2014. 25. 1897-1907. doi: 10.1681/ASN.2013101062.*
16. *Influenza T., Vanholder R., Vaneechoutte M., Glorieux G. P-cresyl sulfate. Toxins. 2017; 9:52. doi: 10.3390/toxins9020052. Leong S.C., Sirich T.L. Indoxyl sulfate-review of toxicity and therapeutic strategies. Toxins. 2016. 8. 358. doi: 10.3390/toxins8120358.*
17. *Takahisa Kawakami, Reiko Inagi, Takehiko Wada, Tetsuhiro Tanaka, Toshiro Fujita, Masaomi Nangaku. Indoxyl sulfate inhibits proliferation of human proximal tubular cells via endoplasmic reticulum stress. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2010 Sep. 299(3). 568-576.*
18. *Toshimitsu Niwa, Nagoya. Indoxyl Sulfate Is a Nephro-Vascular Toxin. J. Med. Sci. 2010 Feb. 72(1-2). 1-11. Vol. 20. Is. 5. 2-6.*
19. *Robert J. Ellis, David M. Small, Keng Lim Ng, David A. Vesey, Luis Vitetta, Ross S. Francis, Glenda C. Gobe. Christudas Morais Indoxyl Sulfate Induces Apoptosis and Hypertrophy in Human Kidney Proximal Tubular Cells. Toxicol. Pathol. 2018 Jun. 46(4). 449-459.*
20. *Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. Cytokine. 2013. 64. 1-10.*
21. *Jia T., Carrero J.J., Lindholm B., Stenvinkel P. The complex role of adiponectin in chronic kidney disease. Biochimie. 2012. 94. 2150-2156. doi: 10.1016/j.biochi.2012.02.024.*
22. *Cui J., Panse S., Falkner B. Departments of Medicine, Pediatrics, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA. The role of adiponectin in metabolic and vascular disease: a review. Clinical Nephrology. 2011 Jan. Vol. 75. 26-33.*
23. *Lim Y.J., Nicole A. Sidor, Nicholas C. Toniai, Adrian Che, Bradley L. Urquhart. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. Toxins (Basel). 2021 Feb. 13(2). 142.*
24. *Schepers E., Glorieux G., Vanholder R. The gut: The forgotten organ in uremia? Blood Purif. 2010. 29. 130-136.*
25. *Vanholder R., Bammens B., de Loor H., Glorieux G., Meijers B., Schepers E., Massy Z., Evenepoel P. Warning: The unfortunate end of p-cresol as a uraemic toxin. Nephrol. Dial. Transplant. 2011. 26. 1464-1467.*
26. *De Loor H., Bammens B., Evenepoel P., De Preter V., Verbeke K. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic and normal serum. Clin. Chem. 2005. 51. 1535-1538.*
27. *Martinez A.W., Recht N.S., Hostetter T.H., Meyer T.W. Removal of p-cresol sulfate by hemodialysis. J. Am. Soc. Nephrol. JASN. 2005. 16. 3430-3436.*
28. *Leong S.C., Sirich T.L. Indoxyl sulfate-review of toxicity and therapeutic strategies. Toxins. 2016. 8. 358.*

29. Sirich T., Meyer T.W. Indoxyl sulfate: Long suspected but not yet proven guilty. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN.* 2011. 6. 3-4. doi: 10.2215/CJN.10141110.

30. Barreto F.C., Barreto D.V., Stinghen A.E.M., Massy Z.A. Comment on indoxyl sulfate-review of toxicity and therapeutic strategies. *Toxins.* 2016. 8. 358. Erratum in 2017. 9. 142.

31. Hsu W.L., Li S.Y., Liu J.S., Huang P.H., Lin S.J., Hsu C.C., Lin Y.P., Tarng D.C. High uric acid ameliorates indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction and is associated with lower mortality among hemodialysis patients. *Toxins.* 2017. 9. 20.

32. Wu C.C., Hung S.C., Kuo K.L., Tarng D.C. Impact of indoxyl sulfate on progenitor cell-related neovascularization of peripheral arterial disease and post-angioplasty thrombosis of dialysis vascular access. *Toxins.* 2017. 9. 25.

33. Grooteman M.P., van den Dorpel M.A., Bots M.L., Penne E.L., van der Weerd N.C. et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2012. 23. 1087-1096.

34. Ok E., Asci G., Toz H., Ok E.S., Kircelli F., Yilmaz M., Hur E., Demirci M.S. et al. Mortality and cardiovascular events in

online haemodiafiltration (ol-hdf) compared with high-flux dialysis: Results from the turkish ol-hdf study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. 28. 192-202.

35. Morena M., Jaussent A., Chalabi L., Leray-Moragues H., Chenine L., Debure A. et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int.* 2017. 91. 1495-1509.

36. Locatelli F., Karaboyas A., Pisoni R.L., Robinson B.M., Fort J., Vanholder R. et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: A 'real-world' comparison from the dopps. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017.

37. Maduell F., Moreso F., Pons M., Ramos R., Mora-Macia J., Carreras J., Soler J. et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2013. 24. 487-497.

Отримано/Received 01.05.2021

Рецензовано/Revised 04.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2021 ■

Information about author

Igor Kuchma, Assistant at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: igorkuchma@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-3239-4107.

I.L. Kuchma

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Uremic toxins. Back to the future

Abstract. In the review, the author returns to the topic of uremia and uremic toxins, their importance for practitioners in the treatment using renal replacement therapies, gives a modern look at their classification, place during the onset and development of pathological processes in the progression of chronic kidney disease. However, current guidelines and studies for the treatment of chronic kidney disease indicate a lack of attention to the role and importance of uremic toxins in the predialysis stages of uremia treatment, in particular to the possible damaging effects of substances retained in the body with reduced glomerular filtration, directly to the renal function. The tables with the list of uremic toxins according to their classification are presented. References are made to the results of clinical and laboratory studies of uremic toxins,

their impact on the general clinical picture of uremia and ways of their influence on the progression of chronic kidney disease and the further progression of the clinical picture of uremia. Attention is drawn to the fact that substances recognized as uremic toxins are present in healthy individuals without manifestations of their negative effects, and therefore the opinion is expressed about the need to study the physiological significance of these solvents under normal glomerular filtration. The question arises about the consideration of the factors of uremic toxins impact as a point of application in terms of the progression of chronic kidney disease and the use of this knowledge in renoprotective therapy in the predialysis stages of chronic kidney disease.

Keywords: uremic toxins; chronic kidney disease; review

Кучма И.Л.

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Уремические токсины. Назад в будущее

Резюме. В обзоре автор возвращается к теме уремии и уремических токсинов, их значения для практических врачей в лечении методами почечнозаместительной терапии, дает современный взгляд на их классификацию, их место в запуске и развитии патологических процессов при прогрессировании хронической болезни почек. Вместе с тем в современных рекомендациях и исследованиях по лечению хронических заболеваний почек отмечается недостаточность внимания на роль и значение уремических токсинов на додиализных стадиях лечения уремии, в частности на возможное повреждающее действие веществ, удерживающихся в организме при снижении клубочковой фильтрации, непосредственно на функцию почек. Приведены таблицы с перечнем уремических токсинов в соответствии с их классификацией. Приводятся ссылки на результаты клинических и лабораторных исследований по

изучению уремических токсинов, их влияния на общую клинику уремии и путей их влияния на прогрессирование хронической болезни почек и дальнейшее нарастание клинической картины уремии. Обращается внимание на то, что вещества, признанные уремическими токсинами, присутствуют у здоровых лиц без проявлений их негативного влияния, в связи с чем высказывается мнение о необходимости изучения физиологического значения данных растворителей при условии нормальной клубочковой фильтрации. Возникает вопрос о рассмотрении влияния уремических токсинов в качестве точки приложения на прогрессирование хронической болезни почек и применении данных знаний в ренопротективной терапии на додиализных стадиях хронической болезни почек.

Ключевые слова: уремические токсины; хроническая болезнь почек; обзор



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медичинская литература

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26

ЕПОБІОКРИН – ЕПОЕТИН АЛЬФА КОРОТКОЇ ДІЇ



НАЙДОСТУПНІШИЙ
ЕРИТРОПОЕТИН НА
РИНКУ УКРАЇНИ!¹

НІМЕЦЬКИЙ
КОНТРОЛЬ
ВИРОБНИЦТВА²

1. Дані згідно з реєстром оптово-відпускних цін на лікарські засоби МОЗ станом на 09.03.2021.
https://moz.gov.ua/uploads/5/29226-dn_434_11_03_21_dod_3.pdf.

2. Мається на увазі, що ТОВ "ФЗ "Біофарма" належить концерну Stada AG та успішно пройшов аудит процесу виробництва Епобіокрин.

Епобіокрин, лікарський засіб (Erythropoietin)

Розчин для ін'єкцій по 1000 МО у попередньо наповнених шприцах № 5 (5x1) у блістері або ампулах № 5 (5x1) у блістері, Р.П. UA/17088/01/01, Наказ МОЗ України № 2220 від 30.09.2020. Розчин для ін'єкцій по 2000 МО у попередньо наповнених шприцах № 5 (5x1) у блістері або ампулах № 5 (5x1) у блістері, Р.П. UA/17088/01/02, Наказ МОЗ України № 2220 від 30.09.2020. Розчин для ін'єкцій по 4000 МО у попередньо наповнених шприцах № 5 (5x1) у блістері або ампулах № 5 (5x1) у блістері, Р.П. UA/17088/01/03, Наказ МОЗ України № 2220 від 30.09.2020. Розчин для ін'єкцій по 10000 МО у попередньо наповнених шприцах № 5 (5x1) у блістері або ампулах № 5 (5x1) у блістері, Р.П. UA/17088/01/04, Наказ МОЗ України № 2220 від 30.09.2020.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Категорія відпуску: за рецептом. Інформація надана скорочено, з повною інформацією ви можете ознайомитись в інструкції з медичного застосування лікарського засобу. Наявні протипоказання. Перед призначенням лікарського засобу обов'язково ознайомитись з інструкцією з медичного застосування. Зберігати в недоступному для дітей місці. З приводу виявленої побічної реакції або реклаमाцій ви можете звернутись за телефоном +38(067) 445-04-48 або на адресу електронної пошти ukraine.PV@stada.com

Виробник: ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.

Дистриб'ютор: ДП «СТАДА-УКРАЇНА». За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ДП «Стада-Україна», 03038, м. Київ, вулиця Миколи Амосова, будинок 12, 2 вежа, 4 поверх. E-mail: ukraine.office@stada.com.

НСР-ЕРО-01-16042021

©2021 ДП «СТАДА-УКРАЇНА».



Кушніренко С.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Менеджмент анемії при хронічній хворобі нирок

Резюме. Анемія — найчастіше ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН), пов'язане зі зниженням якості життя, а також із підвищеною захворюваністю та смертністю. За даними як різних загальнонаціональних досліджень і реєстрів, так і окремих нефрологічних клінік, поширеність анемії в пацієнтів із ХХН збільшується з прогресуванням нефросклерозу. Згідно з настановами KDIGO 2012 року, поширеність анемії в пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 90 мл/хв/1,73 м² становить 4 %, а при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² — 51,5 %. Мета цього огляду полягала в обговоренні питань менеджменту анемії при ХХН. Розглянуті такі теми: поширеність анемії, симптоми та вплив анемії при ХХН, діагностика, лікування препаратами заліза та еритропоезстимулюючими агентами.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; анемія; еритропоезстимулюючі агенти; Епобіокрин

Анемія — клініко-гематологічний синдром, обумовлений зниженням рівня гемоглобіну і в більшості випадків зменшенням кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові.

Анемія — найчастіше ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН), що виникає в результаті порушення синтезу еритропоетину в поєднанні з абсолютним або функціональним дефіцитом заліза або іншими супутніми факторами, такими як крововтрата, запалення, метаболічні порушення, скорочена тривалість життя еритроцитів тощо [1, 2].

За даними як різних загальнонаціональних досліджень і реєстрів, так і окремих нефрологічних клінік, поширеність анемії в пацієнтів із ХХН збільшується з прогресуванням нефросклерозу. Згідно з настановами KDIGO 2012 року, поширеність анемії в пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 90 мл/хв/1,73 м² становить 4 %, а при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² — 51,5 % (табл. 1) [3]. Загальнонаціональне сучасне дослідження поширеності анемії у шведській популяції пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадії продемонструвало, що анемія зустрічається в 60 % пацієнтів із недіалізною ХХН і в 93 % пацієнтів, які отримують діаліз [1]. Загальна поширеність анемії в пацієнтів із ХХН, за результатами національного дослідження в Ірландії, становила 37,8 % [4]. Дані амбулаторних нефрологічних клінік Каталонії документували поширеність анемії се-

ред пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадії у 58,5 % випадків [5]. У той же час, за результатами корейського когортного дослідження, що охоплювало пацієнтів із ХХН 1–5-ї стадії, поширеність анемії становила 45 % [6]. У США на підставі даних NHANES поширеність анемії збільшувалась від 8,4 % у пацієнтів із ХХН 1-ї ст. до 53,4 % у пацієнтів із ХХН 5-ї ст. [7].

Сучасні інтерв'ю з якісним виявленням концепцій і когнітивним дебрифінгом для оцінки частоти, тривалості і серйозності симптомів і впливів, пов'язаних з анемією при ХХН (табл. 2), проходили з використанням опитувальника SKD-AQ; у майбутніх дослідженнях будуть оцінювати психометричні властивості й потенційну користь при лікуванні анемії [8].

Анемія, її причини й методи лікування в пацієнтів із ХХН знаходяться в центрі уваги дослідників протягом 40 років. Величезні успіхи, пов'язані з відкриттям еритропоетину й розробкою еритропоезстимулюючих агентів (ЕСА), ініціювали проведення рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, які змінили клінічну практику [9].

Керуючись настановами KDIGO 2012 року (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease), анемію діагностують у дорослих і дітей > 15 років із ХХН за наявності концентрації гемоглобіну < 130 г/л в осіб чоловічої статі і < 120 г/л — у жінок, < 110 г/л — у дітей віком 0,5–5 ро-

ків, < 115 г/л — у дітей 5–12 років, < 120 г/л — у дітей 12–15 років [3].

Частота проведення тестів на анемію згідно з настановами KDIGO 2012 року наведена в табл. 3 [10].

У пацієнтів із ХХН та анемією (незалежно від віку та стадії ХХН) слід використовувати для первинної оцінки такі тести: загальний аналіз крові, що повинен включати концентрацію гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів із формулою, тромбоцитів; абсолютна кількість ретикулоцитів; рівень феритину в сироватці крові; насичення трансферину в сироватці крові (TSAT); рівень вітаміну B₁₂ у сироватці крові та фолієвої кислоти [10].

Лікування препаратами заліза. Для дорослих пацієнтів із ХХН з анемією, які не отримують препарати заліза або ЕСА, ми пропонуємо випробувати призначення в/в заліза (або для пацієнтів із недіалізною ХХН як альтернативу призначення пероральної терапії залізом протягом 1–3 місяців), якщо бажане збільшення концентрації гемоглобіну без застосування лікування ЕСА, TSAT становить ≤ 30 %, феритин становить ≤ 500 нг/мл (≤ 500 мкг/л) (2C). Для дорослих пацієнтів із ХХН, які отримують терапію ЕСА, але не отримують препарати

заліза, ми пропонуємо випробувати призначення в/в заліза (або у хворих із недіалізною ХХН альтернативно випробувати призначення упродовж 1–3 місяців пероральної терапії залізом), якщо бажане збільшення концентрації гемоглобіну або зниження дози ЕСА і TSAT становить ≤ 30 %, а феритин становить ≤ 500 нг/мл (≤ 500 мкг/л) (2C). Для всіх педіатричних пацієнтів із ХХН і анемією, які не отримують залізо або терапію ЕСА, ми рекомендуємо пероральний прийом препаратів заліза (або в/в заліза при ХХН 5-ї ст. у пацієнтів на ГД) за наявності TSAT ≤ 20 % і феритину ≤ 100 нг/мл (≤ 100 мкг/л) (1D). Для всіх педіатричних пацієнтів із ХХН, які отримують терапію ЕСА, але не приймають препарати заліза, ми рекомендуємо призначення перорального заліза (або в/в заліза у пацієнтів із ХХН 5-ї ст. на ГД) для підтримки TSAT > 20 % і феритину > 100 нг/мл (> 100 мкг/л) (1D) [10].

Використання ЕСА для лікування анемії у хворих із ХХН. В ініціюванні та підтриманні ЕСА-терапії ми рекомендуємо взаємну оцінку потенційних переваг зменшення кількості переливань крові і симптомів, пов'язаних з анемією, з ризиками заподіяння шкоди окремим пацієнтам (наприклад, інсульт, втрата судин-

Таблиця 1. Поширеність ускладнень ХХН залежно від ШКФ

Ускладнення	ШКФ, мл/хв/1,73 м ²				
	≥ 90	60–89	45–59	30–44	< 30
Анемія, %	4,0	4,7	12,3	22,7	51,5
Гіпертензія, %	18,3	41,0	71,8	78,3	82,1
Дефіцит 25(ОН)D ₃ , %	14,1	9,1	10,7		27,2
Ацидоз, %	11,2	8,4	9,4	18,1	31,5
Гіперфосфатемія, %	7,2	7,4	9,2	9,3	23,0
Гіпоальбумінемія, %	1,0	1,3	2,8	9,0	7,5
Гіперпаратиреоз, %	5,5	9,4	23,0	44,0	72,5

Таблиця 2. Симптоми та вплив анемії на стан пацієнтів із ХХН

Симптоми анемії	Вплив анемії
Велика втома Низька енергія Слабкість Біль у грудях Задишка під час активності Задишка під час відпочинку Синці на шкірі Труднощі із запам'ятовуванням речей	Труднощі з тривалим стоянням Труднощі зі сном Відсутність мотивації Необхідність частих перерв Необхідність частішої дрімоти Почуття неспокою Почуття обтяжливості

Таблиця 3. Частота проведення тестів на анемію

ХХН без анемії			ХХН + анемія, не отримують лікування ЕСА	
ХХН 3-ї ст.	ХХН 4–5-ї ст. до діалізу	ХХН 5-ї ст. ГД і ПД	ХХН 3–5-ї ст. до діалізу і ХХН 5-ї ст. ПД	ХХН 5-ї ст. ГД
Щорічно	1 раз на 6 місяців	1 раз на 3 місяці	1 раз на 3 місяці	Щомісяця

Примітки: ГД — гемодіаліз; ПД — перитонеальний діаліз.

них доступів, гіпертензія) (1В). Для дорослих пацієнтів із недіалізною ХХН із концентрацією гемоглобіну $\geq 10,0$ г/дл (≥ 100 г/л) ми пропонуємо не починати ЕСА-терапію (2D). Для дорослих пацієнтів із недіалізною ХХН із концентрацією гемоглобіну $< 10,0$ г/дл (< 100 г/л) ми пропонуємо, щоб рішення про початок терапії ЕСА було індивідуалізованим та заснованим на швидкості зменшення концентрації гемоглобіну, попередній відповіді на терапію залізом, ризику необхідності переливання крові та ризиках, пов'язаних з терапією ЕСА, та наявності симптомів, властивих анемії (2С). Для дорослих пацієнтів із діалізоалежною ХХН 5-ї ст. ми пропонуємо використання ЕСА-терапії для уникнення зменшення концентрації гемоглобіну нижче від 9,0 г/дл (90 г/л) шляхом її призначення при рівні гемоглобіну 9,0–10,0 г/дл (90–100 г/л) (2В). Індивідуалізація терапії є розумним рішенням, оскільки в деяких пацієнтів може поліпшуватися якість життя при більш високому рівні гемоглобіну й терапія ЕСА може бути розпочата при рівнях вище від 10,0 г/дл (100 г/л). Для всіх педіатричних пацієнтів із ХХН ми пропонуємо, щоб вибір концентрації гемоглобіну, при якому починається терапія ЕСА в кожного окремого пацієнта, включав аналіз потенційних переваг (наприклад, поліпшення якості життя, відвідування школи/продуктивність, уникнення переливання крові) і потенційної шкоди (2D) [10].

Підтримуюча терапія ЕСА. Загалом ми вважаємо, що ЕСА не повинні бути використані для підтримки концентрації гемоглобіну вище від 11,5 г/дл (115 г/л) у дорослих пацієнтів із ХХН (2С). Індивідуалізація терапії необхідна, оскільки в деяких пацієнтів може поліпшуватися якість життя при рівні гемоглобіну понад 11,5 г/дл (115 г/л) із готовністю на ризик. У всіх дорослих пацієнтів ми рекомендуємо не використовувати ЕСА для навмисного збільшення концентрації гемоглобіну понад 13 г/дл (130 г/л) (1А). Ми вважаємо, що у всіх педіатричних пацієнтів із ХХН, які отримують терапію ЕСА, цільова концентрація гемоглобіну знаходиться в діапазоні від 11,0 до 12,0 г/дл (110–120 г/л) (2D) [10].

На сьогодні перелік ЕСА далеко не обмежується рекомбінантними людськими еритропоетинами. Класифікація ЕСА наведена нижче.

Класифікація ЕСА

1. ЕСА на білковій основі:

- еритропоетини (альфа, бета, дельта, омега);
- біологічно-подібні еритропоетини;
- дарбопоетин альфа;
- CERA;
- синтетичний еритропоетичний білок (SEP);
- рекомбінантні синтезовані білкові еритропоетини;
- EPO-EPO;
- GM-CSF-EPO;
- Fc-EPO;
- STNO 528 синтетичний білок EPO-міметичної дії.

2. Низькомолекулярні ЕСА:

- на пептидній основі (Hematide);
- на непептидній основі (EPO-міметики).

3. Інші варіанти стимуляції еритропоезу:

- інгібітори пролілгідроксилази (стабілізатори HIF-індукованого гіпоксією транскрипційного фактора);
- інгібітори GATA (родина транскрипційних факторів);
- інгібітори клітинної гемопоетичної фосфатази;
- терапія генами еритропоетину.

Застосування ЕСА для корекції анемії в пацієнтів із ХХН сьогодні — це фрагмент ренопротекції, що передбачає застосування комплексу заходів, спрямованих на збереження функціонального стану нирок і відстрочення термінальної стадії ниркової недостатності.

Епобіокрин — рекомбінантний еритропоетин людини, за біологічною та імунологічною активністю відповідає еритропоетину людини — природному глікопротеїновому гормону, що відіграє роль мітозстимулюючого чинника, та є гормоном, що стимулює еритропоез, процес формування еритроцитів від попередників стовбурової клітини. У нормі в здоровій людині еритропоетин синтезується нирками (90 %) і купферівськими клітинами печінки (10 %). Рівень його синтезу визначається рівнем насиченості крові киснем. Еритропоетин стимулює проліферацію й диференціацію еритроїдних клітин у зрілі еритроцити. Його дія здійснюється на ранніх стадіях еритропоезу на рівні кластероутворювальних одиниць-еритроцитів і колонієутворювальних одиниць-еритроцитів, далі — на рівні проеритробласта, еритробласта й ретикулоцита (чутливість цих клітин до еритропоетину пропорційна ступеню їх зрілості). Еритропоетин нормалізує рівень гемоглобіну й гематокри-ту й усуває симптоми, пов'язані з анемією.

Молекулярна маса епоетину альфа — приблизно 30 600 дальтонів. Білкова частина становить приблизно 60 % молекулярної маси та містить 165 амінокислот. Чотири вуглеводневі ланцюги приєднані до білка трьома N-глікозидними зв'язками та одним O-глікозидним зв'язком.

Різнорозмірність доз Епобіокрину (1 мл розчину містить рекомбінантного еритропоетину людини 1000, або 2000, або 4000, або 10 000 МО) дозволяє використовувати його лікувальний потенціал у фазі корекції й у фазі підтримуючої терапії анемії в пацієнтів із ХХН різного віку. А фармакокінетичні характеристики препарату обумовлюють можливість його внутрішньовенного та підшкірного введення.

Показаннями до застосування Епобіокрину є лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю: лікування анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю, у дітей та дорослих на ГД та дорослих пацієнтів на ПД; лікування тяжкої анемії ниркового походження, що супроводжується клінічними симптомами, у дорослих пацієнтів із нирковою недостатністю, які ще не проходили ГД [11, 12]. Епобіокрин застосовується також для лікування анемії та зниження об'єму необхідних гемотрансфузій у дорослих пацієнтів, які отримують хіміотерапію з причини немієломної пухлини, злоякісної лімфони або множинної мієломи та у яких підвищений ризик трансфузії, оцінений за загальним станом пацієнта (у

тому числі серцево-судинний стан, існуюча анемія до початку хіміотерапії). Епобіокрин можна застосовувати у межах предепозитної програми перед значними хірургічними втручаннями пацієнтам із помірними проявами анемії (рівень гемоглобіну 10–13 г/дл) для полегшення відбору аутологічної крові та зменшення ризику, пов'язаного з використанням алогенних гемотрансфузій, якщо очікувана потреба у крові для переливання перевищує кількість, яку можна одержати методом аутологічного відбору без застосування епоетину альфа. Епобіокрин застосовують дорослим пацієнтам із легким та середнім ступенем анемії (гемоглобін у межах 10–13 г/дл за відсутності залізодефіциту) перед проведенням великих ортопедичних операцій з очікуванням середнім ступенем втрати крові (900–1800 мл крові) для зменшення потреби в алогенних гемотрансфузіях та полегшення відновлення системи еритропоєзу.

Під час лікування Епобіокрином слід постійно контролювати артеріальний тиск у всіх пацієнтів. Препарат з обережністю застосовують пацієнтам із нелікованою артеріальною гіпертензією або незадовільним її контролем. При лікуванні Епобіокрином може виникнути необхідність розпочати або посилити антигіпертензивну терапію. Якщо тиск не вдається контролювати, застосування епоетину альфа слід припинити. Перед початком лікування епоетином альфа слід ретельно зважити ризики судинних захворювань з тромботичними ускладненнями, особливо в пацієнтів із наявними факторами ризику, включаючи надмірну масу тіла та судинні захворювання в анамнезі (наприклад, тромбоз глибоких вен, легенева емболія та інсульт).

Слід ретельно контролювати рівень гемоглобіну в усіх пацієнтів через потенційний підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень та летального кінця у випадку застосування препарату при рівні гемоглобіну, вищому від цільового у показаннях для застосування.

Публікації останніх років присвячуються питанням міжнародних відмінностей у методах оцінки й лікування анемії при ХХН, типах ЕСА й ризику виникнення термінальної стадії ниркової недостатності й смертності в пацієнтів із недіалізною і діалізною ХХН [13–16]. Крос-секційний аналіз лабораторного моніторингу, поширеності й лікування анемії в межах проспективного дослідження SKDorps включив 6766 учасників із ХХН 3a–5ND із нефрологічних клінік Бразилії, Франції, Німеччини і США. Отримані результати продемонстрували, що анемія на різних стадіях ХХН була більш поширеною в США і Бразилії, ніж у Франції і Німеччині. Частка пацієнтів з анемією з рівнем феритину < 100 нг/мл або сатурацією трансферину < 20 % варіювалася від 42 % в Бразилії до 53 % у Франції і Німеччині. Частка пацієнтів із гемоглобіном < 10 г/дл, які отримували ЕСА, коливалася від 28 % в США до 57 % у Німеччині [16]. Отримані результати підтверджують концепцію, згідно з якою лікування анемії серед пацієнтів із недіалізною ХХН в реальних умовах не є оптимальним [13].

Також пандемія коронавірусної інфекції внесла корективи в перебіг низки захворювань, ускладнюючись розвитком сепсису, гострого ураження нирок (ГУН),

поліорганної недостатності та атипичної форми гострого респіраторного дистрес-синдрому. Анемія й порушення обміну заліза часто зустрічаються в пацієнтів із COVID-19. В обсерваційному дослідженні серед 11 265 пацієнтів із 13 академічних лікарень Нью-Йорка, госпіталізованих з 1 березня по 27 квітня 2020 року, підвищення рівня D-димера було пов'язане з більш низьким медіанним рівнем гемоглобіну й більш високим рівнем феритину сироватки крові. Аналогічна ситуація відмічалась у пацієнтів із COVID-19 і ГУН, і в пацієнтів на програмному діалізі [17, 18]. У пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 часто спостерігається інтенсивна запальна фаза і протромботичний стан. У цих випадках ефективність ЕСА обмежена, і вони можуть навіть бути потенційно небезпечними. Fishbane зі співавт. пропонує уникати терапії ЕСА [18]. У випадку програмного діалізу, якщо пацієнт вже знаходився на цьому лікуванні, автори рекомендують продовжити ЕСА в тій же дозі, але з метою досягнення більш низьких цільових показників гемоглобіну (8–9 г/дл). Деякі інші автори розмірковують про потенційну роль HIF-PHD як захисних агентів проти COVID-19 [19]. Що стосується препаратів заліза, то системні запальні процеси, у тому числі і при тяжкій формі COVID-19, знижують доступність заліза. Крім того, залізо сприяє реплікації вірусів й асоціюється з поганим прогнозом [20, 21].

Анемія — найчастіше ускладнення в пацієнтів із ХХН, пов'язане зі зниженням якості життя, а також із підвищеною захворюваністю та смертністю. Патогенез анемії при ХХН є багатофакторним і складним, але найбільш важливими механізмами є дефіцит заліза й відносно зниження продукції еритропоєтину [22, 23]. Ці патофізіологічні процеси є основою сучасного лікування анемії при ХХН. Лікування ЕСА компенсує недостатню продукцію еритропоєтину, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка, сприяє достатньому постачанню тканин організму киснем, покращує фізичне самопочуття, розумові здібності, якість і тривалість життя пацієнта з анемією. Раннє лікування ниркової анемії покращує віддалений прогноз пацієнтів із ХХН. Даний підхід має потенційну перевагу у вигляді профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень і дозволяє зробити більш оптимістичний прогноз про стан серцево-судинної системи пацієнта та його соціально-професійну реабілітацію.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

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

Список літератури

1. Evans M., Bower H., Cockburn E., Jacobson S.H., Barany P., Carrero J.-J. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin. Kidney J.* 2020. 13. 821–7. doi: 10.1093/ckj/sfaa054.
2. Stack A.G., Alghali A., Li X. et al. Quality of care and practice patterns in anaemia management at specialist kidney clinics in

Ireland: a national study. *Clin. Kidney J.* 2018. 11. 99-107. doi: 10.1093/ckj/sfx060.

3. KDIGO Anemia Working Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012. 2. 279-335. doi: 10.1038/kisup.2012.38.

4. Awan A.A., Walther C.P., Richardson P.A., Shah M., Winkelmayr W.C., Navaneethan S.D. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021. 36. 129-36. doi: 10.1093/ndt/gfaz192.

5. Lopes M.B., Tu C., Zee J. et al. A real-world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKDopps. *Sci. Rep.* 2021. 11. 1784. doi: 10.1038/s41598-020-79254-6.

6. Chronic Kidney Disease: Managing Anaemia. 2015. Available online at: nice.org.uk/guidance/ng8 (accessed March 11, 2021).

7. Sakaguchi Y., Hamano T., Wada A., Masakane I. Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. 30. 1037-48. doi: 10.1681/ASN.2018101007.

8. Minutolo R., Garofalo C., Chiodini P., Aucella F., Del Vecchio L., Locatelli F. et al. Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of ESKD and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *NDT.* 2021. 26. 267-74. doi: 10.1093/ndt/gfaa088.

9. Cases A., Puchades M.J., de Sequera P. et al. Iron replacement therapy in the management of anaemia in non-dialysis chronic renal failure patients: perspective of the Spanish Nephrology Society Anaemia Group. *Nefrologia.* 2021. doi: 10.1016/j.nefro.2020.11.003. [Epub ahead of print].

10. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020. 323. 2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

11. Fishbane S., Hirsch J.S. Erythropoiesis-stimulating agent treatment in patients with COVID-19. *Am. J. Kidney Dis.* 2020. 6. 303-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.002.

12. Serebrovska Z.O., Chong E.Y., Serebrovska T.V., Tumanovska L.V., Lei X. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol. Sin.* 2020. 41. 1539-46. doi: 10.1038/s41401-020-00554-8.

13. Khodour Y., Kaguni L.S., Stiban J. Iron-sulfur clusters in nucleic acid metabolism: varying roles of ancient cofactors. *Enzymes.* 2019. 45. 225256. doi: 10.1016/bs.enz.2019.08.003.

14. Liu W., Zhang S., Nekhai S., Liu S. Depriving iron supply to the virus represents a promising adjuvant therapeutic against viral survival. *Curr. Clin. Microbiol. Reports.* 2020. 143. 110173. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.

15. Wong M.M., Tu C., Li Y. et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clinical Kidney Journal.* 2020. 13(4). 613-624. doi.org/10.1093/ckj/sfz091

16. Levin A. Therapy for Anemia in Chronic Kidney Disease — New Interventions and New Questions. *N. Engl. J. Med.* 2021. 384. 1657-1658. doi: 10.1056/NEJMe2103937.

17. Mathias S.D., Blum S.I., Sikirica V. et al. Symptoms and impacts in anemia of chronic kidney disease. *Journal of Patient-Reported Outcomes.* 2020. 4. 64. doi: 10.1186/s41687-020-00215-8.

18. Cases-Amenos A., Martinez-Castelao A., Fort-Ros J. et al. Prevalence of anaemia and its clinical management in patients with stages 3–5 chronic kidney disease not on dialysis in Catalonia: MICENAS I study. *Nefrologia.* 2014. 34. 189-198.

19. Ryu S.R. et al. The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *J. Korean Med. Sci.* 2017. 32. 249-256.

20. Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014 Jan 2. 9(1). e84943. doi: 10.1371/journal.pone.0084943.

21. 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.* 2013. 3. 1-150.

22. Наказ МОЗ України 11 лютого 2016 року № 89. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією».

23. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дітячя нефрологія». Протокол лікування дітей з хронічною нирковою недостатністю. Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.05.

Отримано/Received 04.05.2021

Рецензовано/Revised 18.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 28.05.2021 ■

Information about author

Stella Kushnirenko, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: stella-alex@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>

S.V. Kushnirenko

Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Management of anemia in chronic kidney disease

Abstract. Anemia is the most common complication of chronic kidney disease (CKD) associated with reduced quality of life and increased morbidity and mortality. The purpose of this review was to discuss the management of anemia in CKD. The following topics are considered:

prevalence of anemia, symptoms, and impact of anemia in CKD, diagnosis, iron replacement therapy, and erythropoiesis-stimulating agents.

Keywords: chronic kidney disease; anemia; erythropoiesis-stimulating agents; epobioicrinum

Кушниренко С.В.

Національний університет здравоохоронення України імені П.Л. Шупика, г.Київ, Україна

Менеджмент анемії при хронічній хворобі нирок

Резюме. Анемія — найбільше часте ускладнення хронічної хвороби нирок (ХБП), пов'язане зі зниженням якості життя, а також з підвищеною захворюваністю та смертністю. Цель даного обзора состояла в обговоренні питань менеджменту анемії при ХБП. Розглянуті наступні

теми: поширеність анемії, симптоми та вплив анемії при ХБП, діагностика, лікування препаратами заліза та еритропоетичними агентами (ЕЗА).

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; анемія; еритропоетичні агенти; епобіокрін

УроПак-36[®] БІХЕЛС

Потрійна дія екстракту журавлини:

1. Забезпечує кислотність сечі²

Несприятливу для E. coli

2. Сприяє вимиванню бактерій

Блокуючи адгезію E. coli до епітелію³

3. Підсилює дію антибіотиків

За рахунок руйнування бактеріальних плівок⁴



1. Ivanov D. D. Phytotherapy and treatment of cystitis: current trends // KIDNEYS. — 2019. — Т. 8. — No 4. — С. 196-200.

2. Фитопрофілактика рецидива нефролітиза / В. В. Черненко / Medical Nature. — 2010. — No 4. — С. 32-33.

3. Howell A. B. et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity // Phytochemistry. — 2005. — Т. 66. — No 18. — С. 2281-2291.

4. Маркова Ю. А. Растительные метаболиты как регуляторы развития микробных биопленок (обзор) // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2014. — No. 13.

5. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Гострий неускладнений цистит у жінок» від 23 листопада 2011р. No 816.



УДК 616.61/62:616.9(075.8)

Зайцев В.І.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Журавлина vs антибіотики при інфекціях сечових шляхів: чи є шанси на перемогу?

Резюме. У статті аналізуються сучасні дані щодо використання журавлини при інфекціях сечовивідних шляхів (ІСШ). Інтерес до журавлини останнім часом зростає у зв'язку з ростом антибіотикорезистентності та збільшенням використання антибіотиків для лікування COVID-19. Незважаючи на неоднорідність результатів проведених досліджень, є вагомі свідчення того, що журавлина у вигляді капсул може бути перспективною альтернативою антибіотикам при лікуванні рецидивних ІСШ або використовуватись разом з ними у гострих випадках. Завдяки накопиченим даним виділено діючі речовини журавлини та доведено їх позитивну дію на патогенез ІСШ, а також визначено її оптимальну добову дозу. Описані можливості використання журавлини при іншій патології. Розробка нових форм препаратів журавлини (у вигляді капсул за допомогою екстрагування плодів) дозволила підвищити їх загальну ефективність та запобігти побічним явищам. Потрібні подальші добре сплановані дослідження ефективності використання сучасних форм та доз журавлини при ІСШ.

Ключові слова: журавлина; інфекції сечовивідних шляхів; антибіотикорезистентність

Інфекціям сечовивідних шляхів (ІСШ) присвячено сотні публікацій щороку, і ця тема не стає менш актуальною. Це свідчить про те, що у боротьбі з мікрокопічними бактеріями та вірусами людина перемогти поки не в змозі. Проблема стала ще більш актуальною в епоху COVID-19, коли призначення антибіотиків в Україні значно виросло, що автоматично призводить до збільшення кількості неминучих ускладнень антибіотикотерапії. Серед них порушення функції кишечника з розвитком потенційно летального псевдомембранозного коліту, алергічні реакції та антибіотикорезистентність. Не слід забувати також про фінансову токсичність для пацієнта та навантаження на систему охорони здоров'я. Наприклад, у США приблизно 15 % усіх виписаних антибіотиків призначені для лікування ІСШ на суму понад 1 млрд дол., а прямі та непрямі витрати на лікування оцінюються приблизно в 2,3 млрд дол. щороку [1].

Якщо порівнювати дані продажів усіх антибіотиків в Україні за 2018–2020 рр. загалом, то ми будемо мати тільки незначні зміни: у 2018 р. продано 6 7612 528 упаковок, у 2019 — 63 301 958 упаковок (–6 %), у 2020 — 67 837 667 упаковок (+7 % від 2019 р.). Але якщо по-

рівняти тільки другу половину 2019 та 2020 років (тобто коли ми мали 2-гу — 3-тю хвилю COVID-19), то ситуація зовсім інша: продаж антибіотиків зріс на 24 %, а за останні 3 місяці року — на 42 % порівняно з 2019 р. Найбільше зросли продажі (за 10–12 місяців 2020 р.) фторхінолонів (+90 %), макролідів (+85 %) та сучасних бета-лактамних препаратів (+71 %), тобто це саме ті препарати, якими ми зазвичай лікуємо ІСШ [2]. При цьому проблеми ІСШ нікуди не ділись. До чого же буде чутлива флора наших пацієнтів при пієлонефритах і чим їх лікувати? Мабуть, наслідки цього ми ще побачимо у своїй практиці, адже резистентні бактерії будуть не тільки в легенях та кишечнику, а і неминуче в сечових шляхах.

Загалом ІСШ уражає від 40 до 50 % жінок, а приблизно від 20 до 30 % жінок будуть мати її рецидиви, що негативно впливають на самопочуття та вимагають подальшого лікування. Стандартним методом запобігання хронізації інфекції є тривале профілактичне призначення антибіотиків у низьких дозах, що може запобігти рецидиву, але все більше зростає занепокоєння щодо розвитку стійкості мікробів, побічних ефектів від лікування та відсутності довгострокового

© «Нирки» / «Kidneys» (Почки), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Зайцев В.І., Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: V. Zaitsev, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

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

результату. Зазвичай таке лікування триває від 6 до 12 місяців [3].

Спроби знайти більш дієві антибіотики поки до реальних зрушень у лікуванні ІСШ не призводять, тому останнім часом зросла увага до альтернативних варіантів лікування, особливо при рецидивуючих інфекціях. У рекомендаціях Європейської асоціації урологів вказуються декілька таких варіантів: вакцини, пробіотики, D-маноза та журавлина — єдиний представник фітопрепаратів. Остання давно вже привертає увагу лікарів, хоча досі недостатньо добре спланованих досліджень для включення її як рекомендованого методу лікування ІСШ [4].

Англійська назва журавлини — *cranberry* — походить від слів *crane* — «журавель», *berry* — «ягода». Цю назву дали зав'ялій квітці чорниці, яка зовні схожа на голову та шию піщаного журавлика — птаха, який часто харчується ягодами цієї рослини. Американська журавлина (*Vaccinium macrocarpon*) історично використовувалась північноамериканськими індіанцями для лікування ІСШ [5]. Є й інші родичі родини журавлиних (журавлина європейська — *V. oxycoccus*; брусниця — *V. vitis-idaea*; чорниця — *V. myrtillus*), які також містять деякі основні компоненти журавлини, однак результати їх досліджень щодо ролі у профілактиці ІСШ обмежені. Існуючі препарати з журавлиною включають свіжі цілі ягоди, желатинізовані продукти, соки (зазвичай містять 10–25 % чистого соку) та капсули. Чистий сік занадто кислий ($\text{pH} < 2,5$) і неприємний навіть із підсолоджувачами, тому він не використовується. Журавлину зазвичай рекомендується вживати безпосередньо до або через дві години після їжі, також важливо при цьому пити багато води.

Зараз показано, що плоди журавлини містять велику кількість поліфенолів, які є антиоксидантами. Повідомляється також про їх кардіопротекторний ефект, вони покращують профіль холестерину та сприяють здоров'ю органів травлення. Вважається, що головним активним інгредієнтом журавлини є проантоціанідин (ПАЦ) та його метаболіти.

Проведені дослідження дозволили з'ясувати шляхи патогенетичної дії журавлини при ІСШ. Однією з найбільш важливих властивостей кишкової палички (*E. coli*), яка є головним етіологічним чинником ІСШ, є здатність до прилипання до слизових сечових шляхів завдяки білку адгезину та наявності фімбрії та пілей. Без адгезії бактерії не можуть інфікувати поверхню слизової. Пілі — це маленькі відростки стінки бактерії, які містять білки, що можуть бути або стійкими або чутливими до манози. Чутливі до манози пілі (1-го типу) можуть пригнічуватись фруктозою (присутня у винограді, апельсинах та журавлині). Більш вірулентні штами кишкової палички, виділені від пацієнтів з пієлонефритом та рецидивуючими ІСШ, мають інші типи фімбрії, зокрема Р-фімбрії (пієлонефрит-фімбрії). Ці фімбрії зв'язуються з глікофінголіпідами уротеліальних клітин [3].

Підтвердження тому, що журавлина запобігає адгезії штамів 1-го типу та Р-фімбрії до уротелію, було отри-

mano *in vitro*. Це забезпечується двома компонентами журавлини: фруктозою, яка інгібує приєднання фімбрії типу 1, та ПАЦ, який інгібує адгезію Р-фімбрії. Одним із можливих механізмів такого впливу є те, що ці речовини діють як аналоги рецепторів, конкурентно інгібують адгезію кишкової палички до клітин-господарів, зв'язуючись із кінчиками фімбрії. Іншим механізмом активності журавлини є зменшення *in vitro* експресії Р-фімбрії шляхом зміни конфігурації поверхневих молекул. Показано, що ефект пригнічення адгезії журавлиною *in vitro* залежав від дози [6, 7]. В іншому дослідженні журавлинний сік викликав конформаційні зміни кишкової палички, зменшуючи довжину і щільність фімбрії [8].

Незважаючи на ці дані, є певні сумніви щодо збереження цих властивостей *in vivo*. Деякі автори вважають, що ПАЦ може бути неактивним *in vivo*, оскільки ці молекули занадто великі, щоб всмоктуватись в незмінному вигляді у шлунково-кишковому тракті. Однак інші автори знаходили похідні ПАЦ у сечі, причому максимальна їх концентрація спостерігається через 3–6 годин після прийому, а екскреція із сечею завершується протягом перших 12 годин [9]. Інша можливість полягає в тому, що ПАЦ або його метаболіти можуть проявляти свою активність ще в товстій кишці, зв'язуючись з уропатогенною кишковою паличкою, знижуючи можливість її адгезії в сечовивідних шляхах [10].

На сьогодні проведено декілька десятків досліджень журавлини для лікування та профілактики рецидивів ІСШ у різних категорій пацієнтів (у жінок, дітей та чоловіків, а також при таких станах, як нейрогенний сечовий міхур та вагітність), які були узагальнені у декількох систематичних оглядах. Висновки різних досліджень відрізняються — від відсутності ефекту журавлини при ІСШ до її вірогідної ефективності, що особливо була виражена у певних груп пацієнтів. Головна проблема в таких аналізах полягає в неоднорідності дизайну таких досліджень, різних формах препарату з різними дозами, що унеможлиблює пряме порівняння багатьох із них. Крім того, частота дострокового припинення у більшості досліджень значно варіювала, коливаючись від 0 до 55 %, найчастіше внаслідок проблем із шлунково-кишковим трактом при використанні соку журавлини.

Найбільший клінічний інтерес становить уживання журавлини для профілактики циститу та рецидивуючої ІСШ. У систематичному огляді за 2008 рік було проаналізовано десять рандомізованих досліджень щодо профілактики ІСШ на 1049 пацієнтах. Автори дійшли висновку, що є докази того, що журавлинний сік може зменшити кількість симптоматичних ІСШ протягом 12 місяців, особливо для жінок з повторними ІСШ [3]. Так, Уокер та ін. визначили частоту розвитку ІСШ у 2,4 особи на рік у групі журавлини та у 6,0 пацієнта на рік у групі плацебо ($p < 0,0005$). Стотерс та ін. виявили, що 32 % пацієнтів групи плацебо мали ІСШ порівняно з 20 % із групи журавлинного соку ($p < 0,05$) [11, 12]. В іншому рандомізованому дослідженні журавлинний сік порівнювали із журавлинним порошком та пла-

цебо у сексуально активних жінок. Було встановлено, що частота повторних ІСШ зменшилась на 30 % в обох групах журавлини порівняно з плацебо. Дози, що використовувались у цьому дослідженні, становили 250 мл журавлинного соку 3 рази на день або таблетки журавлинного соку двічі на день. Одне дослідження оцінювало використання журавлинного соку для профілактики ІСШ під час вагітності, але воно не показало вірогідної різниці порівняно з плацебо. Це могло бути пояснено невеликою кількістю пацієток та тим, що із 188 пацієток 38,8 % не завершили дослідження, більшість із них внаслідок розладів шлунково-кишкового тракту [3].

Неоднорідність результатів попередніх досліджень ускладнила надання практичних порад, оскільки варіативність дози та типу журавлинного продукту робить порівняння особливо складним завданням. Огляд 2012 року оцінив вже 24 рандомізовані дослідження ($n = 4473$) з використанням журавлинного соку або капсул і виявив деякі докази того, що журавлинний сік може зменшити частоту ІСШ у жінок. У кількох дослідженнях журавлина виявилася такою ж ефективною, як антибіотики. Одне випробування на жінках похилого віку показало, що використання 500 мг екстракту журавлини або 100 мг триметоприму було однаково ефективно у профілактиці ІСШ. Але інше дослідження, проведене серед молодих жінок, у якому порівнювалось 500 мг екстракту журавлини з триметопримом/сульфаметоксазолом, показало, що журавлина поступається антибіотику. Більшість досліджень показали, що добові дози 240–300 мл журавлинного морсу можуть запобігти 50 % рецидивів ІСШ та зменшити бактеріурію. Рекомендовані дози висушеного концентрованого екстракту соку становлять від 600 до 1200 мг/день. Але автори огляду дійшли висновку, що журавлинний сік не рекомендується для використання внаслідок побічних дій, а от екстракт журавлини слід вивчати більш ретельно, особливо у певних категорій пацієнтів. Наприклад, дослідження на пацієнтах після хірургічного втручання у жінок виявило зниження ІСШ на 50 % порівняно з плацебо при вживанні двох капсул двічі на день (еквівалентно двом склянкам журавлинного соку по 8 унцій щодня) [3]. Цікаво, що вживання журавлини також асоціювалося зі значно нижчим рівнем стійкості бактерій до антибіотиків. Важливо мати на увазі, що висушений екстракт журавлини може бути розщеплений під впливом світла, тепла або холоду, однак додавання вітамінів С та Е має стабілізуючий вплив.

Але незважаючи на неоднозначні дані, інтерес до журавлини останнім часом не тільки не зменшився, а, навпаки, збільшився. Можливо, це пов'язано в тому числі і із занепокоєністю щодо збільшення резистентності бактерій до антибіотиків та із зростанням їх використання, причому нерідко без відповідних підстав. Підтвердженням цього є нові дослідження та систематичні огляди ефекту журавлини при ІСШ та її розгляд як потенційного лікувального засобу при ІСШ в рекомендаціях Європейської асоціації урологів [13–15].

Огляд 2017 р. показав, що препарати журавлини значно зменшують частоту інфекцій сечовивідних шляхів (коефіцієнт ризику 0,6750). Аналіз підгруп показав, що кращий результат мають пацієнти з ризиком розвитку ІСШ, наприклад жінки, які перенесли гінекологічні операції.

В останній огляд 2021 р. було відібрано три дослідження ($n = 688$) з найбільш сучасним дизайном, що зводило до мінімуму ризик похибки. Одне дослідження не показало статистично значущої переваги вживання журавлинного соку на частоту ІСШ порівняно з використанням антибіотиків чи активним вживанням питної води [14]. Інше дослідження не виявило користі від додавання журавлинного соку до антибіотика для лікування гострої ІСШ. Ще одне дослідження показало, що споживання капсул екстракту журавлини було пов'язане з вихідним рівнем, а також з вірогідним зменшенням кількості кишкової палички, чого не відмічалось у контрольній групі [16].

У цікавому дослідженні Хауелл та ін. вивчали оптимальну кількість ПАЦ для забезпечення антиадгезійної активності уропатогенного штаму кишкової палички в сечі. Було підтверджено значне збільшення антиадгезійної активності в групі ПАЦ порівняно з плацебо ($p < 0,001$), і ефект посилювався залежно від дози. Автори визначили, що оптимальна кількість ПАЦ становила 72 мг на день. У попередніх дослідженнях пацієнти отримували 15 мг ПАЦ щодня, тому цілком можливо, що учасники цих досліджень споживали субтерапевтичні дози журавлини, що пояснює неоднозначні результати [14].

Деякі дослідження також показали, що журавлина може зменшити вживання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) при ІСШ. НПЗЗ зазвичай додаються до антибіотиків при ІСШ, але мають свої побічні дії. Тому їх заміна на препарати журавлини може бути не менш ефективним, але більш безпечним варіантом лікування [14].

Серйозних побічних ефектів, пов'язаних із використанням журавлини, не було. Автори також не дійшли однозначного висновку, але вказали на необхідність проведення більш коректно спланованих досліджень.

Слід зазначити, що не тільки журавлина привертає увагу як певна натуральна альтернатива антибіотикам. Наприклад, декілька публікацій вказують на можливий ефект засобів індійської народної медицини (ІНМ) при ІСШ. Так, результати семи невеликих досліджень свідчать, що засоби ІНМ самостійно або разом з антибіотиками можуть бути ефективними для лікування повторних ІСШ [1]. Однак невелика кількість та низька якість цих досліджень робить неможливим формулювання вірогідних висновків щодо використання засобів ІНМ при ІСШ.

Продовження досліджень впливу журавлини призвело до нових відкриттів. Наприклад, нові перспективні напрямки досліджень поліфенолів журавлини при кардіометаболічних розладах включають вивчення

впливу на мікробіоту кишечника. Дійсно, нещодавні дослідження показали здатність екстрактів журавлини модифікувати склад мікробіоти: споживання 30 г/день журавлинного порошку із сублімованих цілих плодів показало позитивний вплив на склад мікробіоти кишечника з пребіотикоподібним ефектом. Це призвело до пропозиції, щоб поліфеноли розглядалися як пребіотичні агенти через їх модулюючий вплив на мікробіоту кишечника [17].

Проведені дослідження дозволили визначити оптимальну добову дозу ПАЦ у 36 мг, яка має оптимальний баланс між ефективністю та побічними діями. У той же час препарати журавлини різних виробників, як і інші фітопрепарати, мають великі розбіжності у вмісті активних речовин, що підтверджують результати дослідження, опублікованого «Американським журналом акушерства і гінекології» [18]. Це призводить до значних коливань фактичної активності проти адгезії і концентрації ПАЦ. Саме цей факт є головною перешкодою для включення препаратів журавлини (як і інших фітопрепаратів для лікування урологічних захворювань) у європейські урологічні настанови.

Зважаючи на вищенаведене, саме препарати журавлини, у складі яких дотримано вказаного вмісту ПАЦ (зокрема, екстракт журавлини українського виробництва УроПак-36), можуть використовуватись у реальній практиці та демонструвати добру клінічну ефективність. Вони можуть призначатись у комплексній терапії ІСШ або для запобігання її рецидивам.

Це було продемонстровано в одному з останніх досліджень I. Singh [19]. Застосування екстракту журавлини з концентрацією ПАЦ 36 мг дозволило досягнути зменшення лейкоцитурії в групі журавлини до рівня 0,36 порівняно з 2,0 у групі плацебо ($p < 0,001$) та бала дизурії до 0,19 порівняно з 1,47 у групі плацебо. Одночасно формування біоплівки ($p < 0,01$) і зростання бактерій ($p < 0,001$) вірогідно зменшилося в групі журавлини. При цьому частота рецидивів інфекцій нижнього сечового тракту знизилась до 33,33 % порівняно з 88,89 % у групі плацебо [19]. Ці дані ще раз підтверджують, що стандартизовані препарати журавлини із добою дозою ПАЦ 36 мг демонструють значно кращу за плацебо загальну ефективність.

Таким чином, шанси на перемогу журавлини над антибіотиками при лікуванні інфекцій сечових шляхів однозначно є. Накопичені дані свідчать про те, що журавлина у вигляді капсул може бути перспективною альтернативою антибіотикам при лікуванні рецидивних ІСШ або використовуватись разом з ними у гострих випадках. Сьогодні виділено діючі речовини журавлини та доведено їх позитивну дію на патогенез ІСШ, а також визначено оптимальну добову дозу ПАЦ у 36 мг. Виділено групи пацієнтів із ІСШ, які з більшою ймовірністю можуть отримати користь від використання препарату журавлини. Крім того, описані інші можливості використання журавлини (як при ІСШ, так і при іншій патології). Розробка нових форм препаратів журавлини (у вигляді капсул за допомогою екстрагування плодів) дозволила підвищити їх загальну ефективність

та запобігти побічним явищам, які спостерігались при використанні соку.

Головним недоліком проведених досліджень є неоднорідність їх дизайну та у деяких випадках його невідповідність сучасним вимогам, що не дозволяє узагальнити їх результати. Потрібні подальші добре сплановані дослідження ефективності використання журавлини при ІСШ.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Flower A., Wang L.Q., Lewith G., Liu J.P., Li Q. Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. 2015(6). CD010446. doi: 10.1002/14651858.
2. <https://pharmxplorer.com.ua>.
3. Hisano M., Bruschini H., Nicodemo A.C., Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012. 67(6). 661-668. doi: 10.6061/clinics/2012(06)18.
4. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
5. Guay D.R. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*. 2009. 69(7). 775-807.
6. Lavigne J.P., Bourg G., Combescure C., Botto H., Sotto A. In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008. 14(4). 350-5.
7. Howell A.B., Botto H., Combescure C., Blanc-Potard A.B., Gausa L., Matsumoto T., et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect. Dis.* 2010. 10. 94.
8. Liu Y., Gallardo-Moreno A.M., Pinzon-Arango P.A., Reynolds Y., Rodriguez G., Camesano T.A. Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E. coli* and adhesion with uropathogenic cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2008. 65(1). 35-42.
9. Ohnishi R., Ito H., Kasajima N., Kaneda M., Kariyama R., Kumon H., et al. Urinary excretion of anthocyanins in humans after cranberry juice ingestion. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2006. 70(7). 1681-7.
10. Howell A.B. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007. 51(6). 732-7.
11. Walker E.B., Barney D.P., Mickelsen J.N., Walton R.J., Mickelsen R.A., Jr. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *J. Fam. Pract.* 1997. 45(2). 167-8.
12. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can. J. Urol.* 2002. 9(3). 1558-62.
13. Luis Á., Domingues F., Pereira L. Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. *J. Urol.* 2017. 198. 614-621.
14. Gbinigie O.A., Spencer E.A., Heneghan C.J., Lee J.J., Butler C.C. Cranberry Extract for Symptoms of acute, Uncomplicated

Urinary Tract Infection: A Systematic Review. Antibiotics. 2021. 10. 12. <https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10010012>

15. Loubet P., Ranfaing J., Dinh A., et al. *Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. Front. Microbiol. 2020. 11. 1509. Published 2020 Jul 3. doi: 10.3389/fmicb.2020.01509.*

16. Sengupta K.V., Alluri K., Golakoti T.V. et al. *A randomized, double blind, controlled, dose dependent clinical trial to evaluate the efficacy of a proanthocyanidin standardized whole cranberry (Vaccinium macrocarpon) powder on infections of the urinary tract. Curr. Bioact. Compd. 2011. 7. 39-46.*

17. *Diabetes (Second Edition). Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. Edited by: Victor R. Preedy, 2020. 436 p.*

18. Chughtai B., Thomas D., Howell A. *Variability of commercial cranberry dietary supplements for the prevention of uropathogenic bacterial adhesion. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016 Jul. 215(1). 122-3. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.046.*

19. Singh I., Gautam L.K., Kaur I.R. *Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic E. coli: a randomized placebo-controlled clinical research study. Int. Urol. Nephrol. 2016 Sep. 48(9). 1379-86. doi: 10.1007/s11255-016-1342-8.*

Отримано/Received 19.03.2021

Рецензовано/Revised 01.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.04.2021 ■

Information about author

V. Zaitsev, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

V.I. Zaitsev

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Cranberry versus antibiotics in urinary infections: is there any chance to win?

Abstract. The paper analyzes the current data on cranberry usage in urinary infections. The interest in cranberry has been steadily growing for the last years due to the increase in antibiotic resistance and antibiotics used for the COVID-19 treatment. Although the results of studies performed are diverse, there is evidence that cranberry in the form of capsules may be a potential alternative for the antibiotics for the treatment of recurrent urinary infections or in combination with them in acute cases. The results obtained allowed isolating active substances of cranberry and proving their

positive effect on the pathogenesis of urinary infections as well as determining their optimal day dose. The possibilities of cranberry use in another pathology are described. The development of new forms of cranberry (in the form of capsules by extraction of fruit) allowed avoiding adverse effects and improving general effectiveness. The study of the effectiveness of modern forms and doses of cranberry in urinary infections requires further well-planned researches.

Keywords: cranberry; urinary infections; antibiotic resistance

Зайцев В.И.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Клюква vs антибиотики при инфекциях мочевых путей: есть ли шансы на победу?

Резюме. В статье анализируются современные данные об использовании клюквы при инфекциях мочевыводящих путей (ИМП). Интерес к клюкве в последнее время возрастает в связи с ростом антибиотикорезистентности и увеличением использования антибиотиков для лечения COVID-19. Несмотря на неоднородность результатов проведенных исследований, есть веские свидетельства того, что клюква в виде капсул может быть перспективной альтернативой антибиотикам при лечении рецидивных ИМП или использоваться вместе с ними в острых случаях. Благодаря накопленным данным выделены действующие вещества клюквы и дока-

зано их положительное действие на патогенез ИМП, а также определена ее оптимальная доза. Описаны возможности использования клюквы при другой патологии. Разработка новых форм препаратов клюквы (в виде капсул с помощью экстрагирования плодов) позволила повысить их общую эффективность и предотвратить побочные явления. Требуется дальнейшие хорошо спланированные исследования эффективности использования современных форм и доз клюквы при ИМП.

Ключевые слова: клюква; инфекции мочевыводящих путей; антибиотикорезистентность



Покращення лікування дистального канальцевого ниркового ацидозу: керівництво від ERKNet/ESPN

Improving treatment of distal tubular renal acidosis: guidance from ERKNet/ESPN

Нирковий тубулярний ацидоз дистального типу (дНТА, або НТА 1-го типу) — рідкісне генетичне захворювання, що характеризується порушенням здатності дистального канальця виділяти кислоти (іони водню). Практичні рекомендації від ERKNet/ESPN мають на меті підвищити обізнаність і надати керівні вказівки щодо вдосконалення лікування та встановити початковий стандарт найкращих практик, за яким лікування може бути перевірене.

Наявні дані настійно свідчать про те, що лужні добавки можуть призупинити або повернути до норми майже всі ускладнення дНТА, включаючи захворювання кісток, низькорослість, сечокам'яну хворобу та гіпокаліємію, але адекватного метаболічного контролю вдається досягнути лише в половини пацієнтів [1]. Автори, частина робочої групи з питань тубулопатій у Європейській довідковій мережі рідкісних захворювань нирок (ERKnet) та спадкових захворювань нирок Європейського товариства дитячої нефрології (ESPN), надають консенсусні вказівки щодо ведення пацієнтів із дНТА [2].

Діагноз

— Пацієнт із симптомами, що свідчать про дНТА, повинен пройти всебічне клінічне, біохімічне та рентгенологічне дослідження для встановлення основного діагнозу.

— Генетичне тестування слід пропонувати всім пацієнтам із клінічною підозрою на первинний дНТА.

— Негативний генетичний тест повинен викликати ретельний аналіз клінічних особливостей для підтвердження правильного клінічного діагнозу, а також аналіз відповідних генів для диференціальної діагностики.

— Рутинна оцінка мінералізації кісток не рекомендується дітям із дНТА. DEXA кожні 2–3 роки може бути корисним для дорослих із метою оцінки ризику переломів та адекватності лікування.

— Слід виявляти кислоту рН сечі у пацієнтів із нефрокальцинозом/нефролітіазом та погранично низьким рівнем бікарбонату в плазмі.

— У кожного пацієнта із первинним синдромом Шегрена та сечокам'яною хворобою або гіпокаліємією слід виключати наявність дНТА.

Distal renal tubular acidosis (dRTA) is a rare genetic disease characterized by impaired ability of the distal tubule to excrete acid. Practice Points from ERKNet/ESPN aim to raise awareness and provide management guidance to improve treatment and establish an initial best practice standard against which treatment can be audited.

Available data strongly suggest that alkali supplementation can halt or revert almost all complications of dRTA, including bone disease, growth failure, urolithiasis and hypokalemia, but adequate metabolic control is present in only about half of patients [1]. The authors, part of the working groups on tubulopathies in the European Rare Kidney Disease Reference network (ERKnet) and inherited kidney diseases of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), provide consensus guidance for the management of patients with dRTA [2].

Diagnosis

— A patient with symptoms suggestive of dRTA should undergo comprehensive clinical, biochemical and radiological investigation to ascertain the underlying diagnosis.

— Genetic testing should be offered all patients with a clinical suspicion of primary dRTA.

— A negative genetic test should prompt a careful review of clinical features to confirm the correct clinical diagnosis, as well as analysis of the relevant genes for differential diagnosis.

— Routine assessment of bone mineralization is not recommended in children with dRTA. DEXA every 2–3 years may be helpful in adults to assess fracture risk and treatment adequacy.

— Urinary acidification should be assessed in patients with nephrocalcinosis/lithiasis and borderline low plasma bicarbonate levels.

— Any patient with primary Sjogren's syndrome and urolithiasis or hypokalemia should be assessed for dRTA.

Лікування та спостереження

- Для лікування дНТА рекомендуються лужні добавки.
- Слід підтримувати в межах відповідної віку норми бікарбонат плазми, хлор, калій та кальцій сечі.
- Додаткові добавки калію слід застосовувати при стійкій гіпокаліємії, але добре контрольованому ацидозі.
- Гормон росту не рекомендується застосовувати дітям, якщо не спостерігається стійкої затримки росту, незважаючи на адекватний метаболічний контроль.
- Пацієнтів слід інформувати про вплив харчового раціону на кислотне навантаження та лужні добавки.
- Тіазиди не рекомендуються при звичайному лікуванні дНТА.
- дНТА слід регулярно контролювати клінічно та біохімічно.
- Усім пацієнтам слід проводити УЗД нирок і сечових шляхів під час діагностики та через регулярні проміжки часу при спостереженні.
- Центр спеціалізованої медичної допомоги, який має досвід діагностики та лікування дНТА, повинен брати участь у догляді за пацієнтами із дНТА.
- Для рецесивного дНТА, пов'язаного з ATP6V1B1, ATP6V0A4 або FOX11, рекомендується проводити ранній та відповідний до віку скринінг слуху. Усі пацієнти групи ризику повинні пройти принаймні одну діагностичну аудіологічну оцінку до 24–30-місячного віку.

Список літератури

1. Lopez-Garcia S.C. et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019. 34(6). 981-991. doi: 10.1093/ndt/gfy409
2. Trepiccione F. et al. Distal Renal Tubular Acidosis: ERKNet/ESPN Clinical Practice Points. *Nephrol Dial Transplant* gfab171. Published 29 April 2021. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab171>. <https://academic.oup.com/ndt/advance-article-abstract/doi/10.1093/ndt/gfab171/6259151?redirectedFrom=fulltext> ■

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

C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül

Guidelines Associates: L.A. 't Hoen, J. Quaedackers, N. Bhatt

Інфекції сечовивідних шляхів у дітей (вибрані глави з Pediatric urology, EAU, 2021)

3.9. Інфекції сечовивідних шляхів у дітей

3.9.2. Система класифікації

Існує п'ять широко використовуваних ознак для класифікації: згідно з локалізацією, ступенем тяжкості, епізодом, симптомами й ускладнюючими факторами. Для лікування гострих інфекцій найважливішими є локалізація та ступінь тяжкості.

3.9.5. Короткий зміст доказів та рекомендацій щодо лікування інфекцій сечовивідних шляхів у дітей

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) є найпоширенішою бактеріальною інфекцією у дітей віком до 2 років. Захворюваність варіює залежно від віку та статі	1b
Класифікація проводиться відповідно до локалізації, епізоду, тяжкості, симптомів і ускладнюючих факторів. Для лікування гострої інфекції найважливішими є локалізація та ступінь тяжкості	2b
Кількість колонієутворюючих одиниць у посіві сечі може змінюватися, однак будь-яка кількість колоній в одному зразку свідчить про високу підозру на ІСШ	2b
Через збільшення кількості резистентності вибір антибіотиків повинен враховувати місцеву структуру резистентності, попередні посіви сечі (за наявності) та клінічні параметри	2a
Профілактичні заходи проти повторних ІСШ включають хіміопрофілактику (пероральну й інтравезикальну), вживання журавлини, прийом пробіотиків і вітамінів А та Е	2a
Аналіз сечі за допомогою тест-смужки дає швидкі результати, але застосовувати його слід з обережністю. Мікроскопічне дослідження є стандартним методом оцінки піурії після центрифугування	2a
Під час гострої ІСШ DMSA та MPT можуть підтвердити піелонефрит або пошкодження паренхіми	2a

Рекомендації	LE	Сила рекомендацій
Зберіть анамнез, оцініть клінічні ознаки й симптоми та проведіть фізичний огляд для діагностики дітей, у яких підозрюються інфекції сечовивідних шляхів	3	Сильна
Виключіть дисфункцію сечового міхура та кишечника у будь-якої дитини з фебрильною та/або рецидивуючою ІСШ	3	Сильна
Для обстеження на ІСШ можна використовувати звичайну сечу при сечовипусканні. Для посівів сечі можна використовувати катетеризацію сечового міхура та надлобкову пункцію сечового міхура з катетеризацією для збору сечі	2a	Сильна
Не використовуйте поліетиленові пакети для забору сечі в дітей, які не привчені до туалету, оскільки існує великий ризик хибнопозитивних результатів	2a	Сильна
Середня порція сечі є прийнятною методикою для дітей, які можуть її зібрати	2a	Сильна
Вибір між пероральною та парентеральною терапією повинен ґрунтуватися на віці пацієнта, наявності клінічної підозри на уросепсис, тяжкості захворювання, відмові від рідини, їжі та/або пероральних ліків, блюванні, діареї, недотриманні призначень та відбуватись у разі ускладненого піелонефриту	2a	Сильна

Закінчення табл.

Лікуйте фебрильні ІСШ 4–7-денними курсами пероральної або парентеральної терапії	1b	Сильна
Лікуйте ускладнені фебрильні ІСШ антибіотиками широкого спектра дії	1b	Сильна
Запропонуйте довгострокову антибактеріальну профілактику у разі високої сприйнятливості до ІСШ, ризику набутого ураження нирок і симптомів нижніх сечовивідних шляхів	1b	Сильна
У деяких випадках дієтичні добавки розглядаються як альтернатива або додатковий засіб профілактики	2a	Сильна
У немовлят із фебрильною ІСШ використовують УЗД нирок і сечового міхура для виключення обструкції верхніх та нижніх сечових шляхів протягом перших 24 годин	2a	Сильна
У новонароджених виключайте міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР) після першого епізоду фебрильної ІСШ з не- <i>E.coli</i> інфекцією. У дітей віком старше одного року з інфекцією <i>E.coli</i> слід виключити МСР після другого фебрильного епізоду ІСШ	2a	Сильна

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



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.2.2021.234328>

G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner

Guidelines Associates: W. Devlies, J. Horváth, G. Mantica, T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Milan, Italy, 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.

Інфекції сечових шляхів у дорослих (вибрані глави з Urological Infections 2021)

Класифікація інфекцій сечових шляхів (ІСШ)	
Ускладнені ІСШ	Гостра, спорадична або рецидивуюча нижня (неускладнений цистит) та/або верхня (неускладнений пієлонефрит) ІСШ у невагітних жінок без відомих анатомічних і функціональних відхилень у сечовивідних шляхах або супутніх захворювань
Складні ІСШ	Всі ІСШ, що не визначені як нескладні. Значення у більш вузькому розумінні — ІСШ у пацієнтів з підвищеною ймовірністю ускладненого перебігу, тобто у всіх чоловіків, вагітних жінок, пацієнтів з відповідними анатомічними або функціональними аномаліями сечовивідних шляхів, постійними сечовими катетерами, захворюваннями нирок та/або іншими супутніми чи імунокомпрометуючими захворюваннями, наприклад діабетом
Періодичні ІСШ	Рецидиви неускладнених та/або ускладнених ІСШ з частотою щонайменше три ІСШ/рік або дві ІСШ за останні шість місяців
ІСШ, пов'язані з катетером	Катетер-асоційована інфекція сечовивідних шляхів (КА-ІСШ) належить до ІСШ, що виникають у людини, сечові шляхи якої в даний час катетеризовані або якій протягом останніх 48 годин був установлений катетер
Уросепсис	Уросепсис визначається як дисфункція органів, що загрожує життю, спричинена порушенням регульованої реакції господаря на інфекцію, яка походить із сечовивідних шляхів та/або чоловічих статевих органів

3.3.8. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо управління асимптоматичною бактеріурією

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Лікування асимптоматичної бактеріурії (АБУ) не є корисним при таких станах: — жінки без факторів ризику; — пацієнти з добре регульованим цукровим діабетом; — жінки після менопаузи; — пацієнти похилого віку, які перебувають у стаціонарі; — пацієнти з дисфункціональними та/або реконструйованими нижніми сечовивідними шляхами; — пацієнти з трансплантованою ниркою; — пацієнти до операцій з ендопротезування	3b 1b 1a 1a 2b 1a 1b
Лікування безсимптомної бактеріурії є шкідливим у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів	1b
Лікування безсимптомної бактеріурії є корисним до урологічних процедур, що порушують цілісність слизової оболонки	1a
Лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних було визнано корисним шляхом метааналізу наявних доказів, проте більшість досліджень є застарілими. Недавнє дослідження повідомило про зниження рівня пієлонефриту в жінок з низьким ризиком	1a

Рекомендації	Сила рекомендацій
Не слід проводити скринінг і лікування безсимптомної бактеріурії при таких станах: — жінки без факторів ризику; — пацієнти з добре регульованим цукровим діабетом; — жінки після менопаузи;	

Закінчення табл.

— пацієнти похилого віку, які перебувають у стаціонарі; — пацієнти з дисфункціональними та/або реконструйованими нижніми сечовивідними шляхами; — пацієнти з нирковою трансплантацією; — пацієнти до операцій з ендопротезування; — пацієнти з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів	Сильна
Скринінг і лікування безсимптомної бактеріурії перед урологічними процедурами, що порушують цілісність слизової оболонки	Сильна
Скринінг і лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних зі стандартним коротким курсом лікування	Слабка

3.4.3.4. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо діагностичної оцінки неускладненого циститу

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Точний діагноз неускладненого циститу може базуватися на точному анамнезі симптомів нижніх сечовивідних шляхів та відсутності вагінальних виділень або подразнень	2b

Рекомендації	Сила рекомендацій
Діагностуйте неускладнений цистит у жінок, які не мають інших факторів ризику розвитку ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, на основі: — точної історії симптомів нижніх сечовивідних шляхів (дизурія, частота та терміновість); — відсутності вагінальних виділень	Сильна
Для діагностики гострого неускладненого циститу використовуйте тест-смужки	Слабка
Посіви сечі слід робити в таких ситуаціях: — підозра на гострий пієлонефрит; — симптоми, які не зникають або не повторюються протягом чотирьох тижнів після завершення лікування; — жінки, які мають атипові симптоми; — вагітна жінка	Сильна

3.4.4.4. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо антимікробної терапії неускладненого циститу

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Клінічний успіх у лікуванні неускладненого циститу значно вірогідніший у жінок, які отримували протимікробні засоби, ніж плацебо	1b
Амінопеніциліни більше не придатні для антимікробної терапії при неускладненому циститі через негативні екологічні ефекти, високий рівень резистентності бактерій, що продукують бета-лактамазу (ESBL)	3

Рекомендації	Сила рекомендацій
Слід призначати фосфоміцину трометамол, півмецилінам або нітрофурантоїн як першу лінію лікування неускладненого циститу в жінок	Сильна
Не використовуйте амінопеніцилін або фторхінолони для лікування неускладненого циститу	Сильна

Таблиця 1. Рекомендовані схеми антимікробної терапії при неускладненому циститі

Протимікробна терапія	Добова доза	Тривалість терапії	Коментарі
1	2	3	4
Жінки з першим епізодом			
Фосфоміцину трометамол	3 г одноразово	1 день	Рекомендується лише жінкам з неускладненим циститом
Макрокристали нітрофурантоїну	50–100 мг чотири рази на день	5 днів	
Нітрофурантоїн моногідрат/макрокристали	100 мг двічі на день	5 днів	

1	2	3	4
Нітрофурантоїн макрокристал пролонгованого вивільнення	100 мг двічі на день	5 днів	
Півмецилінам	400 мг на добу	3–5 днів	
Альтернативи			
Цефалоспорини (наприклад, цефадроксил)	500 мг двічі на добу	3 дні	Або порівнянний
Якщо локальна картина резистентності до кишкової палички < 20 %			
Триметоприм	200 мг два рази	5 днів	Не в першому триместрі вагітності
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг два рази	3 дні	Не в останньому триместрі вагітності
Лікування в чоловіків			
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг два рази	7 днів	Фторхінолони, призначені лише для чоловіків, можуть також призначатися відповідно до місцевого тесту на чутливість

3.5.4. Короткий зміст доказів і рекомендацій для діагностичної оцінки та лікування рецидивуючих ІСШ

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Широка рутинна обробка, включаючи цистоскопію, візуалізацію тощо, має низький результат для діагностики рецидивуючих ІСШ	3
Дослідження, що вивчали поведінкові фактори ризику у розвитку рецидивуючих ІСШ, постійно документували відсутність асоціації з рецидивуючими ІСШ	3
Вагінальна замісна терапія естрогеном продемонструвала тенденцію до запобігання рецидивуючим ІСШ у жінок після менопаузи	1b
Показано, що ОМ-89 є більш ефективним, ніж плацебо, для імунопрофілактики в пацієнтів жіночої статі з рецидивуючими ІСШ у кількох рандомізованих дослідженнях з хорошим профілем безпеки	1a
Показано, що як безперервна антимікробна профілактика з низькими дозами, так і посткоїтальна антимікробна профілактика знижують швидкість рецидивуючих ІСШ	1b
Проспективне когортне дослідження показало, що періодична терапія самозапуску є ефективною, безпечною та економічною в жінок з рецидивуючими ІСШ	2b

Рекомендації	Сила рекомендацій
Діагностуйте повторну ІСШ за допомогою посіву сечі	Сильна
Не виконуйте великих планових втручань (наприклад, цистоскопію, повне УЗД черевної порожнини) у жінок молодше 40 років з повторною ІСШ та відсутністю факторів ризику	Слабка
Необхідно консультувати пацієнтів щодо поведінкових модифікацій, які можуть зменшити ризик повторних ІСШ	Слабка
Використовуйте вагінальний замінник естрогену в жінок після менопаузи, щоб запобігти повторним ІСШ	Слабка
Використовуйте імуноактивну профілактику для зменшення повторних ІСШ у всіх вікових групах	Сильна
Використовуйте безперервну або посткоїтальну антимікробну профілактику для запобігання повторним ІСШ, коли немікробні втручання не дають результату. Проконсультуйте пацієнтів щодо можливих побічних ефектів	Сильна
Для пацієнтів, які добре виконують призначення, слід розглянути можливість короткострокової антимікробної терапії	Сильна

3.6.2. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо діагностичної оцінки неускладненого пієлонефриту

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Посів сечі та тестування на чутливість до антимікробних препаратів слід проводити у всіх випадках пієлонефриту на додаток до аналізу сечі	4
Проспективне обсерваційне когортне дослідження показало, що радіологічне зображення можна вибірково застосовувати в дорослих із фебрильними ІСШ без втрати клінічно значимої інформації, використовуючи просте правило клінічного прогнозування	2b
Додаткові візуалізаційні дослідження, такі як посилена спіральна комп'ютерна томографія, слід проводити, якщо в пацієнта гіпертермія залишається після 72 годин лікування, або в пацієнтів із підозрою на ускладнення, наприклад сепсис	4

Рекомендації	Сила рекомендацій
Виконайте аналіз сечі (наприклад, за допомогою тест-смужки), включаючи оцінку лейкоцитів і нітритів, для рутинної діагностики	Сильна
Слід провести посів сечі та тестування на чутливість до антимікробних препаратів у пацієнтів з пієлонефритом	Сильна
Виконайте візуалізацію сечовивідних шляхів, щоб виключити термінові урологічні розлади	Сильна

3.6.3.2.1. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо лікування неускладненого пієлонефриту

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Фторхінолони та цефалоспорини — єдині мікробні агенти, які можна рекомендувати для перорального емпіричного лікування неускладненого пієлонефриту	1b
Внутрішньовенні антимікробні схеми лікування неускладненого пієлонефриту можуть включати фторхінолон, аміноглікозид (з ампіциліном або без нього) або цефалоспорин чи пеніцилін широкого спектра дії	1b
Карбапенеми слід розглядати лише в пацієнтів із результатами раннього посіву, що свідчать про наявність мікроорганізмів, стійких до лікування	4
Відповідний антимікробний засіб слід вибирати з огляду на місцеві схеми резистентності та оптимізувати його на основі результатів чутливості до ліків	3

Рекомендації	Сила рекомендацій
Лікуйте пацієнтів з неускладненим пієлонефритом, які не потребують госпіталізації, коротким курсом фторхінолонів як терапією першої лінії	Сильна
Лікуйте пацієнтів з неускладненим пієлонефритом, які потребують госпіталізації, з внутрішньовенним введенням антибіотика	Сильна
Переключіть пацієнтів, які спочатку отримували парентеральну терапію та мають клінічне покращення і можуть переносити пероральні рідини, на пероральну антимікробну терапію	Сильна
Не використовуйте нітрофурантоїн, пероральний фосфоміцин і півмецилінам для лікування неускладненого пієлонефриту	Сильна

Таблиця 2. Рекомендовані схеми емпіричної пероральної антимікробної терапії при неускладненому пієлонефриті

Протимікробна терапія	Добова доза	Тривалість терапії	Коментарі
Ципрофлоксацин	500–750 мг два рази	7 днів	Стійкість до фторхінолону повинна становити менше 10 %
Левовфлоксацин	750 мг на добу	5 днів	
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг два рази	14 днів	Якщо такі засоби застосовуються емпірично, слід ввести початкову внутрішньовенну дозу парентерального антимікробного засобу тривалої дії (наприклад, цефтріаксон)
Цефподоксим	200 мг два рази	10 днів	
Цефтибутен	400 мг на добу	10 днів	

Таблиця 3. Запропоновані схеми емпіричної парентеральної антимікробної терапії при неускладненому пієлонефриті

Протимікробні засоби	Добова доза	Коментарі
Лікування першої лінії		
Ципрофлоксацин	400 мг два рази	
Левовфлоксацин	750 мг на добу	
Цефотаксим	2 г на день	Не вивчався як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті
Цефтріаксон	1–2 г на добу	Досліджена менша доза, але рекомендована більш висока
Лікування другої лінії		
Цефепім	1–2 г двічі на добу	Досліджена менша доза, але рекомендована більш висока
Піперацилін/тазобактам	2,5–4,5 г на день	
Гентаміцин	5 мг/кг на добу	Не вивчався як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті
Амікацин	15 мг/кг на добу	
Альтернативи останнього ряду		
Імпінем/циластатин	0,5 г на день	Розглядати лише в пацієнтів з результатами раннього посіву, що вказують на наявність мікроорганізмів, стійких до декількох препаратів
Меропенем	1 г на день	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г на день	
Цефтазидим/авібактам	2,5 г на день	
Цефідерокол	2 г на день	
Меропенем/ваборбактам	2 г на день	
Плазоміцин	15 мг/кг одноразово	

Таблиця 4. Загальні фактори, пов'язані зі складними ІСШ [173–176]

Непрохідність на будь-якій ділянці сечовивідних шляхів	ІСШ у чоловіків
Стороннє тіло	Вагітність
Неповне спорожнення	Цукровий діабет
Міхурово-сечовідний рефлюкс	Імуносупресія
Недавній випадок інструментального втручання	Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги
Ізольовані організми, що продукують ESBL	Ізольовані мультирезистентні організми

3.7.5. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо лікування ускладнених ІСШ

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Пацієнти з ІСШ із системними симптомами, які вимагають госпіталізації, повинні спочатку лікуватися за допомогою внутрішньовенного антимікробного режиму, обраного на основі місцевих даних резистентності та попередніх результатів посівів сечі від пацієнта, якщо такі є. Схема повинна бути адаптована на основі результату сприйнятливості	1b
Якщо вважається, що поширеність резистентності до фторхінолону становить < 10 %, а пацієнт має протипоказання до цефалоспоринів третього покоління або до аміноглікозиду, ципрофлоксацин може бути призначений як емпіричне лікування в жінок з ускладненим пієлонефритом	2
У разі підвищеної чутливості до пеніциліну все ще можна призначити цефалоспорини, якщо раніше пацієнт не мав системної анафілаксії	2
У пацієнтів із ускладненою ІСШ з системними симптомами емпіричне лікування повинно включати ESBL, якщо існує підвищена ймовірність зараження ESBL на основі поширеності у громаді раніше зібраних культур і попереднього впливу на пацієнта антимікробного препарату	2
Внутрішньовенне введення 750 мг левофлоксацину один раз на день протягом п'яти днів не поступається режиму 7–14-денного лікування левофлоксацином 500 мг один раз на день, починаючи внутрішньовенно та переходячи на пероральний режим (на основі пом'якшення клінічних симптомів)	2

Рекомендації	Сила рекомендацій
Використовуйте комбінацію: — амоксицилін плюс аміноглікозид; — цефалоспорин другого покоління плюс аміноглікозид; — цефалоспорин третього покоління внутрішньовенно як емпіричне лікування ускладнених ІСШ із системними симптомами	Сильна
Використовуйте лише ципрофлоксацин за умови, що місцева резистентність становить < 10 %, якщо: — все лікування проводиться перорально; — пацієнти не потребують госпіталізації; — пацієнт має анафілаксію щодо бета-лактамних протимікробних препаратів	Сильна
Не використовуйте ципрофлоксацин та інші фторхінолони для емпіричного лікування ускладнених ІСШ у пацієнтів з урологічних відділень або якщо пацієнти застосовували фторхінолони протягом останніх шести місяців	Сильна
Усунення будь-яких урологічних порушень та/або основних ускладнюючих факторів	Сильна

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



Оновлення керівництв KDIGO з гломерулярних захворювань (за матеріалами «The updated KDIGO Practice Guideline on Glomerular Diseases», 13 травня 2021 р., ERA-EDTA e-seminars)

На думку робочої групи KDIGO, на сьогодні майже всі рекомендації KDIGO 2012 року потребують оновлення.

Незмінною залишається система градації (табл. 1, 2).

Нова риса майбутніх рекомендацій — практичний пункт (Practice Point). Рубрика не є рекомендацією, її покликання — поліпшення норм якості надання медичної допомоги, що базується на здоровому глузді та досвіді експертів. Так, наприклад, оцінка ниркових біоптатів повинна мати певну стандартизацію, що не завжди дотримується.

Практичний пункт 1.1.1. Біопсія нирки є золотим стандартом діагностики гломерулярних захворювань. Разом із тим, за деяких обставин, лікування може бути призначене без підтвердження діагнозу біопсією.

Практичний пункт 1.1.2. Оцінка тканини нирки повинна слідувати за стандартизацією адекватності біопсії.

Практичний пункт 1.1.3. Повторна біопсія нирки повинна бути проведена, якщо отримана інформація може потенційно змінити план лікування.

Нові рекомендації мають на меті переглянути рекомендації з ведення найбільш поширених у Європі гломерулярних уражень (рис. 1).

Таблиця 1

Рівень рекомендації	Причетність		
	Пацієнт	Клініцист	Політика
Рівень 1. Ми рекомендуємо	Більшість людей у вашій ситуації хотіли б обрати зазначений шлях, і лише мала частина — ні	Більшість пацієнтів повинні отримати зазначену рекомендацію	Рекомендація може бути розглянута як пропозиція до переліку необхідних/запобіжних заходів
Рівень 2. Ми пропонуємо	Більшість людей у вашій ситуації хотіли б обрати зазначений шлях, але багато хто — ні	Різний вибір для різних пацієнтів. Кожен пацієнт потребує допомоги у виборі стратегії згідно з цінностями та уподобаннями	Рекомендація, імовірно, потребує обговорення й визначення до використання

Таблиця 2

Рівень рекомендації	Рівень доказовості	Значення
A	Високий	Ми впевнені, що істинний ефект рекомендації близький до очікуваного
B	Помірний	Істинний ефект рекомендації, імовірно, близький до очікуваного, але є можливість відмінностей
C	Низький	Істинний ефект рекомендації може мати суттєві відмінності від очікуваного
D	Дуже низький	Очікуваний ефект дуже непевний і часто відмінний від істинного

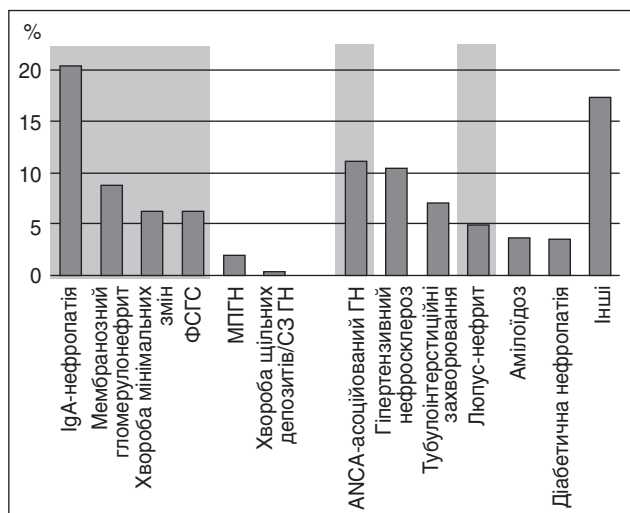


Рисунок 1. Найбільш поширені гломерулонефрити в Європі (Floege & Amann. Lancet. 2016)

Зміни торкнулися ведення пацієнтів з **IgA-нефропатією (IgAN)**. Запропоновано безкоштовний інструмент-предиктор QxMD, що дозволяє оцінити ризик для пацієнта. Важливо зазначити, що використання інструменту можливе лише за умови виконання ниркової біопсії, оскільки до компонентів оцінки входить гістологічна градація IgA-нефропатії (MEST-score) **на момент прогнозу** [1].

2.2. Прогностичний практичний пункт 2.2.1. Пропозиції для прогнозування наслідків первинної IgA-нефропатії:

— Клінічні та гістологічні дані, отримані на час біопсії, можуть бути використані для оцінки ризику пацієнтів, із застосуванням міжнародного IgAN-предикторного інструменту, доступного на QxMD.

— Міжнародний IgAN-предикторний інструмент не може бути використаний для визначення ймовірного ефекту певного терапевтичного режиму.

— Не існує перевірених (валідних) **прогностичних** біомаркерів сироватки/сечі для IgAN (крім рШКФ та протеїнурії).

Практичний пункт 2.3.1. Пропозиції щодо лікування пацієнтів з IgAN:

— У першу чергу важливо оптимізувати підтримуючу терапію.

— Оцініть кардіоваскулярні ризики та розпочніть необхідні втручання за необхідності.

— Давайте поради щодо способу життя, у тому числі щодо обмеження вживання солі, припинення паління, контролю ваги та фізичних вправ.

Рекомендації рівня 1 (використовуйте всі):

- контролюйте артеріальний тиск;
- ІАПФ/БРА (титрувати, можливо комбінувати);
- уникайте дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів;
- контролюйте вживання білка.

Рекомендації рівня 2 (використовуйте в найбільшій можливій кількості):

- обмежити вживання солі, рідини та діуретиків;

— використовуйте недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів;

— контролюйте всі компоненти метаболічного синдрому;

— використовуйте антагоністи альдостерону, бета-блокатори;

— припиніть палити;

— низька доказовість: терапія NaHCO₃ (гідрокарбонат натрію) незалежно від метаболічного ацидозу.

Рекомендація 2.3.2. Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з рівнем протеїнурії > 0,5 г/добу були ліковані ІАПФ або БРА незалежно від наявності гіпертензії (1В).

Рекомендація 2.3.3. Ми пропонуємо, щоб для пацієнтів, які залишаються у зоні високого ризику прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію, був розглянутий шестимісячний курс терапії кортикостероїдами.

Ризик терапевтичної токсичності повинен бути обговорений із пацієнтами, особливо якщо їх рШКФ нижче від 50 мл/хв/1,73 м² (2В).

Використовуйте кортикостероїди з великою обережністю або уникайте взагалі:

- при рШКФ нижче від 30 мл/хв/1,73 м²;
- діабеті;
- надмірній масі тіла (ІМТ > 30 кг/м²);
- латентній інфекції (наприклад, гепатит, туберкульоз);
- наявності вторинного захворювання (наприклад, цироз);
- наявності активної пептичної виразки;
- наявності неконтрольованого психічного захворювання.

Був також наданий коментар із продовження дослідження IgAN STOP IgAN trial (Rauen T., Floege J. *Kidney Int.* 2020).

Оригінальне рандомізоване дослідження тривало три роки, порівнювали дві когорти пацієнтів (n = 162). Одна група пацієнтів (n = 80) отримувала лише підтримуючу терапію, а інша (n = 82) — підтримуючу та імуносупресивну терапію. За три роки обидві групи пацієнтів мали рівнозначну втрату ниркової функції та рШКФ [2].

Дослідження було піддано критиці через тривалість, що вважалася недостатньою для оцінки віддалених ефектів терапії, тому дослідження було вирішено продовжити.

За середній період 7,4 року вдалось віднайти та проаналізувати 92 % пацієнтів з оригінальної когорти. Результати довготривалих наслідків були невтішними для обох груп: 70 % пацієнтів мали «небажаний ефект» (смерть, термінальна ХХН, втрата рШКФ > 40 %). Усі пацієнти були з групи високого ризику; пропонується до дискусії пошук кращої та більш надійної терапії [3].

Наступний огляд змін торкнувся мембранозної нефропатії (МН).

Мембранозна нефропатія

Практичний пункт 3.2.1. У пацієнтів із МН використовуйте клінічні та лабораторні критерії для оцінки ризику прогресивної втрати ниркової функції (табл. 3).

Рекомендація 3.3.1. У пацієнтів із МН та щонайменше одним фактором ризику прогресування захворювання ми рекомендуємо використовувати ритуксимаб, або циклофосфамід та стероїди протягом 6 місяців, або терапію на базі такролімусу протягом щонайменше 6 місяців, із вибором лікування залежно від оцінки ризиків (1B) (рис. 2).

Наголошується, що для пацієнтів із МН із групи *високого ризику* лише *циклофосфамід* має доказову базу з уповільнення втрати функції нирки та запобігання діалізу.

Щодо *ритуксимабу* при МН, рекомендована доза на сьогодні становить 2 г за схемою: 1 г у перший день та 1 г на 14-й день. Не рекомендовано зменшувати дозу, як при нефротичному синдромі, тому що багато препарату втрачається із сечею [4].

Дослідження MENTOR порівнювало ефект ритуксимабу та циклоспорину А у двох групах пацієнтів. Часткова або повна ремісія досягалась протягом одного року однаково успішно з використанням того чи іншого препарату. Однак підтримання ремісії протягом двох років було набагато більш успішним у групі ритуксимабу [4] (рис. 3).

Практичний пункт 3.3.3. У пацієнтів із МН динаміка визначення рівнів антитіл до PLA2R на третьому та шостому місяцях після початку терапії може бути корисною для оцінки відповіді на лікування та може бути використана для корекції терапії (рис. 4).

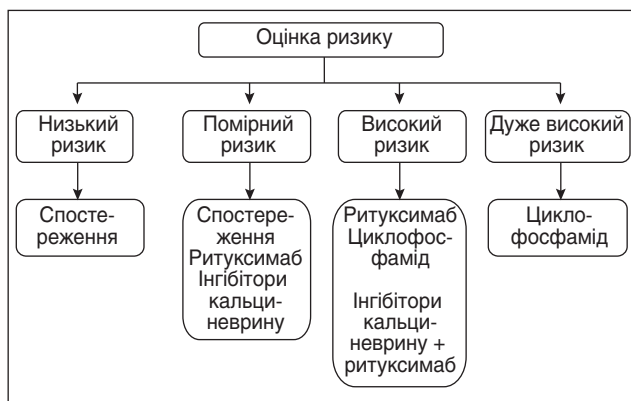


Рисунок 2

Хвороба мінімальних змін (ХМЗ)

Рекомендація 5.3.1. Ми рекомендуємо пероральні кортикостероїди у високій дозі для початкового лікування ХМЗ (1C).

Рекомендація 5.3.1.1. Ми пропонуємо циклофосфамід, ритуксимаб, інгібітори кальциневрину або аналоги мікофенолової кислоти для лікування часто рецидивуючої/стероїдозалежної ХМЗ на противагу самому преднізолону або відсутності лікування (1C) (рис. 5).

Зазначається, що преднізолон і такролімус були однаково ефективні при досягненні ремісії ХМЗ за 8 тижнів, але захворювання часто та швидко рецидивує після припинення терапії [5].

Фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС)

Рекомендація 6.2.2.1. Ми рекомендуємо використання високих доз кортикостероїдів як препаратів першої лінії імуносупресії (1D) (рис. 6).

АНСА-васкуліт (ААВ)

Рекомендація 9.3.1. Ми рекомендуємо кортикостероїди в комбінації з циклофосфамідом або ритуксимабом як початкове лікування вперше виявленого ААВ (1B).

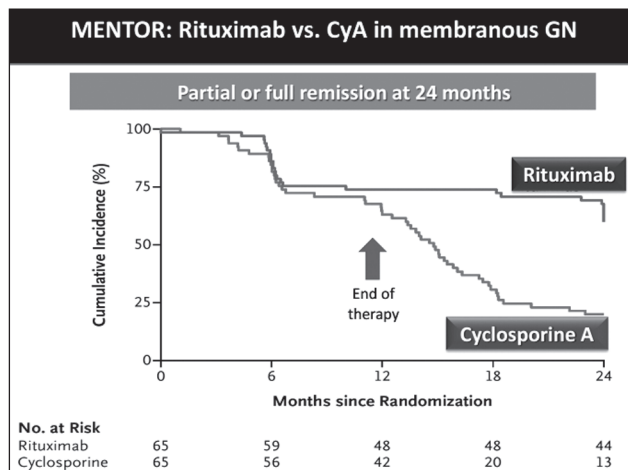


Рисунок 3

Таблиця 3

Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
Нормальна рШКФ, протеїнурія < 3,5 г/добу та/або сироватковий альбумін > 30 г/л	Нормальна рШКФ, протеїнурія < 4 г/добу та рШКФ не знижується > 50 % після 6 місяців консервативної терапії іАПФ/БРА. Антитіла до PLA2R < 50 ОД/мл Слабка низькомолекулярна протеїнурія Індекс селективності протеїнурії < 0,15 Серологічні IgG < 250 мг/добу	рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² Протеїнурія > 8 г/добу > 6 місяців Антитіла до PLA2R > 150 ОД/мл Виразена низькомолекулярна протеїнурія Серологічні IgG > 250 мг/добу Індекс селективності протеїнурії > 0,20	Нефротичний синдром, що загрожує життю Швидка втрата функції нирки без інших пояснень Виразена низькомолекулярна протеїнурія у двох зразках сечі, зібраних з інтервалом 6–12 місяців

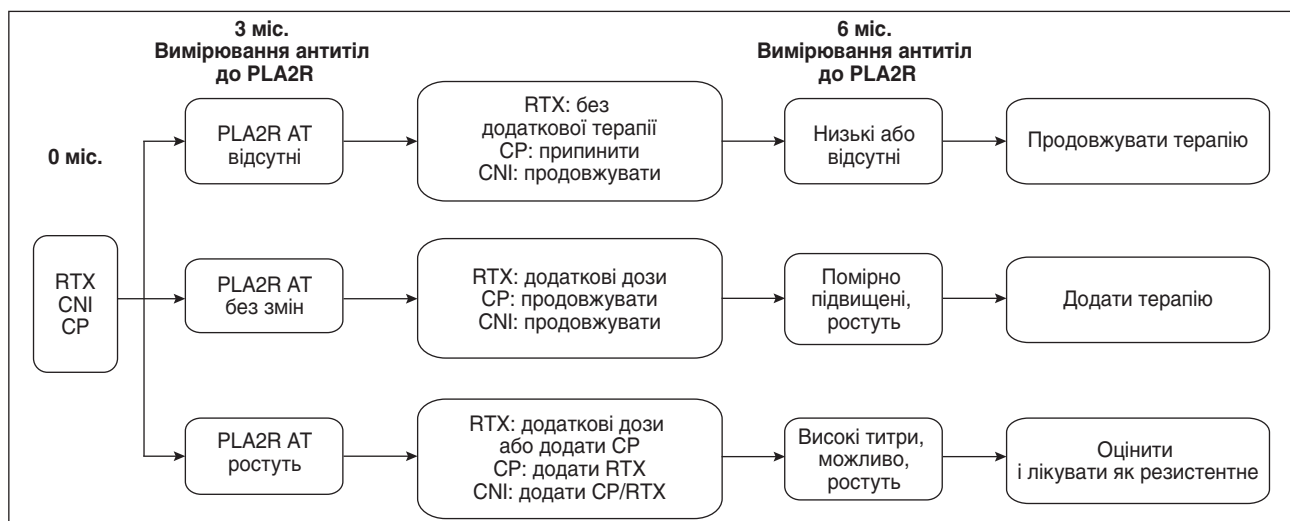


Рисунок 4

Примітки: RTX — ритуксимаб; CNI — інгібітори кальциневрину; CP — циклофосфамід.



Рисунок 5

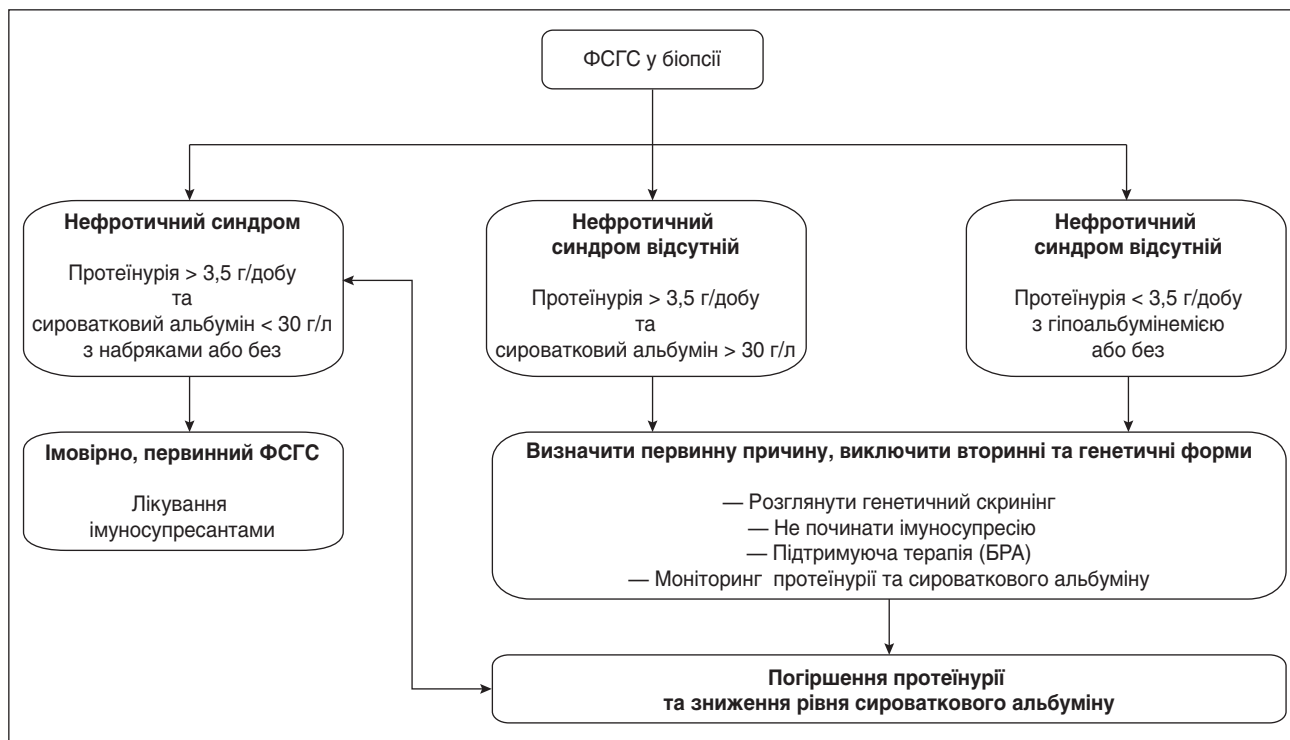


Рисунок 6

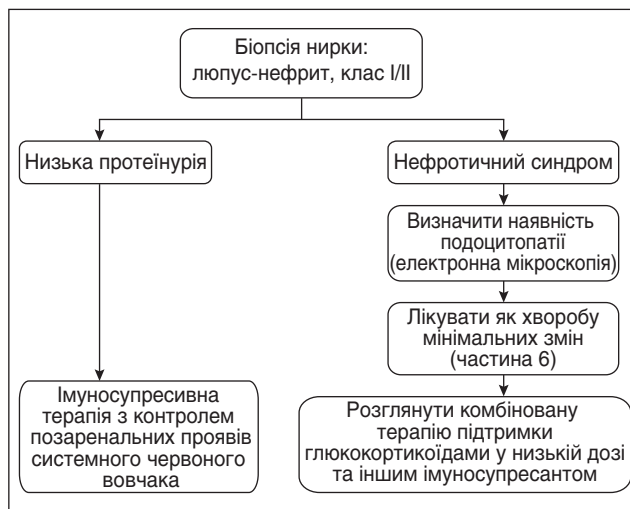


Рисунок 7

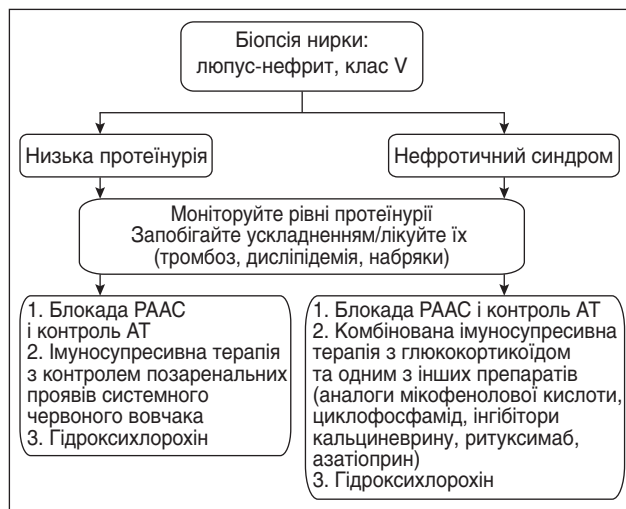


Рисунок 8

Рекомендація 9.3.1.1. Ми рекомендуємо підтримуючу терапію або ритуксимабом, або азатиоприном із низькими дозами глюкокортикоїдів після індукції ремісії (1C).

Плазмаферез не показав ефективності в запобіганні настанню термінальної ХХН або смертності (дослідження Rexas). Призначення кортикостероїдів було однаково ефективним у повному та в 50% обсязі, але ризик інфекційних ускладнень у пацієнтів був на 30% нижчим при терапії більш низькими дозами [6].

Льупус-нефрит (ЛН)

Рекомендація 10.2.1.1. Ми рекомендуємо лікування всіх пацієнтів із ЛН гідроксихлорохіном або еквівалентним протималарійним препаратом, якщо немає протипоказань (1C) (рис. 7).

Рекомендація 10.2.3.1.1. Ми рекомендуємо початкове лікування кортикостероїдами в поєднанні з циклофосфамідом у низькій дозі в/в або аналогами мікофенолової кислоти для пацієнтів з активним ЛН класу III та IV, із мембранозним компонентом (клас V) або без такого (1B).

Рекомендація 10.2.3.2.1. Ми рекомендуємо терапію підтримки аналогами мікофенолової кислоти після закінчення початкової терапії в таких пацієнтів (1B) (рис. 8).

Оновлені рекомендації KDIGO будуть доступні на онлайн-платформі magicapp.org, де безліч сучасних рекомендацій уже наявні в загальному доступі.

Резюме рекомендацій із гломерулярних захворювань буде опубліковане в «Kidney International» у вересні 2021 р.



KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES

Journal:	Kidney International Supplements
Manuscript ID:	KIS-KDIGO-GD-21-0001.R1
Article Type:	KDIGO Glomerular Diseases Guideline
Date Submitted by the Author:	n/a

Список літератури

1. Barbour S.J., Coppo R., Zhang H. et al. International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern. Med.* 2019 Jul 1. 179(7). 942-952. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600. Erratum in: *JAMA Intern. Med.* 2019 Jul 1. 179(7). 1007. PMID: 30980653. PMID: PMC6583088.
2. Rauen et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2015. 373. 2225-2236. DOI: 10.1056/NEJMoa1415463.
3. Rauen et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020. 98. 1044-1052. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.046>

4. Frevenza et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019. 381. 36-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1814427.
5. Medjeral-Thomas N.R. et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020 Feb 7. 15(2). 209-218. doi: 10.2215/CJN.06180519. Epub 2020 Jan 17. Erratum in: *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020 Jul 1. 15(7). 1027. PMID: 31953303. PMID: PMC7015084.
6. Walsh et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 622-631. DOI: 10.1056/NEJMoa1803537. ■

Переклад М.Д. Іванової, НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, науковий редактор перекладу проф. Д. Іванов ■

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.2.2021.234330>

Всесвітній день нирки 2021: «Жити добре з хворобою нирок»

Всесвітній день нирки (World Kidney Day) — щорічна дата, що відзначається в усьому світі кожен другий четвер березня, вона покликана привернути увагу пацієнтів і лікарської спільноти до правил і принципів збереження здоров'я нирок і лікування захворювань нирок. У зверненні Міжнародного комітету Всесвітнього дня нирки зазначено, що діагноз захворювання нирок може стати величезною проблемою як для пацієнта, так і для оточуючих його людей. Діагностика й лікування даної патології, особливо на пізніх стадіях захворювання, серйозно впливають на якість життя. За оцінками ВООЗ, 850 млн осіб у всьому світі страждають від різних захворювань нирок. Хронічна хвороба нирок (ХХН) — наднозологічне поняття, що об'єднує всіх пацієнтів, у яких зберігаються протягом 3 і більше місяців ознаки пошкодження нирок і/або зниження їх функції. ХХН викликає як мінімум 2,4 млн випадків смерті на рік. У даний час ХХН є шостою і найбільш швидко зростаючою причиною смерті. Крім того, ХХН є важливим фактором, що сприяє збільшенню рівня захворюваності й смертності від інших захворювань, особливо хвороб органів серцево-судинної системи.

Медико-соціальна значущість ХХН визначається її високою поширеністю: за різними оцінками, захворювання виявляється в 15 % населення. Поширеність ХХН у світі досить широко різниться. Захворювання виявляється з частотою від 6,8 % у Західній Європі (Іспанія) до 15,9 % у Східній Європі (Польща), у США — у діапазоні від 10 до 17 % у різних етнічних групах, у Японії — більше ніж у 20 % популяції. Число хворих, які отримують лікування діалізом, у всьому світі становить понад 2,5 млн осіб, і це число щорічно збільшується на 7–8 %. Сьогодні в Україні близько пів мільйона осіб

страждають від ХХН і потребують замісної ниркової терапії.

Керівний комітет Всесвітнього дня нирки оголосив 2021 рік «роком доброго життя із захворюванням нирок». Це було зроблене для підвищення рівня освіти й обізнаності про ефективне лікування симптомів і розширення прав і можливостей пацієнтів, з кінцевою метою заохочення до більш активної участі в житті. Хоча ефективні заходи щодо запобігання захворюванню нирок і його прогресуванню важливі, пацієнти із захворюванням, у тому числі ті, які залежать від діалізу й трансплантації, а також їх близькі повинні відчувати підтримку, особливо під час пандемій та інших складних періодів, що забезпечується спільними зусиллями нефрологічних спільнот.

Цьогорічна конференція, присвячена Дню нирки, стала ювілейною, уже 10 років ця подія відзначається в Україні. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2021» відбулася 1–3 квітня, вона проходила у форматі онлайн. Конференція організована Національним університетом охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедрою нефрології і НЗТ НУОЗУ імені П.Л. Шупика, Українською асоціацією нефрологів, Українською асоціацією дитячих нефрологів і нефрологічною клінікою проф. Д. Іванова.

У масштабному заході взяли участь лектори з різних країн світу: Великої Британії, Білорусії, Італії, Росії, Туреччини.

На початку конференції модератор події професор Д.Д. Іванов передав привітання й побажання плідної роботи учасникам заходу від академіка НАМН України, ректора НУОЗ України імені П.Л. Шупика, акаде-

міка НАМН Ю.В. Вороненка. Формат конференції передбачав тематичні лекції й майстер-класи, наведення клінічних випадків.

Конференція почалась із майстер-класу «Цукровий діабет 2-го типу, діабетична хвороба нирок і гіпертензія. Останні дослідження», що був проведений д.м.н. Л.К. Соколовою, керівником відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», д.м.н. Л.А. Міщенко, завідуючою відділом гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» та д.м.н., професором Д.Д. Івановим, зав. кафедри нефрології та НЗТ НУОЗУ імені П.Л. Шупика. Була розглянута епідеміологія ХХН і зазначено, що рання стадія безсимптомної ХХН не діагностована в 70–90 % випадків. 43,5 % пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу мають ХХН, 17% — гіпертензію. Хоча існує безліч факторів ризику ХХН, основною причиною є діабет. ХХН спостерігається при гломерулонефриті (18 %), полікістозі нирок, інфекціях, вовчаку. Останні настанови рекомендують плановий скринінг на ХХН у пацієнтів із серцево-нирково-метаболічними захворюваннями. Регулярне тестування груп високого ризику (у тому числі хворих на цукровий діабет, гіпертензію і серцево-судинні захворювання) може виявити ранню ознаку пошкодження нирок. Первинна профілактика ХХН включає модифікацію способу життя: зменшення споживання солі, зниження ризику інфекції і правильне харчування в осіб з ожирінням і гіпертензією. Важливим є контроль глюкози, ліпідів та артеріального тиску (АТ). National Kidney Foundation був першим, хто запропонував спрощений спосіб стратифікації хворих на ХХН за стадіями, на основі рШКФ. Тому дуже важливо вміти розраховувати цей показник.

Ведення хворих було розглянуте на прикладі пацієнта з артеріальною гіпертензією (АГ), ЦД 2-го типу, ішемічною хворобою серця, стенокардією, ХХН 2-ї стадії (рШКФ-ЕРІ 62 мл/хв/м²), АГ 2-ї стадії. Сучасні рекомендації з ведення таких хворих включають: ендокринологічні рекомендації ADA, кардіологічні рекомендації ESC/EASD і нефрологічні рекомендації KDIGO. Д.м.н. Л.К. Соколова підкреслила, що, за рекомендаціями ADA 2021 року, метою лікування є запобігання ускладненням та оптимізація якості життя. Метформін у терапії таких пацієнтів повинен бути присутнім завжди. Як другий цукрознижуючий препарат Л.К. Соколова запропонувала дапагліфлозин — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), який поряд з ефективним контролем глікемії дає нефропротекторний ефект, знижує систолічний артеріальний тиск (САТ), покращує мікро- і макроциркуляцію. Було розглянуте дослідження дапагліфлозину — DAPA-СКД. Важливо відзначити, що вплив дапагліфлозину на первинну кінцеву точку був практично однаковим незалежно від базових рівнів глікозильованого гемоглобіну (A1c). Інгібітори НЗКТГ-2 покращують результати перебігу серцевої недостатності завдяки зниженню перед- і постнавантаження, по-

кращанню енергетичного метаболізму міокарда й remodelування серця.

Д.м.н. Л.А. Міщенко звернула увагу на стандартизоване вимірювання артеріального тиску. У пацієнтів із ЦД та АГ цільовий рівень САТ становить 130 мм рт.ст. і < 130 мм рт.ст., якщо переноситься, але не < 120 мм рт.ст. У людей похилого віку цільовий рівень САТ становить 130–139 мм рт.ст. Рівень діастолічного артеріального тиску (ДАТ) — < 80 мм рт.ст., але не < 70 мм рт.ст. Фармакотерапевтичне лікування серцевої недостатності (СН) у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) включає: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), бета-блокатори, петльові діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, сакубітрин/валсартан. Результати дослідження DAPA-СКД показали, що лікування інгібітором НЗКТГ-2 дапагліфлозином на додаток до стандартної терапії СН зі зниженою ФВ порівняно тільки зі стандартними препаратами привело до значного зниження ризику не тільки для клінічної складової первинної кінцевої точки, але й для смерті та інших значущих вторинних результатів.

Професор Д.Д. Іванов підкреслив, що, незважаючи на те, що в первинній ланці системи охорони здоров'я ХХН зазвичай безсимптомна, її ізольований варіант — це скоріше виняток, ніж правило, оскільки ця патологія зазвичай супроводжується супутніми захворюваннями, такими як гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання. Ефективне своєчасне виявлення ХХН є важливим для запобігання прогресуванню до термінальної стадії та ускладненням з боку інших систем та органів, а також для збереження якості життя пацієнта. За рекомендаціями KDIGO-2020 з ведення пацієнтів з діабетом і ХХН, слід застосовувати комплексну терапію для зниження ризику прогресування захворювань нирок і ССЗ. Це модифікація способу життя, контроль глікемії за допомогою метформіну та інгібіторів НЗКТГ-2, застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи в пацієнтів з альбумінурією та АГ. Інгібітори НЗКТГ-2 і блокатори ренін-ангіотензинової системи знижують гіперфільтрацію за допомогою взаємодоповнюючих механізмів.

Лекція «САКУТ-синдром і ХХН» була подана д.м.н. С.В. Кушніренко, НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ.

Було зазначено, що однією з найважливіших проблем нефрології є рання діагностика спадкових нефропатій і структурного дизембріогенезу нирок. Ця проблема актуальна в різні вікові періоди, оскільки першим проявом своєчасно не виявлених у дитячому віці вроджених аномалій розвитку органів сечової системи в дорослих нерідко може бути зниження ниркових функцій. Уроджені аномалії нирок і сечових шляхів (САКУТ — congenital anomalies of kidney and urinary tract) являють собою широкий спектр дефектів морфогенезу нирок і/або сечових шляхів і зустрічаються в близько 40–50 % дітей із хронічною хворобою нирок у всьому світі. ХХН посідає важливе місце через значну поширеність у популяції, високу смертність

пацієнтів і значні витрати, пов'язані з необхідністю застосування методів нирково-замісної терапії (НЗТ). Найчастіші причини ХХН — діабетична нефропатія, гломерулонефрит, гіпертонічна нефропатія, гостре пошкодження нирок, тубулоінтерстиціальне захворювання нирок, мультикістозна дегенерація нирок, ішемічна нефропатія.

Найчастішим ускладненням САКУТ-синдрому є інфекції сечових шляхів, які частіше маніфестно перебігають як один епізод, а потім мають рецидивуючий перебіг як інфекції нижніх сечових шляхів і тому потребують призначення уроантисептиків. Серед уроантисептиків в Україні найчастіше використовується ніфуратель (Макмірор). Його переваги полягають: 1) у дуже низькій токсичності і відповідно добрій переносимості; 2) відсутності пригнічувального впливу на нормальну кишкову і вагінальну лактофлору; 3) практично повній на сьогодні відсутності резистентності. Препарат з успіхом застосовують як у разі першого епізоду гострого циститу (тривалість прийому звичайно 5 днів), так і при рецидивуючому циститі (7 днів), а також для профілактики рецидивів циститу та загострень пієлонефриту (посткоїтально або щовечора перед сном упродовж 3–6 місяців).

Були розглянуті рекомендації KDIGO-2021. У рекомендаціях відзначається, що в осіб із високим АТ, ХХН і вираженою альбумінурією (G1-G4, A3) без діабету пропонується розпочинати терапію з інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) — ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) (1B). Пропонується призначати зі старту блокатори РААС (ІАПФ або БРА) особам із високим АТ, ХХН і помірною альбумінурією (G1-G4, A2) без діабету (2C). Особам із високим АТ, ХХН і помірною і вираженою альбумінурією (G1-G4, A2-A3) із діабетом пропонується призначати зі старту ІАПФ або БРА (1B).

Із гіперкаліємією, пов'язаною з прийомом блокаторів РААС, часто можна впоратись уживанням заходів щодо зниження рівня калію в сироватці крові, а не зменшенням дози або припиненням прийому блокаторів РААС. Зміни АТ, вмісту креатиніну та калію слід визначати протягом 2–4 тижнів після початку або збільшення дози блокаторів РААС залежно від початкового рівня ШКФ і калію в сироватці крові.

За час пандемії з'явився новий термін: COVAN — коронавірус-асоційована нефропатія. Застосування противірусної і протизапальної терапії підвищує ризик нефротоксичності. Великі дози вітаміну С викликають ризик ішемії. Гіпоксія, синдром системної запальної відповіді сприяють кристалоутворенню й утворенню медикаментозно-індукованих конкрементів. Ренопротекцію обов'язково потрібно продовжувати.

Доповідь «3 ІgА-нефропатією жити нормально. Часті питання лікаря-нефролога» була прочитана к.м.н., доцентом К.С. Комісаровим (Державна установа «Мінський науково-практичний центр хірургії, трансплантації та гематології», м. Мінськ, Білорусь).

ІgА-нефропатія є найчастішою формою гломерулонефриту в усьому світі. Етіологія і патогенез ІgА-

нефропатії залишаються до кінця не вивченими. Як ініціюючий фактор розглядається продукція патогенного ІgА з подальшим формуванням імунних комплексів, що мають підвищену спорідненість до мезангіальних клітин ниркових клубочків.

У 13–22 % пацієнтів через 10 років може настати термінальна стадія ХХН, 1–2 % починають нирково-замісну терапію через нефропатію. Рекомендується обмеження споживання натрію до 2400 мг, що дорівнює приблизно 6 г солі. Звертається увага на споживання Са, Mg, необхідна відмова від куріння. Дуже важлива помірна фізична активність. Не було доведено несприятливого ефекту вагітності на ниркову функцію, відсутнє більш швидке зниження ШКФ після пологів. Згідно з рекомендаціями KDIGO-2020, основним підходом у лікуванні цієї патології є максимальне використання блокади РААС. Використання глюкокортикоїдів (ГК) максимально вичікувальне.

Доповідь професора І.Ю. Головач (Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ, Україна) була присвячена системному червоному вовчаку й люпус-нефриту.

Люпус-нефрит (ЛН) вважається одним із найбільш тяжких проявів системного червоного вовчака (СЧВ), що значно ускладнює перебіг захворювання й погіршує його прогноз щодо життя. Ірина Юріївна підкреслила, що ураження нирок при СЧВ залишається найбільш поширеним, тяжким і найбільш прогностично несприятливим вісцеритом. У переважній кількості пацієнтів розвиток ЛН спостерігається упродовж перших 5 років від початку захворювання. За оновленими у 2019 році рекомендаціями EULAR/ERA-EDTA лікування активних фаз люпус-нефриту включає початковий період інтенсивної імуносупресивної терапії з метою контролю активності захворювання з подальшим більш тривалим періодом, як правило, менш інтенсивної терапії для закріплення. Основна мета — досягнення повної відповіді на терапію з боку нирок. Дослідження белімумабу (BEAT-LUPUS, BLISS-LN) підтвердили його ефективність у лікуванні люпус-нефриту. Новий підхід до лікування СЧВ — подвійна блокада В-клітин із використанням ритуксимабу й белімумабу.

Нещодавно FDA схвалило воклоспорин — перший пероральний препарат для лікування ЛН — імуносупресант, механізм дії якого заснований на інгібуванні кальциневрину — білка, що активує Т-клітини. Підставою для схвалення воклоспорину стали результати двох досліджень — AURORA (дослідження 3-ї фази) і AURA-LV (дослідження 2-ї фази). Усього учасниками цих досліджень стали 533 пацієнти з вовчаковим нефритом, які були рандомізовані в групи воклоспорину або плацебо на додаток до стандартної терапії. Також було підкреслено, що при старті з більш високих доз ГК покращується ниркова реакція при ЛН. Були розібрані помилки в лікуванні ЛН.

Клінічний випадок недиагностованого первинного гіперпаратиреозу в пацієнтки з термінальним гідронефрозом на тлі сечокам'яної хвороби, обструктивного пієлонефриту був наведений к.м.н. О.І. Чуб, асистентом кафедри терапії, нефрології та ЗП-СМ ХМАПО.

Лікарка нагадала захворювання, що асоціюються з розвитком сечокам'яної хвороби: гіперпаратиреоз, метаболічний синдром, нефрокальциноз, полікістоз нирок, гастроінтестинальні захворювання (єюноілеальний обхідний анастомоз, резекція кишечника, хвороба Крона, мальабсорбція, кишкова гіпероксалурія після відведення сечі), високий рівень вітаміну D, саркоїдоз, нейрогенний сечовий міхур.

Дуже цікава доповідь «Ангіоедема: диференціальний діагноз, ведення і лікування» була подана нашою співвітчизницею, професором Аллою Наконечною (Angioedema: Differential Diagnosis, Management and Treatment — 1st April 2021, Alla Nakonechna, MD, PhD, Prof, University of Liverpool, Department of Allergy & Clinical Immunology, Royal Preston Hospital, Lancashire University Hospitals NHS Foundation Trust, United Kingdom). Доповідь була прочитана українською мовою.

Ангіоедема, або ангіоневротичний набряк, — один із різновидів алергічних захворювань організму у відповідь на вторгнення алергенних речовин. Захворювання характеризується глибоким ураженням шкіри й набряком у ділянці шиї, голови, кінцівок рук, ніг, статевих органів, а також черевної порожнини. Може розвинути у будь-якому віці, у будь-який період часу в дітей і дорослих, які мають схильність до алергії. Були розглянуті типи набряку й диференціальна діагностика з іншою патологією.

Дефіцит СІ-інгібітору призводить до виникнення характерного клінічного синдрому — спадкового ангіоневротичного набряку. Основним клінічним проявом спадкового ангіоневротичного набряку є рецидивні набряки, які можуть загрожувати життю хворого при розвитку в життєво важливих локалізаціях. У Великій Британії пацієнти з ангіоедемою мають для екстреного застосування СІ-інгібітор ікатибант, також в екстрених випадках рекомендоване застосування амінокапронової кислоти.

Часто виникають питання про водне навантаження при захворюваннях нирок. Цій темі була присвячена доповідь «Гідратація при ХХН 1–5-ї стадій: як правильно і кому доцільно», зроблена к.м.н. М.Д. Івановою (Universita degli Studi Milano-Bicocca, м. Мілан, Італія).

Надмірна гідратація не має остаточних даних щодо терміну її дотримання, ефективності в збільшенні тривалості або підвищенні якості життя. Гідратація корисна при дефіциті рідини, наприклад, для літніх осіб і спортсменів. Надмірна гідратація ефективна при рецидивуючих циститах у пременопаузі, але в жінок, які випивають невелику кількість рідини. Збільшення вживання води на 2 л (насправді на 1,3 л) зменшує ризик кристалізації в сечі. Добре відома рекомендація про профілактичну надмірну гідратацію для осіб із сечокам'яною хворобою, для її профілактики рекомендується гідратація з метою отримання не менше за 2 л сечі. Ключовим є не збільшення вживання рідини на певний об'єм, а отримання заданої кількості сечі.

Були наведені результати рандомізованих досліджень, метою яких було визначення ефекту «коучин-

гу» зі збільшенням вживання води в дорослих із ХХН. Тривалість досліджень — до 12 місяців. За результатами досліджень, коректні рекомендації полягають у вживанні тієї кількості рідини, що забезпечує фізіологічний діурез 1,2–1,8 і нормоосмолярність сечі. Примусова гідратація нерідко є надмірною і не сприяє здоровому способу життя. Примусова гідратація стає примусовою надмірною гідратацією при зниженні функції нирок. Імовірно, переваги примусової гідратації втрачаються при ХХН із прогресуванням втрати функції нирок. Ефект примусової гідратації протягом 12 місяців може бути позитивним при ХХН 1-ї і 2-ї стадій із великим функціональним нирковим резервом. Посилене вживання води призводить до більш швидкого зниження рШКФ при ХХН 3–5-ї стадій. Імовірно, посилений режим пиття не рекомендується при ХХН 3–5-ї стадій.

Наступна лекція професора Д.Д. Іванова була присвячена ХХН.

Хронічна хвороба нирок — поширений у всьому світі патологічний стан, що становить значний тягар для всесвітньої системи охорони здоров'я із важкими соціоекономічними наслідками. ХХН визначається як порушення функції нирок протягом 3 і більше місяців із негативним впливом на здоров'я і загальний стан організму. Діагноз ХХН встановлюється за умови зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² щонайменше двічі за період 90 днів незалежно від наявності інших маркерів ушкодження нирок.

Після введення класифікатора для ХХН було запропоновано ще декілька нових термінів, що використовуються сьогодні в практиці:

- діабетична хвороба нирок = діабет + хронічна хвороба нирок (раніше — діабетична нефропатія; KDOQI, 2007/2012);
- гіпертензивна хвороба нирок, що є наслідком гіпертензії;
- ішемічна хвороба нирок, що є наслідком атеросклерозу.

Дмитро Дмитрович знову звернув увагу на розрахунок ШКФ. Для цього зручно завантажити мобільний додаток yourGFR із Play Market.

Згідно з керівництвом із клінічної практики для управління артеріальним тиском при хронічній хворобі нирок KDIGO-2021, рекомендовано споживання натрію < 2 г на день або < 5 г хлориду натрію на день у пацієнтів із високим АТ і ХХН. Пацієнтам із високим АТ і ХХН пропонується фізична активність середньої інтенсивності сукупною тривалістю не менше ніж 150 хвилин на тиждень.

У рекомендації 3.1.1 зазначено: «Ми пропонуємо дорослих із високим АТ і ХХН лікувати до цільового систолічного артеріального тиску (САТ) < 120 мм рт.ст., за переносимістю, із використанням стандартизованого офісного вимірювання артеріального тиску (2В)».

Препаратами вибору при ХХН є: ІАПФ, ПІР/БРА, вазодилатуючі бета-блокатори, селективні кальцієві блокатори, діуретики (трифас). Професор Д. Іванов підкреслив, що БРА/ІАПФ призначаються незалежно

від наявного підвищення АТ. ІАПФ або БРА слід призначати в найвищій затвердженій дозі, яка добре переноситься, для досягнення зазначених переваг, оскільки доведена користь була досягнута під час випробувань із застосуванням саме цих доз. Прийом препаратів перед сном перевершує показники покращення серцево-судинних наслідків і покращання функції нирок порівняно з ранковим прийомом.

За даними метааналізу рандомізованих клінічних досліджень, призначення одного антигіпертензивного препарату перед сном значно зменшило серцево-судинні події.

Був розглянутий алгоритм лікування АГ у поєднанні з ХХН (ЄТК, 2018) і надані практичні рекомендації щодо харчування при хронічній хворобі нирок.

Тема другого дня конференції мала назву «Від ХХН до нирково-замісної терапії».

Досвідом застосування діалізу в пацієнтів із ХХН поділився к.м.н., доцент В.Ю. Шило (кафедра нефрології Московського державного університету медицини та стоматології ім. Євдокимова, м. Москва, Російська Федерація) у доповідях «Діаліз для пацієнта і лікаря» і «Якість життя для пацієнта із ХХН 5Д: що може зробити лікар». Доповідач звернув увагу на нові домени процедури діалізу, які можливо очікувати в майбутньому: це домашній діаліз, більш частий і більш тривалий; фокус на якість життя пацієнта, оцінка сприйняття лікування; лікування дуже літніх, коморбідних і ослаблених пацієнтів; індивідуальне лікування і цифровізація діалізу.

Досвідом використання Oxiris в інтенсивній терапії сепсису та COVID-19 поділився І.Л. Кучма (Клініка нефрології проф. Д. Іванова, кафедра нефрології та НЗТ НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна).

Доповідач звернув увагу на результати останніх досліджень, згідно з якими розлади, що демонстрували як сильну асоціацію з COVID-19, так і високий абсолютний ризик, включали: вірусну пневмонію, дихальну недостатність, гостре ураження нирок і сепсис. Гостра травма нирки, пов'язана з COVID-19 (COVID-19 associated acute kidney injury (AKI)), є частою, особливо при тяжких формах цього захворювання. Критично хворі пацієнти з АКІ у 61,5 % випадків мали показання до гострої нирково-замісної терапії, а рання індикація (на основі «запального шторму» або кумулятивного водного балансу > 3 % ваги) була пов'язана з кращим виживанням. Ендотеліальна дисфункція, коагулопатія й додаткова активація, імовірно, є важливими механізмами для АКІ у пацієнтів із COVID-19. Набір Oxiris був схвалений FDA для лікування пацієнтів з інфекцією COVID-19. Oxiris можна використовувати з системами PrisMax і PrismaFlex, і це єдиний фільтр, який одночасно виконує кілька процедур очищення крові, включаючи безперервну замісну ниркову терапію й видалення цитокінів і медіаторів запалення з крові. Був наведений досвід його застосування.

Лекцію «IgG4-асоційоване захворювання: акцент на нирки» прочитав проф. О.Б. Яременко (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,

м. Київ, Україна). IgG4-асоційоване захворювання — це імуноопосередковане фіброзно-запальне захворювання, що характеризується утворенням склеротичних пухлиноподібних мас, які містять значну кількість IgG4-плазматичних клітин. Це захворювання було ретельно розглянуте.

Дуже важлива тема «COVID-19: найчастіші помилки» була розглянута д.м.н. С.О. Дубровим, президентом Асоціації анестезіологів України, професором кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Професор нагадав, що на сьогодні в Україні існують два нормативні документи, які регламентують надання допомоги пацієнтам з коронавірусною інфекцією: це стандарт (Наказ МОЗ України № 10 від 07.01.2021), який містить рекомендації з діагностики, відбирання матеріалу для дослідження, критерії госпіталізації тощо, і протокол (Наказ МОЗ України № 3094 від 31.12.2020), що безпосередньо регламентує дії з ведення й лікування хворих на COVID-19 (поширюється як на лікарів первинної ланки, так і на спеціалізовану допомогу).

Однією з важливих проблем ведення амбулаторних пацієнтів із COVID-19 є вирішення питання стосовно госпіталізації. Госпіталізація за клінічними критеріями показана хворим із підозрою на COVID-19 або з підтвердженим діагнозом у таких випадках:

- стан середньої тяжкості чи тяжкий (збільшення частоти дихальних рухів > 30/хв, кровохаркання, $SpO_2 \leq 92\%$);
- порушення свідомості;
- пацієнти з перебігом захворювання середньої тяжкості, які мають тяжку супутню патологію (тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії, некомпенсований цукровий діабет, імуносупресивні стани, тяжка хронічна патологія дихальної і серцево-судинної систем, ниркова недостатність).

Професор нагадав про серйозну помилку лікарів, якою є масове призначення пацієнтам антибіотиків. За протоколом у разі підтвердження COVID-19 середнього ступеня тяжкості рекомендоване повноцінне харчування й регідратація (пероральна); симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болі; у разі утрудненого дихання рекомендоване положення лежачи на животі, оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, і підвищити рівень кисню в крові (при цьому сатурація піднімається на 5–10 %). Лікування в таких випадках включає відмову від використання кортикостероїдів у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки.

Показанням до емпіричної протимікробної терапії у хворих із COVID-19 є приєднання бактеріальної коінфекції (бактеріальна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів тощо).

Відповідаючи на часте запитання, чи потрібно перед вакцинацією визначати рівень IgG, професор підкреслив, що рутинне серологічне тестування не реко-

мендоване як перед, так і після щеплення вакциною проти COVID-19. Серологічне тестування може бути використане, якщо його результати становлять науковий інтерес.

Одним із важливих запитань щодо гострого пошкодження нирок (ГПН) у пацієнтів з COVID-19 є таке: чи вражає COVID безпосередньо нирки? Вірус зв'язується з рецептором ACE2, який є в нирках, і це може служити механізмом пошкодження нирок. За статистичними даними, із 3993 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у Нью-Йорку ГПН трапилось у 1835 (46 %). Серед пацієнтів із ГПН 19 % потребували діалізу, половина з них померла. Серед виписаних пацієнтів у 35 % не відновилася початкова функція нирок.

Професор звернув увагу на те, що повідомлені випадки ГПН надзвичайно мінливі, однак проаналізовані результати свідчать, що > 20 % госпіталізованих пацієнтів і > 50 % пацієнтів у реанімаційному відділенні мають ГПН.

Тему ураження нирок при COVID-19 продовжив професор Д.Д. Іванов.

Професор зазначив, що гостре ураження нирок (ГУН) є відомим ускладненням серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Показано, що із 1430 випадків ГУН + COVID-19 були тяжчі, ніж ГУН, яке не асоціюється з COVID, і такі пацієнти рідше мають внутрішньолікарняне відновлення функції нирок. За результатами досліджень не було виявлено, що підвищений ризик внутрішньолікарняної смерті пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ або використанням БРА.

Докази рандомізованих клінічних випробувань свідчать про зниження розвитку пневмоній при застосуванні інгібіторів АПФ, що не спостерігається при прийомі БРА, і значно менший ризик госпіталізації серед групи Medicare (HR 0,61; p = 0,02), для інгібіторів АПФ спостерігалось зниження на 40 % смертельних подій у пацієнтів Medicare.

Професор зауважив, коли обов'язково треба консультиватися з нефрологом: якщо в людини була ХХН до коронавірусної інфекції; коли креатинін зростає понад 50 % від останнього відомого або від нормального значення; коли з'являється сечовий синдром, зокрема альбумінурія (ускладнення COVID-19).

Серед помилок, які при лікуванні пацієнтів негативно впливають на нирки, професор виділив: необгрунтоване призначення антибіотиків, призначення кортикостероїдів (тільки за необхідності оксигенотерапії), надмірна інфузійна терапія, надмірне призначення антикоагулянтів, а також коли за основу беруть дані комп'ютерної томографії, а не загальний стан пацієнта. Професор звернув увагу на наслідки, які можна очікувати: це бактеріємія і токсичний вплив, що можуть викликати ГПН; зростання летальності за наявності ХХН; провокування ГУН у разі ХХН і СН і при поліпрагмазії.

Тема була продовжена й закріплена в лекції професора О.М. Коржа «COVID-19 і нирки: практичний досвід для лікаря та пацієнта».

Останній день конференції був присвячений дитячій нефрології.

Були проведені два майстер-класи:

— «Дитяча нефрологія: сучасні знання. Гормоно-резистентний нефротичний синдром. Інфекції сечової системи. Харчування» (проф. Д.Д. Іванов, м. Київ, Україна);

— «Тубулопатії в практиці дитячого нефролога» (д.м.н. С.В. Кушніренко, НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна).

З оновленими рекомендаціями з контролю артеріального тиску в дітей із хронічною хворобою нирок ознайомила д.м.н. Л.І. Вакуленко (кафедра педіатрії 2 ДДМУ, м. Дніпро, Україна).

Досвідом роботи й методами генетичної експертизи поділилася у своїй доповіді «Генетика в практиці лікаря-педіатра» Є.В. Мусатова, медичний директор ТОВ «Центр генетики і репродуктивної медицини «ГЕНЕТИКО», м. Москва, Російська Федерація.

Також були наведені цікаві клінічні випадки:

— клінічний випадок туберозного склерозу з мультисистемним ураженням у практиці дитячого нефролога (Звенигородська Г.Ю., Дудник В.М., Гумінська Г.С., Степанкевич Т.П., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня»);

— клінічний випадок гіпервітамінозу D і нефрокальцинозу в дитини раннього віку (к.м.н. О.О. Добрик, д.м.н. Н.С. Лук'яненко, Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна);

— природжені вади розвитку органів сечовивідної системи як вісцеральні прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини: клінічні приклади (д.м.н. Н.С. Лук'яненко, к.м.н. К.А. Кенс, к.м.н. О.О. Добрик, Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна);

— пароксизмальна гемоглобінурія в підлітковому віці: сучасні можливості діагностики й терапії на прикладі клінічного спостереження (д.м.н. Т.В. Будник, доцент кафедри фундаментальної медицини КНУ ім. Тараса Шевченка, м. Київ, Україна);

— випадок атипового гемолітико-уремічного синдрому в пацієнта 4 місяців (Р. Андруневич, м. Львів, Україна).

У цілому конференція була дуже насиченою і плідною, тому велику кількість сучасної наукової інформації неможливо вмістити в рамки одного огляду.

Після кожного виступу учасникам було запропоновано відповісти на тестові питання. Учасники отримали сертифікати НУОЗУ імені П.Л. Шупика з нарахуванням 10 балів за 1–2 квітня і УАН/УАДН — 10 балів за 3 квітня.

Матеріал надано організаторами конференції ■

Яременко О.Б., Коляденко Д.І.

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

Ураження нирок при IgG4-залежному захворюванні

Резюме. IgG4-залежне захворювання (IgG4-33) — це імуніопосередковане фіброзно-запальне захворювання, що характеризується утворенням склеротичних пухлиноподібних мас зі щільними лімфо-плазмоцитарними інфільтратами, які містять значну кількість IgG4-плазматичних клітин. Для IgG4-33 характерним є широкий спектр клінічних проявів, оскільки хвороба може залучати практично будь-який орган. Ураження нирок спостерігається у близько 15 % хворих на IgG4-33. У статті наведено огляд літературних даних про клінічні прояви IgG4-залежного захворювання нирок (IgG4-33Н), особливості діагностики та сучасні підходи до лікування. Огляд наукових публікацій проводився в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами «IgG4-related kidney disease», «IgG4-RKD radiographic findings», «IgG4-related tubulointerstitial nephritis», «IgG4-related membranous glomerulonephritis» за період 2012–2020 рр. Найпоширенішими формами ураження нирок при IgG4-33 є тубулоінтерстиціальний нефрит і мембранозний гломерулонефрит. Хворіють частіше чоловіки старшого віку. На момент встановлення діагнозу у пацієнтів переважно вже наявні супутні екстрауренальні прояви IgG4-33 (сіалоаденіт, панкреатит, лімфаденопатія). Клінічна картина зазвичай невиражена, хоча можуть мати місце нефротичний синдром і хронічна ниркова недостатність. Типовими проявами IgG4-33Н на комп'ютерній томографії є множинні вогнища низької щільності, потовщення ниркової миски, дифузне збільшення нирок. Ураження нирок при IgG4-33 часто супроводжується низьким рівнем комплементу. Вчасне виявлення та лікування IgG4-33Н є надзвичайно важливим через збільшення захворюваності та смертності внаслідок розвитку хронічної хвороби нирок. Глюкокортикоїди (ГК) є препаратами першої лінії при IgG4-33. Попри хорошу відповідь на терапію ГК, навіть незначна затримка в лікуванні може призвести до розвитку атрофії ниркової тканини. Використання імуносупресорів доцільне у випадках, коли доза ГК не може бути знижена через постійно високу активність захворювання. У хворих з рецидивним перебігом IgG4-33Н можливе застосування ритуксимабу (інгібітор CD20⁺ В-лімфоцитів).

Ключові слова: IgG4-залежне захворювання; нирки; тубулоінтерстиціальний нефрит; мембранозний гломерулонефрит; огляд

Вступ

IgG4-залежне захворювання (IgG4-33) — це імуніопосередкований стан, асоційований з утворенням фіброзно-запальних мас, що можуть виникати практично в будь-якому органі та імітувати злоякісні, інфекційні та запальні захворювання [1]. Уніфікована номенклатура IgG4-33 була прийнята лише у 2012 році [2]. Цього ж року були запропоновані діагностичні критерії IgG4-33 [3]. У 2015 році були розроблені міжнародні консенсусні рекомендації щодо ведення хворих на IgG4-33

[4]. У 2019 році на щорічному з'їзді Американського коледжу ревматологів (ACR) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) були затверджені класифікаційні критерії IgG4-33 [1].

IgG4-33 вважається рідкісним захворюванням, але його реальна епідеміологія досі не визначена. Доступні епідеміологічні дані базуються переважно на японських популяційних дослідженнях: за даними Uchida et al. (2012), річна поширеність IgG4-33 становить 0,28–1,08 випадку на 100 000 населення [5]. IgG4-33 зазвичай ура-

жує осіб середнього та старшого віку з дебютом переважно у віці 50–70 років, хоча описані рідкісні випадки в дітей.

IgG4 — найменш поширений підклас IgG, що становить менше 5 % від загального IgG (норми його сироваткового рівня коливаються від 0,05 до 1,4 г/л). Підвищення рівня IgG4 у сироватці крові донедавна відіграло основну роль у встановленні діагнозу IgG4-33, але дані останніх років свідчать про його низьку діагностичну цінність. Так, у 30 % хворих із IgG4-33 визначаються нормальні рівні IgG4 у сироватці крові. З іншого боку, підвищений рівень IgG4 може спостерігатися при багатьох інших захворюваннях: синдромі Шегрена, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, раку, хворобі Кастлемана, алергічних захворюваннях, еозинофільному гранулематозі з поліангітом, саркоїдозі, а також у здоровій популяції (2 %) [6].

Патоморфологія, класифікація та клінічні прояви IgG4-33

Ключовими морфологічними ознаками IgG4-33 є: 1) щільний лімфоплазмодитарний інфільтрат з високим вмістом IgG4⁺-плазматичних клітин; 2) спіра-

леподібний фіброз; 3) флебіт з облітерацією просвіту судин. Інші гістопатологічні зміни представлені флебітом без облітерації просвіту судин і з підвищеним вмістом еозинофілів. Важливе значення має імуногістохімічне дослідження з кількісним визначенням IgG4⁺-плазматичних клітин [6].

Досі немає загальноприйнятої класифікації IgG4-33. Перелік нозологічних одиниць щорічно переглядається та доповнюється (табл. 1).

Початок IgG4-33 зазвичай є підгострим. У хворих часто відсутня будь-яка симптоматика, і захворювання діагностується випадково під час обстеження з приводу інших причин [7]. Можлива також спонтанна ремісія з багаторічною відсутністю активності захворювання [8]. Важливою ознакою захворювання є позитивна клінічна відповідь на терапію *ex juvantibus* глюкокортикоїдами (ГК) [6].

Хвороба була зареєстрована практично в кожній системі органів [8]. Приблизно у 40 % хворих захворювання дебютує з ураження одного органа в формі об'ємного утворення, що викликає специфічні прояви залежно від локалізації. Симптоми варіюють від

Таблиця 1. Номенклатура проявів IgG4-33 [2]

Уражений орган	Назва захворювання
Підшлункова залоза	IgG4-залежний панкреатит (автоімунний панкреатит 1-го типу)
Жовчні протоки, жовчний міхур і печінка	IgG4-залежний склерозивний холангіт IgG4-залежний холецистит IgG4-залежна гепатопатія
Щитоподібна залоза	IgG4-залежний тиреоїдит
Слинні та слізні залози	IgG4-залежний дакріоаденіт IgG4-залежний сіалоаденіт IgG4-залежний паротит IgG4-залежне захворювання підщелепних залоз
Орбіта	IgG4-залежне офтальмологічне захворювання IgG4-залежна запальна псевдопухлина орбіти IgG4-залежне панорбітальне запалення IgG4-залежний орбітальний міозит
Легені, середостіння, плевра, перикард	IgG4-залежне захворювання легень IgG4-залежний медіастиніт IgG4-залежний плеврит IgG4-залежний перикардит
Нирки	IgG4-залежне захворювання нирок IgG4-залежний тубулоінтерстиціальний нефрит IgG4-залежний мембранозний гломерулонефрит
Заочеревинний простір, артерії, брижа	IgG4-залежний ретроперитонеальний фіброз IgG4-залежний аортит/періаортит IgG4-залежний періартеріт IgG4-залежний мезентерит
Шкіра	IgG4-залежне захворювання шкіри
Гіпофіз	IgG4-залежний гіпофізит
Мозкові оболонки	IgG4-залежний пахіменінгіт
Лімфатичні вузли	IgG4-залежна лімфаденопатія
Молочна залоза	IgG4-залежний мастит
Передміхурова залоза	IgG4-залежний простатит

набряку уражених органів (слинних і слізних залоз, лімфатичних вузлів) до обструкції (проток підшлункової залози, сечоводів), дисфункції органів (гіпофізарна недостатність внаслідок гіпофізиту, ниркова недостатність) і навіть невідкладних станів (гострий аортальний синдром, пахіменінгіт, панкреатит). У невеликої кількості хворих спостерігаються конституційні симптоми, зокрема лихоманка та схуднення [9].

Діагностика IgG4-33

Для діагностики IgG4-33 використовують діагностичні критерії Н. Umehara et al. (2012), що базуються на клінічних, імунологічних і гістопатологічних ознаках (табл. 2).

У 2019 році на щорічному з'їзді EULAR/ACR у Чикаго були затверджені класифікаційні критерії IgG4-33 [1]. Першим кроком у встановленні діагнозу IgG4-33 є ідентифікація клінічного/рентгенологічного ураження типового органа (підшлункова залоза, жовчні протоки, орбіти, слізні залози, великі слинні залози, заочеревинний простір, нирки, аорта, м'які оболонки мозку,

щитоподібна залоза). У пацієнтів без залучення принаймні одного з цих органів виключається ймовірність IgG4-33. Наступним кроком є перевірка відсутності у пацієнта критеріїв виключення (табл. 3). Завершальним етапом є виявлення достатньої кількості класифікаційних ознак для остаточного підтвердження IgG4-33 (табл. 4).

IgG4-залежне захворювання нирок (IgG4-33H)

Ураження нирок спостерігається у близько 15 % хворих на IgG4-33 [10]. Хворіють переважно чоловіки (73–87 %), середній вік — 65 років [11]. У пацієнтів часто наявні супутні позаниркові прояви (сіалоаденіт, панкреатит, лімфаденопатія). Характерним є підвищення рівня загального сироваткового IgG, IgG4, IgE, креатиніну [10]. Зміни маркерів запального процесу, таких як ШОЕ і С-реактивний білок, не є характерними для цього захворювання і не корелюють з його активністю. Це важливо враховувати під час проведення диференціальної діагностики з АНЦА-асоційованими

Таблиця 2. Діагностичні критерії IgG4-33 [3]

Дослідження	Характерні ознаки	Діагноз IgG4-33
Клінічне (1)	Дифузне/локальне збільшення або пухлиноподібне утворення в одному чи кількох органах	Вірогідний: 1 + 2 + 3
Імунологічне (2)	Підвищення вмісту IgG4 у сироватці крові (> 135 мг/дл)	Ймовірний: 1 + 3
Гістологічне (3)	Виражена лімфоцитарна і плазмоцитарна інфільтрація і фіброз. Інфільтрація IgG4+-плазматичними клітинами (індекс IgG4+/IgG > 40 % і > 10 IgG4+-плазматичних клітин у полі зору)	Можливий: 1 + 2

Таблиця 3. ACR/EULAR: класифікаційні критерії виключення IgG4-33

Клінічні	Лихоманка
	Відсутність відповіді на терапію ГК
Серологічні	Лейкопенія і тромбоцитопенія
	Периферична еозинофілія
	Позитивність за АНЦА, антитілами до дсДНК, Ro, La, SM, RNP, Jo-1, Scl-70
	Кріоглобулінемія
Рентгенологічні	Швидка рентгенологічна прогресія
	Аномалії довгих кісток, що відповідають хворобі Ерджейма — Честера
	Спленомегалія
	Ознаки злоякісного новоутворення або інфекції
Гістологічні	Первинне гранулематозне запалення
	Некротизивний васкуліт
	Інфільтрація злоякісними клітинами
	Виражена гістіоцитарна інфільтрація
	Виражена нейтрофільна інфільтрація
	Виражений некроз
Специфічні захворювання	Хвороба Кастлемана, хвороба Крона, виразковий коліт, тиреоїдит Хашимото

васкулітами і мультицентричною хворобою Кастлемана [12]. Підвищений рівень IgG4 у сироватці крові спостерігається практично у всіх хворих з IgG4-33Н, тоді як у близько 30 % хворих з IgG4-33 без ураження нирок концентрація IgG4 залишається нормальною [11]. Рівень IgG4 різко знижується після успішної терапії ГК, але повторно підвищується приблизно у половини хворих на фоні підтримуючої терапії ГК без очевидних рецидивів захворювання [13].

Основним інструментальним методом обстеження при IgG4-33Н є комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням, що використовується для оцінки поширеності процесу та контролю за перебігом захворювання. Корисною є також позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з 18-фтордезоксиглюкозою, що дозволяє виявити активні запальні ураження, оцінити ступінь поширеності захворювання та реакцію на лікування, а також визначити точне місце для біопсії [6].

Розрізняють три основні форми IgG4-33Н [10]:

- 1) IgG4-залежний тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН);
- 2) IgG4-залежний мембранозний гломерулонефрит (МГН);
- 3) вторинний гідронефроз внаслідок стиснення сечоводів при IgG4-залежному ретроперитонеальному фіброзі.

ТІН є найпоширенішою формою ураження нирок при IgG4-33. У більшості випадків ТІН діагностують на фоні вже підтверджених екстраренальних проявів IgG4-33 (у 39 % хворих наявний автоімунний панкреатит 1-го типу). Клінічно ураження нирок може прояв-

лятися порушенням функції нирок з легкою/помірною протеїнурією, в рідких випадках можлива гематурія [11]. На відміну від медикаментозно-індукованого ТІН IgG4-залежний ТІН переважно не супроводжується лейкоцитурією або появою лейкоцитарних циліндрів у сечі [13]. Нефротичний синдром не є характерним для IgG4-залежного ТІН, за його наявності слід запідозрити супутній МГН. У 60 % хворих із IgG4-залежним ТІН наявна гіпокомплементемія (зниження СН50, С3, С4), що не є характерним для IgG4-33 без ураження нирок. Повторне зниження рівня комплементу у хворих, у яких була гіпокомплементемія до початку терапії, асоціюється з можливим рецидивом IgG4-33Н. У 30 % пацієнтів можливе виявлення АНА в низьких титрах без специфічного спектру антитіл. Крім того, у 40 % хворих наявні периферична еозинофілія та підвищення сироваткового IgE [11].

Найпоширенішими проявами IgG4-залежного ТІН на КТ є множинні двосторонні вогнища низької щільності, переважно у кірковому шарі нирок, що спостерігаються у близько 40 % пацієнтів [10]. Розрізняють 4 основні КТ-патерни вогнищ при IgG4-залежному ТІН (рис. 1):

- 1) периферичні вузлики < 1 см у кірковому шарі (рис. 1А);
- 2) чіткі або малочіткі округлі вогнища (рис. 1Б);
- 3) клиноподібні вогнища (рис. 1В);
- 4) дифузні неоднорідні вогнища (рис. 1Г).

Іншим можливим проявом IgG4-залежного ТІН є потовщення ниркової миски (рис. 2А), що потребує диференціальної діагностики з піелонефритом, лім-

Таблиця 4. ACR/EULAR: класифікаційні критерії включення IgG4-33

Домен		Бали
Рівень IgG4	Вище за норму в < 2 разів	4
	Вище за норму в 2–5 разів	6
	Вище за норму в > 5 разів	11
Гістологічне та імуногістохімічне дослідження	Щільні лімфоцитарні інфільтрати (ЩЛІ)	4
	ЩЛІ + облітеруючий флебіт	6
	ЩЛІ + спіралеподібний фіброз	13
Слізні та великі слинні залози	Ураження однієї групи залоз	6
	Ураження двох і більше груп залоз	14
Грудна клітка і грудна аорта	Перибронховаскулярне та септальне потовщення	4
	Паравертебральні м'якотканинні пучки у грудній клітці	10
Підшлункова залоза та біліарний тракт	Дифузне збільшення підшлункової залози (втрата часточкової будови)	8
	Дифузне збільшення підшлункової залози і капсулоподібний обідок зі зниженою щільністю	11
	Залучення підшлункової залози і біліарного тракту	19
Нирки	Гіпокомплементемія	6
	Потовщення ниркової миски або м'якотканинні утворення	8
	Двосторонні вогнища низької щільності у кірковому шарі нирок	10
Заочеревинний простір	Дифузне потовщення стінки черевної аорти	4
	М'якотканинні структури навколо клубових артерій або аорти нижче відходження ниркових артерій	8

Примітка: для встановлення діагнозу IgG4-33 необхідно ≥ 20 балів.

фоною, метастазами пухлин, емболічними ураженнями. У 20 % хворих спостерігається дифузне збільшення обох нирок (рис. 2В). Можливе також виявлення об'ємного пухлиноподібного утворення, що виходить за межі нирки та нагадує нирково-клітинну карциному (рис. 2Б) [10].

Для IgG4-залежного ТІН характерні класичні гістологічні ознаки IgG4-ЗЗ, хоча облітеруючий флебіт

спостерігається порівняно рідко. Типовими ознаками є зональний ТІН з інфільтрацією IgG4-позитивними клітинами, спіралеподібним фіброзом і атрофією каналців. Методом імуофлуоресцентної та електронної мікроскопії (ЕМ) виявляють відкладання депозитів імунних комплексів (ІК) у базальній мембрані (БМ) каналців (наведені переважно IgG, С3, С1q). Імуногістохімічне дослідження дозволяє виявити типові для

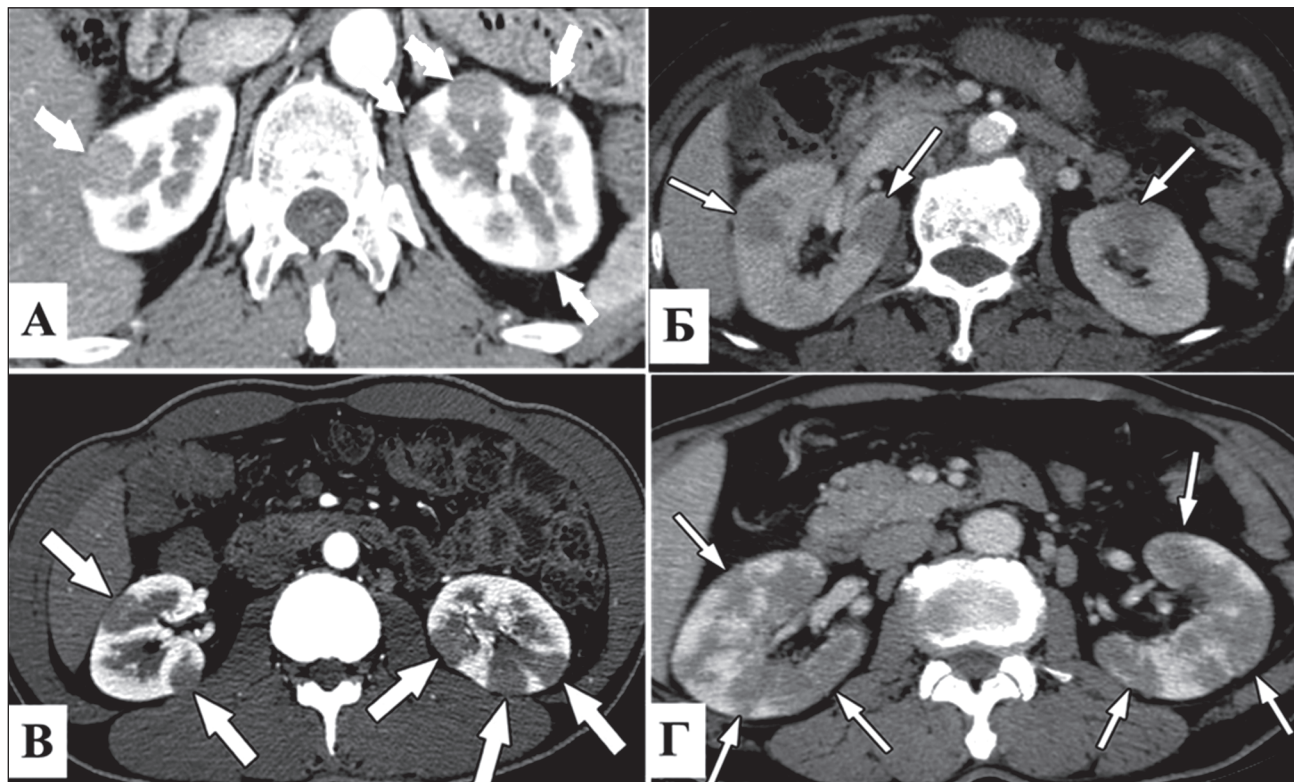


Рисунок 1. КТ-патерни вогнищ при IgG4-залежному ТІН: А — периферичні вузлики < 1 см у кірковому шарі; Б — чіткі або малочіткі округлі вогнища; В — клиноподібні вогнища; Г — дифузні неоднорідні вогнища [14]

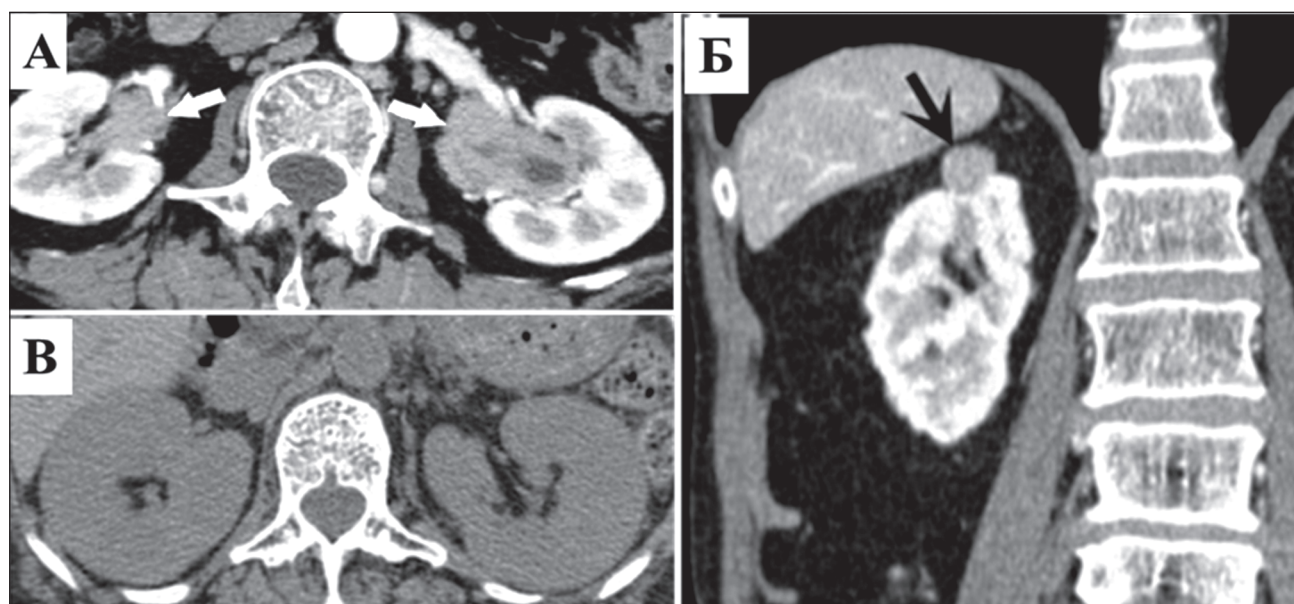


Рисунок 2. Інші КТ-ознаки IgG4-залежного ТІН: А — потовщення ниркової миски; Б — пухлиноподібне утворення у ділянці верхнього полюса нирки; В — дифузне збільшення нирок [12]

IgG4-33 зміни: співвідношення IgG4/IgG⁺ плазмоцитів > 40 %; кількість IgG4⁺-плазмоцитів > 10 в полі зору (п/з) [10].

Існує 2 види діагностичних критеріїв IgG-залежного ТІН, кожен з яких базується на гістологічних, візуалізаційних, серологічних і клінічних ознаках (табл. 5) [15].

Вторинний МГН є єдиним варіантом ураження клубочків нирок при IgG-33 і спостерігається приблизно у 7 % хворих з IgG4-33Н [10]. У 50 % пацієнтів наявний супутній ТІН (на відміну від ідіопатичного МГН). Вторинний МГН часто супроводжується нефротичним синдромом. При гістологічному дослідженні рідко спостерігаються лімфоплазмочитарна інфільтрація та спіралеподібний фіброз. При імунофлуоресцентному дослідженні та ЕМ виявляють субепітеліальні депозити мембранозного патерну (представлені переважно IgG4), при цьому відсутні депозити антитіл до рецепто-

ра секреторної фосфоліпази А2 (PLA2R), що важливо враховувати під час диференціальної діагностики первинного й IgG4-залежного МГН (табл. 6) [10].

Згідно з алгоритмом діагностики японських дослідників, наявність пошкодження нирок (зміни в загальному аналізі сечі, рентгенологічні прояви, зниження функції нирок) у поєднанні з підвищенням рівня загального сироваткового IgG/IgE або гіпокомплементацією є першим етапом, на якому слід запідозрити IgG4-33Н (рис. 3). Після виключення інших захворювань (системний червоний вовчак, системні васкуліти) необхідно підтвердити підвищення рівня IgG4 у сироватці крові. Наступним етапом є оцінка характерних рентгенологічних і гістологічних проявів. У пацієнтів з неможливістю проведення біопсії нирки діагноз IgG4-33Н базується на основі типових рентгенологічних проявів за умови гістологічно підтвердженого IgG4-залежного ураження інших органів [11].

Таблиця 5. Критерії IgG4-залежного ТІН [15]

Критерій	Критерії клініки Мейо	Критерії Японського товариства нефрологів
Гістологічний	> 10 IgG4+-плазмоцитів у п/з (обов'язковий критерій); депозити ІК в БМ каналців за даними імунофлуоресценції, імуногістохімії та/або ЕМ	Щільні лімфоплазмочитарні інфільтрати з > 10 IgG4+-плазмоцитів у п/з та/або співвідношення IgG4/IgG+ > 40 %; спіралеподібний фіброз
Візуалізаційний	Невеликі периферичні вузлики низької щільності у кірковому шарі, круглі/клиноподібні вогнища або дифузне неоднорідне ураження	Множинні вогнища низької щільності, дифузне збільшення нирок, гіповаскулярний солітарний вузол, потовщення ниркової миски
Серологічний	Підвищення IgG4 або IgG	Підвищення IgG4 або IgG
Клінічні ознаки	–	Клінічні/лабораторні ознаки ураження нирок
Ураження інших органів	Ознаки IgG4-33 в інших органах	Ознаки IgG4-33 в інших органах
Визначений IgG4-залежний ТІН	Гістологічний критерій + ≥ 1 інший критерій	Гістологічний критерій + ≥ 2 інші критерії

Таблиця 6. Диференціальна діагностика первинного й IgG4-залежного МГН [16]

		Первинний МГН	IgG4-залежний МГН
Клінічні прояви		Часто без ураження інших систем органів	Полісистемне ураження (запалення слізних і слинних залоз, панкреатит)
Лабораторні тести	Функція нирок	Часто в нормі	Переважно порушена
	Сироватковий IgG4	Часто не підвищений	Часто підвищений
	Сироватковий IgE	Часто в нормі	Часто підвищений
	PLA2R	Часто позитивний	Негативний
Гістологічні ознаки	Підтипи IgG	Різноманітні	Переважно IgG4
	Зміни в інтерстиції	Без плазмодітинної інфільтрації та часто без ураження інтерстицію	З плазмодітинною інфільтрацією та часто з ураженням інтерстицію
Схема лікування	Початкова доза ГК	Переважно 1–2 мг/кг/добу	Переважно низькі і середні дози (не більше 30–40 мг/добу)
	Відміна ГК	Поступове зниження і відміна при нормалізації стану	Необхідна підтримуюча терапія

Ретроперитонеальний фіброз (РПФ) — хронічне запальне захворювання з вираженим фіброзом тканин заочеревинного простору. РПФ здебільшого виникає у чоловіків середнього віку та асоціюється з палінням. Клінічно у хворих з двобічним масивним розростанням щільної волокнистої сполучної тканини в ретроперитонеальній клітковині виникає двостороння обструкція сечоводів з розвитком больового синдрому й анурії (рис. 4А). IgG4-залежний аортит зазвичай має безсимптомний перебіг і може дебютувати розривом аневризми аорти. Характерною ознакою IgG4-залежного аортиту, за даними контрастної КТ, є кругове потовщення артеріальної стінки, що обумовлено запаленням і склерозом адвентиції (рис. 4Б), та накопичення 18-фтордезоксиглюкози за даними ПЕТ [6].

Особливості лікування IgG4-33Н

Тактика ведення хворих з IgG4-33Н загалом відображає принципи лікування IgG4-33 [4, 18–22]. Навіть субклінічне ураження нирок може призвести до тяжких необоротних ушкоджень протягом кількох місяців і тому потребує негайного лікування. У деяких випадках виникає потреба в терміновому хірургічному втручанні, зокрема при обструкції сечоводів [6].

ГК є препаратами першої лінії для індукції ремісії у всіх хворих з IgG4-33Н за відсутності протипоказань. Здебільшого для стартової терапії використовують преднізолон в дозі 0,6 мг/кг на добу. Відповідь на

терапію ГК зазвичай спостерігається протягом кількох тижнів: знижується рівень сироваткового креатиніну, підвищується концентрація комплементу та нормалізується рівень IgG4. Цікаво, що відповідь на терапію ГК не корелює з гістологічним патерном, оскільки, за даними клініки Мейо, навіть у пацієнтів з вираженим інтерстиційним фіброзом була хороша відповідь на лікування ГК [21]. У хворих з початковими проявами IgG4-залежного ТІН після успішного лікування ГК рентгенологічні зміни часто повністю зникають без рубцювання чи атрофії [12]. Однак у значній кількості пацієнтів навіть після успішного лікування може виникати вогнищева або дифузна атрофія кіркового шару нирок (рис. 5). Якщо на момент початку лікування швидкість клубочкової фільтрації становить < 60 мл/хв, функція нирок відновлюється лише частково (переважно в перший місяць, а потім утримується на одному рівні). Описані випадки розвитку термінальної стадії ниркової недостатності, що потребувало замісної ниркової терапії [12]. У близько 30 % пацієнтів після припинення лікування ГК виникають рецидиви, тому японські дослідники рекомендують постійну підтримуючу терапію ГК [12]. Предикторами рецидивів є повторна поява гіпокомплементемії [12], протеїнурії, підвищених рівнів IgG4, IgE, циркулюючих еозинофілів [20–21].

Експертні думки залишаються невизначеними щодо питання, чи слід застосовувати імуносупресивні засоби в індукційній і підтримуючій терапії, окрім ГК.

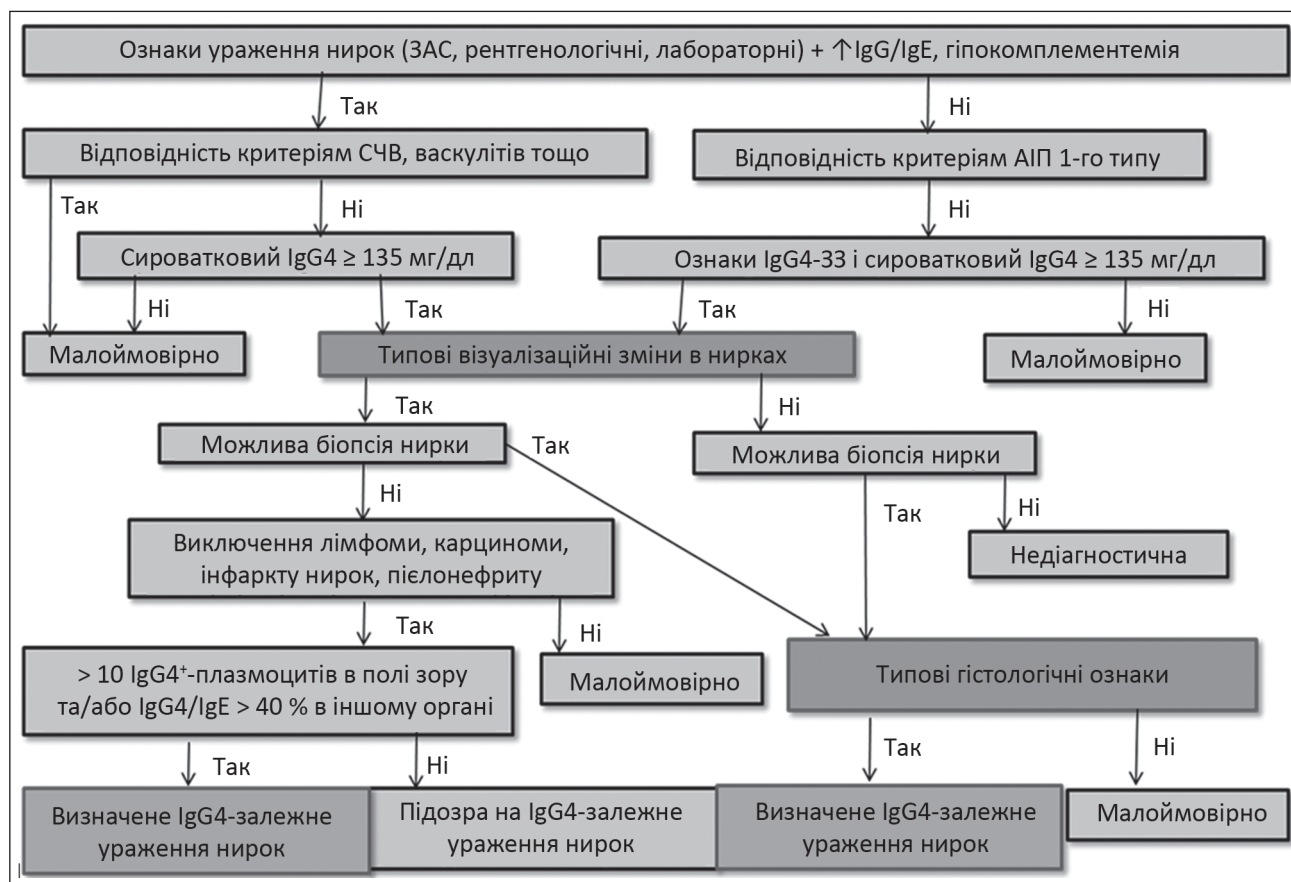


Рисунок 3. Діагностичний алгоритм IgG4-33Н [11]

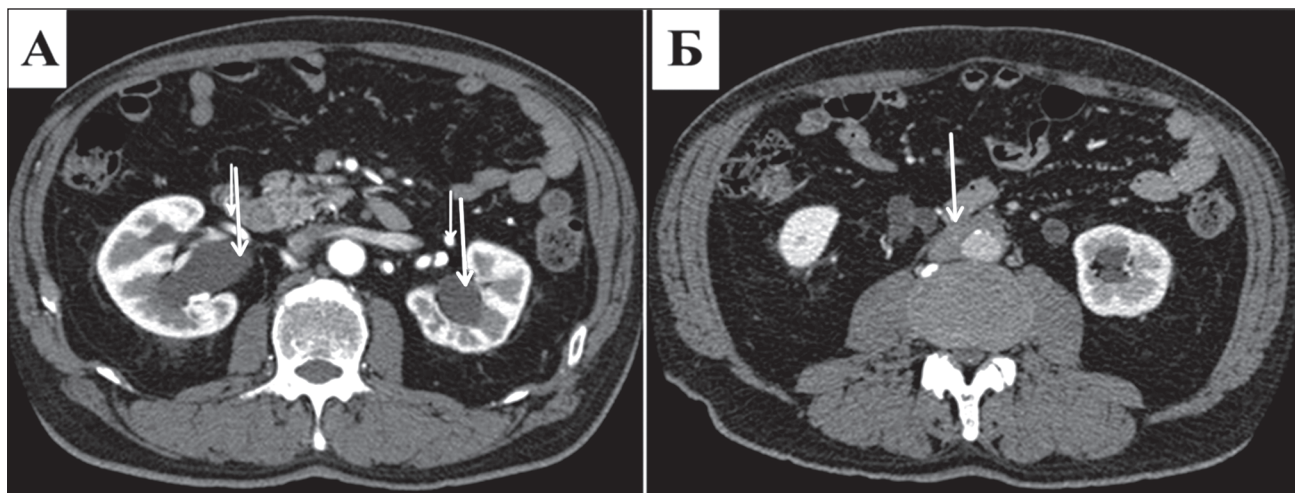


Рисунок 4. КТ-ознаки РПФ при IgG4-33: А — двосторонній гідронефроз; Б — м'якотканинне утворення навколо черевної аорти [17]

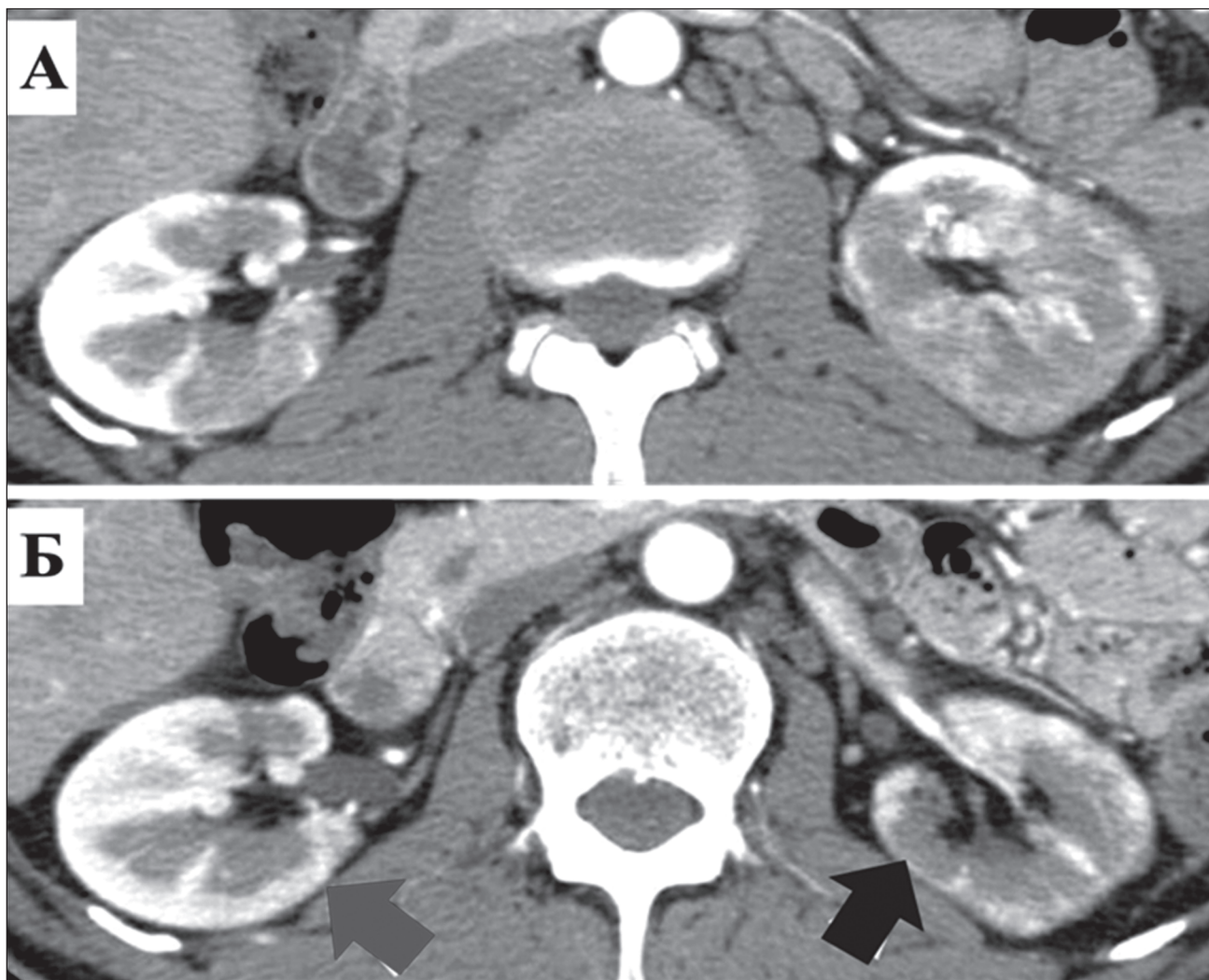


Рисунок 5. Зміна візуалізаційних проявів IgG4-33Н під час терапії ГК: А — множинні вогнища низької щільності в обох нирках; Б — через 2 місяці після початку терапії ГК: повне зникнення вогнищ низької щільності без атрофії в лівій нирці (сіра стрілка), поява атрофічних рубців у правій нирці (чорна стрілка) [13]

Згідно з консенсусними рекомендаціями, використання імуносупресорів доцільне у випадках, коли доза ГК не може бути знижена через постійно високу активність захворювання. Серед цитостатиків для лікування IgG4-33 використовують азатиоприн, мікофенолату мофетил, метотрексат, 6-меркаптопурин, такролімус і циклофосфамід. Проте ефективність цих препаратів не була оцінена в проспективних дослідженнях [9].

У хворих з рецидивним перебігом IgG4-33Н або при стероїдорезистентності можливе застосування ритуксимабу (інгібітор CD20+ В-лімфоцитів; RTX) [20–23]. За даними M. Ebbo et al. (2017), клінічна відповідь була отримана у 93,5 % пацієнтів з IgG4-33 через місяць після початку терапії RTX. Наприкінці дослідження відміна ГК була досягнута у 51,5 % пацієнтів; середня підтримуюча доза ГК становила $9,6 \pm 9,3$ мг/добу. Проте протягом середнього періоду спостереження ($24,8 \pm 21,0$ міс.) у 41,9 % пацієнтів відбувся рецидив захворювання через 19 ± 11 міс. після припинення терапії RTX. Натомість підтримуюча терапія RTX вірогідно сприяла тривалішому безрецидивному періоду ($p = 0,02$) [24]. І хоча результати останніх досліджень є перспективними, досі відсутній консенсус щодо дозування та частоти застосування RTX при IgG4-33Н.

Висновки

Отже, ураження нирок є одним із найчастіших проявів IgG4-33. Клінічна картина на початку захворювання часто невиражена, тому важлива роль у встановленні діагнозу належить інструментальним методам дослідження. Зокрема, типовими КТ-ознаками IgG4-33Н є множинні двосторонні вогнища низької щільності у кірковому шарі, потовщення ниркової миски, дифузне збільшення обох нирок, а також виявлення об'ємного пухлиноподібного утворення. Ураження нирок при IgG4-33 часто супроводжується гіпокомплементемією, підвищенням сироваткового IgG4, IgE, периферичною еозинофілією. Для IgG4-33Н характерна хороша відповідь на терапію ГК, проте навіть незначна затримка в лікуванні може призвести до виникнення тяжких необоротних ушкоджень ниркової тканини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Список літератури

- Wallace Z.S., Naden R.P., Chari S. et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. № 79(1). P. 77-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V. et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis and rheumatism*. 2012. № 64(10). P. 3061-3067. doi: 10.1002/art.34593.
- Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Mod. Rheumatol*. 2012. № 22. P. 21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.
- Khosroshahi A.M., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015. № 67(7). P. 1688-1699. doi: 10.1002/art.39132.
- Uchida K., Masamune A., Shimosegawa T., Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *International journal of rheumatology*. 2012. 358371. doi: 10.1155/2012/358371.
- Iaremenko O.B., Koliadenko D.I., Petelytska L.B. IgG4-related disease: current state of the problem and a description of the clinical case. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*. 2019. № 75(1). P. 10-19. (In Ukrainian).
- Sebastian A., Sebastian M., Misterska Skóra M. et al. The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in Rheumatology. *Rheumatol. Int*. 2018. № 38(2). P. 303-309. doi: 10.1007/s00296-017-3807-1.
- Sedhom R., Sedhom D., Strair R. IgG4-related disease: A mini-review. *J. Rare Dis. Res. Treat*. 2017. № 2(2). P. 18-23. doi: 10.29245/2572-9411/2017/2.1089.
- Weindorf S.C., Frederiksen J.K. IgG4-Related Disease: A Reminder for Practicing Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2017. № 141(11). P. 1476-1483. doi: 10.5858/arpa.2017-0257-RA.
- Cortazar F.B., Stone J.H. IgG4-related disease and the kidney. *Nat. Rev. Nephrol*. 2015. № 11(10). P. 599-609. doi: 10.1038/nrneph.2015.95.
- Saeki T., Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int*. 2014. № 85(2). P. 251-217. doi: 10.1038/ki.2013.393.
- Kawano M., Yamada K. IgG4-Related Kidney Disease and IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2016. № 36(3). P. 283-90. doi: 10.1055/s-0036-1584316.
- Kawano M., Saeki T. IgG4-related kidney disease--an update. *Curr. Opin Nephrol. Hypertens*. 2015. № 24(2). P. 193-201. doi: 10.1097/MNH.000000000000102.
- Oh J.W., Rha S.E., Choi M.H., Oh S.N., Youn S.Y., Choi J.I. Immunoglobulin G4-related Disease of the Genitourinary System: Spectrum of Imaging Findings and Clinical-Pathologic Features. *Radiographics : a Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2020. № 40(5). P. 1265-1283. doi: 10.1148/rgr.2020200043.
- Salvadori M., Tsalouchos A. Immunoglobulin G4-related kidney diseases: An updated review. *World J. Nephrol*. 2018. Vol. 6. № 7(1). P. 29-40. doi: 10.5527/wjn.v7.i1.29.
- Zhang N.N., Wang Y.Y., Kong L.X., Zou W.Z., Dong B. IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) with membranous nephropathy as its initial manifestation: report of one case and literature review. *BMC Nephrol*. 2019. № 20(1). P. 263. doi: 10.1186/s12882-019-1419-6.
- Fujimori N., Ito T., Igarashi H. et al. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J. Gastroenterol*. 2013. № 19(1). P. 35-41. doi: 10.3748/wjg.v19.i1.35.
- Eroglu E., Sipahioglu M.H., Senel S. et al. Successful treatment of tubulointerstitial nephritis in immunoglobulin G4-related disease with rituximab: A case report. *World J. Clin. Cases*. 2019. № 7(16). P. 2309-2315. doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2309.
- Nada R., Ramachandran R., Kumar A. et al. IgG4-related tubulointerstitial nephritis: A prospective analysis. *Int. J. Rheum. Dis*. 2016. № 19. P. 721-729. doi: 10.1111/1756-185X.12675.
- Pradhan D., Pattnaik N., Silowash R., Mohanty S.K. IgG4-related kidney disease — A review. *Pathol. Res. Pract*. 2015. № 211(10). P. 707-11. doi: 10.1016/j.prp.2015.03.004.

21. Boffa J.-J., Esteve E., Buob D. Renal involvement in IgG4-related disease. *La Presse Médicale*. 2020. № 49. 104017. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104017.

22. Mann S., Seidman M.A., Barbour S.J., Levin A., Carruthers M., Chen L.Y. Recognizing IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2016. № 17(3). P. 34. doi: 10.1186/s40697-016-0126-5.

23. Teng F., Lu H., Zheng K. et al. Urinary System Manifestation of IgG4-Related Disease: Clinical, Laboratory, Radiological, and Pathological Spectra of a Chinese Single-

Centre Study. *J. Immunol. Res.* 2020. № 2020. 5851842. doi: 10.1155/2020/5851842.

24. Ebbo M., Grados A., Samson M. et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 2017. № 12(9). e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844.

Отримано/Received 05.03.2021

Рецензовано/Revised 19.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2021 ■

Information about authors

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

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

O.B. Iaremenko, D.I. Koliadenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

IgG4-related kidney disease

Abstract. IgG4-related disease (IgG4-RD) is an immune-mediated fibro-inflammatory disease characterized by the formation of sclerotic tumor-like masses with dense lymphoplasmacytic infiltrates containing a significant number of IgG4-plasma cells. IgG4-RD is characterized by a wide range of clinical manifestations since the disease can involve almost any organ. Renal damage is observed in about 15 % of patients with IgG4-RD. The article presents a review of data about clinical manifestations of IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD), specific features of diagnosis, and modern treatment approaches. The review of scientific publications was conducted in the international electronic scientometric database PubMed using keywords “IgG4-related kidney disease”, “IgG4-RKD radiographic findings”, “IgG4-related tubulointerstitial nephritis”, “IgG4-related membranous glomerulonephritis” over the period 2012–2020. The most common renal lesions in IgG4-RD are tubulointerstitial nephritis and membranous glomerulonephritis. They occur predominantly in older males. At the time of diagnosis, patients mostly already have

concomitant extrarenal manifestations of IgG4-RD (sialadenitis, pancreatitis, lymphadenopathy). The clinical picture is usually vague, although nephrotic syndrome and chronic renal failure may occur. Typical manifestations of IgG4-RKD on CT are multiple low-dense foci, thickening of the renal pelvis, diffuse kidney enlargement. Renal involvement in IgG4-RD is often accompanied by low levels of complement. Early detection and treatment of IgG4-RKD are extremely important due to the increase in morbidity and mortality due to the development of chronic kidney disease. Glucocorticoids (GC) are first-line drugs for IgG4-RD. Despite a good response to GC, even a slight delay in treatment can lead to the development of renal tissue atrophy. The use of immunosuppressive drugs is advisable in cases when the dose of GC cannot be reduced due to the constantly high activity of the disease. Rituximab (a CD20+ B-lymphocyte inhibitor) may be used in patients with a recurrent course of IgG4-RKD.

Keywords: IgG4-related disease; kidneys; tubulointerstitial nephritis; membranous glomerulonephritis; review

Яременко О.Б., Коляденко Д.И.

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

Поражение почек при IgG4-зависимом заболевании

Резюме. IgG4-зависимое заболевание (IgG4-ЗЗ) — это иммуноопосредованное фиброзно-воспалительное заболевание, характеризующееся образованием склеротических опухолевидных масс с плотными лимфоплазмацитарными инфильтрациями, содержащими значительное количество IgG4-плазматических клеток. Для IgG4-ЗЗ характерен широкий спектр клинических проявлений, поскольку болезнь может вовлекать практически любой орган. Поражение почек наблюдается у около 15 % больных IgG4-ЗЗ. В статье представлен обзор литературных данных о клинических проявлениях IgG4-зависимого заболевания почек (IgG4-ЗЗП), особенностях диагностики и современных подходах к лечению. Обзор научных публикаций проводился в международной электронной наукометрической базе данных PubMed по ключевым словам «IgG4-related kidney disease», «IgG4-RKD radiographic findings», «IgG4-related tubulointerstitial nephritis», «IgG4-related membranous glomerulonephritis» за период 2012–2020 гг. Наиболее распространенными формами поражения почек при IgG4-ЗЗ являются тубулоинтерстициальный нефрит и мембранозный гломерулонефрит. Болеют чаще мужчины старшего возраста. На момент установления диагноза у пациентов преимущественно уже имеются сопутствующие экстрауренальные

проявления IgG4-ЗЗ (сиалоаденит, панкреатит, лимфаденопатия). Клиническая картина, как правило, невыраженная, хотя могут иметь место нефротический синдром и хроническая почечная недостаточность. Типичными проявлениями IgG4-ЗЗП на компьютерной томографии являются множественные очаги низкой плотности, утолщение почечной лоханки, диффузное увеличение почек. Заболевание почек при IgG4-ЗЗ часто сопровождается низким уровнем комплемента. Своевременное выявление и лечение IgG4-ЗЗП является чрезвычайно важным из-за увеличения заболеваемости и смертности в результате развития хронической болезни почек. Глюкокортикоиды (ГК) являются препаратами первой линии при IgG4-ЗЗ. Несмотря на хороший ответ на терапию ГК, даже незначительная задержка в лечении может привести к развитию атрофии почечной ткани. Использование иммуносупрессоров целесообразно в случаях, когда доза ГК не может быть снижена из-за постоянно высокой активности заболевания. У больных с рецидивирующим течением IgG4-ЗЗП возможно применение ритуксимаба (ингибитор CD20+ В-лимфоцитов).

Ключевые слова: IgG4-зависимое заболевание; почки; тубулоинтерстициальный нефрит; мембранозный гломерулонефрит; обзор

Зограб'ян Р.О., Закордонець В.П., Малик А.І., Полончук Н.М.

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

Методи елімінації анти-А/В антитіл під час підготовки до АВО-несумісної трансплантації нирки

Резюме. Трансплантація нирки є золотим стандартом при лікуванні термінальної ниркової недостатності і може бути виконана за наявності трупного трансплантата або живого родинного донора. АВО-несумісна трансплантація нирки може призвести до опосередкованого антитілами відторгнення. У статті розглянуті методи визначення анти-А/В антитіл. У світі існує низка методів елімінації анти-А/В антитіл для підготовки до АВО-несумісної трансплантації нирки, кожний з яких має свої переваги та недоліки. Тому потрібні подальші дослідження в даному напрямку для визначення тактики вибору оптимального методу в кожному конкретному випадку. Особливу увагу приділено сучасним методам елімінації анти-А/В антитіл та протоколам ведення таких пацієнтів, їх порівнянню. Проаналізовано можливості використання методик в Україні.

Ключові слова: термінальна ниркова недостатність; анти-А/В антитіла; АВО-сумісна трансплантація нирки; АВО-несумісна трансплантація нирки

Трансплантація АВО-несумісного органа може призвести до опосередкованого антитілами відторгнення. Важливим фактором виживання трансплантата є запобігання реакції «антиген — антитіло», що виникає між циркулюючими в крові реципієнта анти-А/В антитілами та чужими антигенами, що наявні на ендотеліальних клітинах судин трансплантата.

Точне визначення титру групових антитіл системи АВО дозволяє підібрати адекватний протокол підготовки пацієнта до АВО-несумісної трансплантації [1, 2].

Антитіла системи АВО — аглютиніни α і β є нормальними (природними) у людини. Вони належать до повних антитіл, що добре реагують у сольовому середовищі. Існує метод визначення повних імунних антитіл системи АВО за допомогою реакції сольової аглютинації, рекомендований Наказом МОЗ України № 164 від 05.07.1999 року. Для дослідження використовують сироватку реципієнта (не менше 1 мл), що розводять 0,9% розчином NaCl відповідно (1 : 4; 1 : 8; 1 : 16 і т.д. до 1 : 8000), і 3% стандартні еритроцити (А і В). Після 60 хв інкубації проводять оцінку результатів (візуально чи під мікроскопом) за найбільшим розведенням сироватки, в якій відмічається аглютинація стандартних еритроцитів. Недоліками

даного методу є те, що він потребує великої затрати часу (оскільки необхідно підготувати розведення сироватки і 1 годину інкубувати її з еритроцитами) і недостатньо начиний. Результати методу залежать від правильного забору матеріалу і дотримання максимальної точності при розведенні сироватки реципієнта [1]. Перевагою методу є його доступність: він не потребує закупки додаткового та дорогого обладнання.

Існує також мікротипуюча гелева технологія визначення титру анти-А/В антитіл, в якій використовується комбінація методів аглютинації та гель-фільтрації. Реакції проводять у пластикових діагностичних ID-картках, які містять спеціальний гель, до якого додають стандартні еритроцити і розведену сироватку реципієнта. Для визначення титру природних антитіл використовують 200–400 мкл сироватки крові. Готують її розведення. Далі в кожному мікропробірку додають 50 мкл 0,8% стандартних еритроцитів відповідної групи крові і 25 мкл одного з розведень сироватки. Інкубують 20–25 хв при t 21–23° і далі центрифугують. Визначають титр досліджуваних антитіл за граничним розведенням, при якому виявляється аглютинація в товщі гелю [3].

Недоліки методу — затратний за вартістю.

Преваги методу. Даний метод дозволяє точніше визначати титр досліджуваних антитіл, виявляє сенсibiliзацію на більш ранніх стадіях розвитку. Для дослідження використовують малу кількість сироватки, що є менш травматичним для пацієнта. Метод є найбільш наочним, оскільки виключає труднощі інтерпретації результатів за рахунок проведення візуальної оцінки реакції аглютинації в товщі колонки гелевої карти. Для проведення реакції потребується менше часу за рахунок скорочення часу інкубації. Результати можуть зберігатися тривалий час для порівняння з результатами подальших досліджень (тобто можлива архівація), що не є можливим в методиці визначення титру антитіл в сольовому розчині [3].

Основні методи елімінації анти-А/В антитіл

Після точного визначення титру групових антитіл наступною задачею є передопераційне видалення анти-А/В антитіл до безпечного рівня і підтримка даного рівня протягом принаймні раннього післяопераційного періоду. Для вирішення даного завдання застосовується низка методів терапевтичного аферезу.

Плазмаферез на сьогодні використовує більшість центрів для видалення анти-А/В антитіл при проведенні АВ0-несумісних трансплантацій. Процедура передбачає поділ крові реципієнта на клітинні елементи, які повертаються реципієнту, і плазму, що видаляється. Для заміщення вилученої плазми можна використовувати колоїдні розчини, наприклад людського альбуміну, кристалоїдні розчини, наприклад фізіологічний, а також свіжозаморожену плазму (СЗП), що не містить анти-А/В антитіл, тобто плазму тільки АВ(IV) групи крові. Перевагами методу є те, що плазмаферез давно і широко використовується практично всіма трансплантаційними центрами. За допомогою даного методу з крові потенційного реципієнта можуть бути видалені інші донорспецифічні антитіла, наприклад анти-НLA, та компоненти комплекменту, які також можуть нашкодити трансплантату [4].

У зв'язку з тим, що при проведенні плазмаферезу видаляються не тільки анти-А/В антитіла, а й інші білкові молекули, що містяться в плазмі, завдання адекватного поповнення даних втрат залишається невирішеним. При використанні донорської СЗП можливі алергічні реакції до анафілаксії, крім того, існує хоч і не високий, але цілком реальний ризик передачі інфекцій. Також відомі випадки помилкового використання для заміщення білкових втрат плазми тієї ж групи крові, що і в реципієнта, що зводить нанівець ефективність проведеної процедури і може навіть підвищити рівень анти-А/В антитіл.

Спроби відмови або мінімізації використання СЗП можуть призвести до ризику кровотеч або тромбозів, оскільки не відбувається адекватне поповнення факторів згортання крові. Крім того, при проведенні будь-яких екстракорпоральних процедур спостерігається зниження числа тромбоцитів, що є ще одним фактором ризику розвитку кровотечі [5–7].

Для вирішення проблем і зниження ризиків, які пов'язані з проведенням плазмаферезу, в Японії був розроблений метод видалення імуноглобулінів, який

отримав назву «каскадний плазмаферез» (в зарубіжній літературі — double-filtration plasmapheresis) [8, 9]. Даний метод дозволяє селективно видаляти частину плазми пацієнта, що містить імуноглобуліни. Насамперед, як і при плазмаферезі, кров пацієнта розділяється на формені елементи і плазму (перший етап), далі плазма проходить через спеціальний сепаратор (другий етап), де відокремлюються білки, що мають певну молекулярну масу (імуноглобуліни). Ця частина плазми видаляється, а формені елементи крові і плазма, що не містить імуноглобулінів, повертаються пацієнту.

Преваги методу. Оскільки плазмові фактори згортання крові, а також молекули альбуміну мають більшу порівняно з імуноглобулінами молекулярну вагу, процедура не супроводжується значною їх втратою, і, отже, об'єм СЗП й альбуміну, необхідний для заміщення, значно менше, ніж при плазмаферезі. У зв'язку з цим може оброблятися істотно більший об'єм плазми — до 10 літрів за один сеанс [10]. До недоліків методу можна віднести те, що проведення каскадного плазмаферезу дорожче та складніше порівняно зі звичайним плазмаферезом, оскільки потрібна установка додаткового фільтра і магістралей. Деякі автори відзначають, що при проведенні кількох сеансів каскадного плазмаферезу протягом невеликого проміжку часу в пацієнтів спостерігалось значиме зниження концентрації фактора XIII і фібриногену, що може потребувати інфузії СЗП або кріопреципітату [11, 12].

Higgins і співавт. вважають основною перешкодою до збільшення об'єму плазми, оброблюваної протягом однієї процедури, розвиток у пацієнтів гемодинамічних порушень [10]. Причиною таких порушень, найімовірніше, є втрати альбуміну і, внаслідок цього, порушення транспорту води в організмі пацієнта [13].

Імуноадсорбція з протеїном А (А-IA) і Ig-імуноадсорбція (Ig-IA) — методи терапевтичного аферезу, що призначені для селективного видалення з плазми пацієнта імуноглобулінів. Процедура видалення імуноглобулінів полягає в пропущенні плазми пацієнта через спеціальний фільтр, або, як прийнято говорити, сорбційну колонку. Сорбційна колонка становить собою матрикс (наприклад, сефароза, скляні або силіконові кульки), на якому розташовані молекули, здатні зв'язувати імуноглобуліни.

У колонці для А-IA на матриксі іммобілізований протеїн А виділяється з клітинної стінки *Staphylococcus aureus*. При проходженні плазми пацієнта через колонку Fc-фрагмент IgG ковалентно зв'язується з протеїном А, таким чином з плазми видаляються імуноглобуліни класу G. При цьому найбільш ефективно видаляються підкласи IgG1, IgG2 і IgG4. Плазма, очищена від імуноглобулінів, повертається пацієнту. При проходженні через колонку для А-IA одного об'єму циркулюючої плазми видаляється близько 90 % імуноглобулінів класу G і приблизно 55 % імуноглобулінів класів M і A. При цьому не спостерігається значне зниження рівня фібриногену [14, 15].

Колонка для Ig-імуноадсорбції на своєму матриксі містить поліклональні антитіла до імуноглобуліну людини. Механізм й ефективність елімінації імуноглобулінів такі ж, як і при проведенні А-IA [16, 17].

A-IA і Ig-IA мають усі переваги каскадного плазмаферезу, при цьому втрати факторів згортання практично зведені до нуля. Потреби в заміщенні втрат білка, як правило, не виникає навіть у тому разі, коли проводяться кілька сеансів протягом короткого проміжку часу.

До недоліків даних методів порівняно з плазмаферезом і каскадним плазмаферезом можна віднести те, що вони мають обмежену здатність видалити імуноглобуліни класу M і IgG3. На сьогодні не цілком ясна роль імуноглобулінів даних класів у розвитку антитілоопосередкованого відторгнення при ABO-несумісній трансплантації нирки [17]. Однак у 2007 році Tyden і співавт. повідомили про результати кількох ABO-несумісних трансплантацій нирки з використанням A-IA для передопераційної підготовки. В одного пацієнта з трьох у післяопераційному періоді розвинулося гостре антитілоопосередковане відторгнення, що автори пов'язують із недостатньою ефективністю процедур A-IA в передопераційному періоді [18].

Використання методів напівселективної імуноадсорбції пов'язане з додатковими витратами на придбання колонок і матеріалів. За оцінками Tyden і співавт. [18] і Schwenger і співавт. [19], дані витрати становлять 10 000–12 000 доларів США на одного пацієнта порівняно з плазмаферезом.

Перші повідомлення про експериментальне застосування антигенспецифічної імуноадсорбції з'явилися в 1970-х роках [20, 21]. У 1979 році Terman і співавт. повідомили про успішне лікування пацієнта із системним червоним вовчаком за допомогою специфічної імуноадсорбції антитіл до ДНК [22], а трохи пізніше Bensinger і співавт. опублікували результати першого дослідження застосування імуноадсорбції для видалення анти-A/B антитіл для підготовки пацієнтів до ABO-несумісній трансплантації кісткового мозку. Імуносорбентами були синтетичні A- або B-антигени, іммобілізовані на кремнієвому матриці [23]. Надалі дана система стала реалізовуватися як комерційний продукт під назвою Synsoorb/Biosorb® й активно застосовується у всьому світі для проведення несумісних за групою крові трансплантацій [24–27]. Однак на початку 1990-х років через частий прояв побічних ефектів (тромбоцитопенія, алергічні реакції, утруднення дихання, болі в грудях і спині, шлунково-кишкові кровотечі, раптові смерті) [25, 28] було зупинено виробництво даних імуносорбційних колонок.

У 2001 році стала доступною для клінічного використання нова система антигенспецифічної імуноадсорбції анти-A/B антитіл (Glycosorb ABO®, Glycohex Transplantation AB, Lund, Sweden). Імуносорбційна колонка становить собою іммобілізовані на сефарозному матриці термінальні трисахариди антигену A або B [29]. Перша ABO-несумісна трансплантація з використанням системи Glycosorb була виконана у вересні 2001 року в Karolinska University Hospital, Стокгольм, Швеція [30].

До переваг даного методу видалення циркулюючих антигрупових антитіл слід віднести високу ефективність, відсутність потреби в компенсації втрат білка свіжозамороженою плазмою або альбуміном. Варто відзначити, що висока вартість і неможливість повторно-

го використання імуносорбційної колонки істотно обмежують застосування даної технології. У зв'язку з цим останнім часом дослідження спрямовані на створення колонок багаторазового застосування.

Таким чином, у світі існує низка методів елімінації анти-A/B антитіл для підготовки до ABO-несумісній трансплантації нирки, кожний з яких має свої переваги та недоліки. Тому потрібні подальші дослідження в даному напрямку для визначення тактики вибору оптимального методу в кожному конкретному випадку.

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

Фінансування: власні кошти авторів.

Особистий вклад авторів: Р.О. Зограб'ян — ідея, загальний аналіз, В.П. Загордонець — системний аналіз, А.І. Малик — збір матеріалу, написання статті, Н.М. Полончук — збір матеріалу, написання статті.

Список літератури

1. *Визначення груп крові за системою ABO, резус та імуних антитіл: Інструкція МОЗУ, Київського НДІ гематології та трансфузіології, Львівського НДІ патології крові та трансфузійної медицини. Київ, 1999. С. 1-47.*
2. *Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Лабораторна імунологія. Київ, 2004. С. 64-66.*
3. *Цирюльникова О.М., Готьє С.В., Поронова А.К. Патент RU 2526820. Федеральний научний центр трансплантології та штучних органів ім. акад. В.И. Шумакова МЗРФ.*
4. *Pierson R.N., 3rd, Loyd J.E., Goodwin A. et al. Successful management of an ABO-mismatched lung allograft using antigen-specific immunoadsorption, complement inhibition, and immunomodulatory therapy. Transplantation. 2002. 1. Vol. 74. P. 79-84.*
5. *Chirside A., Urbaniak S.J., Prowse C.V. et al. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. Br. J. Haematol. 1981. 4. Vol. 48. P. 627-634.*
6. *Domen R.E., Kennedy M.S., Jones L.L. et al. Hemostatic imbalances produced by plasma exchange. Transfusion. 1984. 4. Vol. 24. P. 336-339.*
7. *Huestis D.W. Risks and safety practices in hemapheresis procedures. Arch. Pathol. Lab. Med. 1989. 3. Vol. 113. P. 273-278.*
8. *Agishi T., Kaneko I., Hasuo Y. et al. Double filtration plasmapheresis. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1980. Vol. 26. P. 406-411.*
9. *Tanabe K. Double-filtration plasmapheresis. Transplantation. 2007. 12 Suppl. Vol. 84. P. 30-32.*
10. *Higgins R., Lowe D., Hathaway M. et al. Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation. Ther. Apher. Dial. 2010. 4. Vol. 14. P. 392-399.*
11. *Hanafusa N., Kondo Y., Suzuki M. et al. Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII Activity. Ther. Apher. Dial. 2007. 3. Vol. 11. P. 165-170.*
12. *Lin S.M., Yeh J.H., Lee C.C. et al. Clearance of fibrinogen and von Willebrand factor in serial double-filtration plasmapheresis. J. Clin. Apher. 2003. 2. Vol. 18. P. 67-70.*
13. *Yeh J.H., Chen W.H., Chiu H.C. Hemodynamic study of serial double-filtration plasmapheresis. J. Clin. Apher. 2002. 1. Vol. 17. P. 33-37.*
14. *Belak M., Borberg H., Jimenez C. et al. Technical and clinical experience with protein A immunoadsorption columns. Transfus. Sci. 1994. 4. Vol. 15. P. 419-422.*

15. Belak M., Widder R.A., Brunner R. et al. Immunoabsorption with protein A-Sepharose or silic. *Lancet*. 1994. 8900. Vol. 343. P. 792-793.
16. Rabitsch W., Knobl P., Greinix H. et al. Removal of persisting iso-haemagglutinins with Ig-Therasorb immunoabsorption after major ABO-incompatible non-myceloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003. 11. Vol. 18. P. 2405-2408.
17. Wahrman M., Schiemann M., Marinova L. et al. Anti-A/B antibody depletion by semiselective versus ABO blood group-specific immunoabsorption. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012. 5. Vol. 27. P. 2122-2129.
18. Tyden G., Kumlien G., Efvergren M. Present techniques for antibody removal. *Transplantation*. 2007. 12 Suppl. Vol. 84. P. 27-29.
19. Schwenger V., Morath C. Immunoabsorption in nephrology and kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010. 8. Vol. 25. P. 2407-2413.
20. Terman D.S., Petty D., Harbeck R. et al. Specific removal of DNA antibodies in vivo by extracorporeal circulation over DNA immobilized in collodion charcoal. *Clin. Immunol. Immunopathol*. 1977. 1. Vol. 8. P. 90-96.
21. Terman D.S., Tavel T., Petty D. et al. Specific removal of antibody by extracorporeal circulation over antigen immobilized in collodion-charcoal. *Clin. Exp. Immunol*. 1977. 1. Vol. 28. P. 180-188.
22. Terman D.S., Buffaloe G., Mattioli C. et al. Extracorporeal immunoabsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1979. 8147. Vol. 2. P. 824-827.
23. Bensinger W.I., Baker D.A., Buckner C.D. et al. Immunoabsorption for removal of A and B blood-group antibodies. *N. Engl. J. Med*. 1981. 3. Vol. 304. P. 160-162.
24. Alexandre G.P., Squifflet J.P., De Bruyere M. et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant. Proc*. 1987. 6. Vol. 19. P. 4538-4542.
25. Bannett A.D., McAlack R.F., Raja R. et al. Experiences with known ABO-mismatched renal transplants. *Transplant. Proc*. 1987. 6. Vol. 19. P. 4543-4546.
26. Rydberg L., Nyberg G., Attman P.O. et al. Characterization of the anti-A antibody binding in an ABO-incompatible living donor renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1994. 8. Vol. 9. P. 1162-1165.
27. Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation: why do kidney grafts survive? *Transplant. Proc*. 2004. 2 Suppl. Vol. 36. P. 193-196.
28. Tanabe K., Tokumoto T., Ishida H. et al. Excellent outcome of ABO-incompatible living kidney transplantation under pre-transplantation immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid. *Transplant. Proc*. 2004. 7. Vol. 36. P. 2175-2177.
29. Kumlien G., Ullstrom L., Losvall A. et al. Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion*. 2006. 9. Vol. 46. P. 1568-1575.
30. Tyden G., Kumlien G., Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003. 4. Vol. 76. P. 730-731.

Отримано/Received 23.04.2021

Рецензовано/Revised 06.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.05.2021 ■

Information about authors

Zograban R.O., MD, Head of the Kidney Transplantation and Dialysis Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2979-8290>.

Zakordonetz V.P., Medical Doctor, Kidney Transplantation Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: zakordonetsv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1094-5054>.

Malyk A.I., Medical Doctor, Kidney Transplantation Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: andrimalyk@gmail.com

Polonchuk N.M., Medical Doctor, Kidney Transplantation Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliapolonchuk15@gmail.com

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 funding. Authors' own funds.

Contribution of the authors: R.O. Zograban — concept, general analysis; V.P. Zakordonetz — systemic analysis, A.I. Malyk — collecting material, writing the article; N.M. Polonchuk — collecting material, writing the article.

R.O. Zograban, V.P. Zakordonetz, A.I. Malyk, N.M. Polonchuk
State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Methods of anti-A/B antibodies elimination in preparation for ABO incompatible kidney transplantation

Abstract. Kidney transplantation is considered the gold standard in the treatment of end-stage renal disease and can be performed if cadaveric or living related donor organ is available. ABO incompatible kidney transplantation can lead to antibody-mediated rejection. There are a number of methods in the world for the elimination of anti-A/B antibodies to prepare for ABO incompatible kidney transplantation, each of which has its advantages and disadvantages.

Therefore, further researches are needed in this direction to determine the optimal method in each case. Particular attention is paid to modern methods of anti-A/B antibodies elimination, protocols for managing such patients, and their comparison. The possibilities of using these methods in Ukraine are analyzed.

Keywords: end stage renal failure; anti-A/B antibodies; ABO compatible kidney transplantation; ABO incompatible kidney transplantation

Зограб'ян Р.О., Закордонєць В.Ф., Малик А.І., Полончук Н.М.

ГУ «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. А.А. Шалімова» НАМН України, г. Київ, Україна

Методи елімінації анти-А/В антител при підготовці к АВО-несовместимой трансплантації почки

Резюме. Трансплантація почки являється золотим стандартом в ліченні термінальної почечної недостаточності і може бути виконана при наявності трупної трансплантації или живого родственого донора. АВО-несовместимая трансплантація почки може привести к опосередованному антителами отторженію. В статті розглянуті методи визначення анти-А/В антител. Таким образом, в мире существует целый ряд методов элиминации анти-А/В антител для подготовки к АВО-несовместимой трансплантації почки, каждый из которых имеет свои преимущества

и недостатки. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для определения тактики выбора оптимального метода в каждом конкретном случае. Особое внимание уделено современным методам элиминации анти-А/В антител и протоколам ведения таких пациентов, их сравнению. Проанализированы возможности использования методик в Украине.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность; анти-А/В антитела; АВО-совместимая трансплантація почки; АВО-несовместимая трансплантація почки

Що ви можете зробити для своїх нирок? Пам'ятка пацієнту (поради WKD 2021)

Захворювання нирок — це тихі вбивці, що можуть значною мірою вплинути на якість вашого життя. Існує кілька способів зменшити ризик розвитку захворювань нирок.

Підтримуйте фізичну форму, будьте активними

Це може допомогти підтримати ідеальну масу тіла, знизити артеріальний тиск і ризик хронічної хвороби нирок.

Харчуйтеся повноцінно

Це може допомогти підтримати ідеальну масу тіла, знизити артеріальний тиск, запобігти діабету, серцевим захворюванням та іншим захворюванням, пов'язаним із хронічною хворобою нирок.

Зменшіть споживання солі. Рекомендована кількість натрію — 5–6 грамів солі на день. Сюди входить сіль, яку вже містить ваша їжа (близько чайної ложки). Щоб зменшити споживання солі, не додавайте її в їжу та уникайте місць швидкого харчування. Контролювати споживання солі буде простіше, якщо ви будете готувати їжу самостійно зі свіжих інгредієнтів.

Перевірте і контролюйте рівень цукру у крові

Приблизно половина людей, які страждають на діабет, не знають про своє захворювання. Тому вам потрібно зробити перевірку рівня цукру у крові як складову загального обстеження організму. Це особливо важливо для тих, хто наближається до середнього віку або старше. Приблизно у половини людей, які страждають на цукровий діабет, розвивається ураження нирок, але цьому можна запобігти або обмежити це, якщо цукровий діабет добре контролюється. Регулярно перевіряйте роботу нирок за допомогою аналізів крові (креатинін, сечовина) та сечі.

Перевірте і контролюйте свій артеріальний тиск

Приблизно половина людей з високим кров'яним тиском не знають про свою проблему. Тому вам потрібно зробити перевірку артеріального тиску як складову загального обстеження організму. Це особливо важливо для тих, хто наближається до середнього віку або старше. Високий кров'яний тиск може пошкодити нирки. Це особливо ймовірно, коли існує зв'язок з іншими факторами, такими як діабет, високий рівень холестерину та серцево-судинні хвороби. Ризик можна зменшити за допомогою належного контролю артеріального тиску.

Нормальний рівень артеріального тиску у дорослих становить 120/80 мм рт.ст. Гіпертонія діагностується, якщо при вимірюванні в два різні дні показники систолічного артеріального тиску в обидва дні становлять ≥ 130 мм рт.ст. та/або діастолічні показники артеріального тиску в обидва дні становлять ≥ 90 мм рт.ст.

Якщо ваш артеріальний тиск постійно вище за норму (особливо якщо ви молода людина), вам слід проконсультуватися зі своїм лікарем для обговорення ризиків, необхідності модифікації способу життя та терапії ліками.

Споживайте відповідну кількість рідини

Правильний рівень споживання рідини для будь-якої людини залежить від багатьох факторів, включаючи фізичні навантаження, клімат, стан здоров'я, вагітність і годування груддю.

Зазвичай це означає 8 чашок — приблизно 2 літри на день — для здорової людини в комфортних кліматичних умовах.

Цю дозу потрібно коригувати, коли людина знаходиться у тяжких кліматичних умовах. Можливо, вам доведеться відкоригувати споживання рідини, якщо ви маєте захворювання нирок, серця або печінки. Проконсультуйтеся з лікарем щодо відповідного споживання рідини в вашому стані.

Не паліть

Паління уповільнює приплив крові до нирок. Коли до нирок потрапляє менше крові, це може зменшити їх здатність нормально функціонувати. Паління також збільшує ризик раку нирок приблизно на 50 відсотків.

Не приймайте безрецептурні протизапальні/знеболюючі препарати регулярно

Загальнозживані ліки, такі як нестероїдні протизапальні засоби/знеболюючі засоби (зокрема, ібупрофен), можуть зашкодити ниркам, якщо їх приймати регулярно.

Якщо ви маєте захворювання нирок або знижену функцію нирок, прийом лише декількох доз може завдати шкоди вашим ниркам. Якщо ви маєте сумніви, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

Перевірте роботу нирок, якщо ви маєте один або кілька факторів високого ризику:

- діабет;
- гіпертонію;
- ожиріння;
- сімейну історію захворювання нирок.

Підготував проф. Д. Іванов ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською та 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 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 (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 двома мовами (українською та англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу 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, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською 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 двома мовами (українською та англійською) після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних

періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового записування і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarism.org/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму 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») ■

**Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.**

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

НЕВРОЛОГІЯ		
Н01323	Актуальні питання нервових хвороб у практиці сімейного лікаря / Свиридова Н.К. — 239 с.	150,00
НЕФРОЛОГІЯ		
Н04047	Анемия при хронической болезни почек: руководство / Давыдкин И.Л., Шутов А.М., Ромашева Е.П. и др. — 64 с.	107,00
Н04039	Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с.	317,00
Н04035	Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шиллов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с.	335,00
Н04024	Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В.Шатохина. — 288 с.	168,00
Н04027	Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с.	150,00
Н04042	Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с.	261,00
Н04053	Мочекаменная болезнь. Руководство для врачей / И.С.Колпаков. — 368 с.	387,00
Н04037	Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с.	446,00
Н04018	Нефрология: главные аспекты. - 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с.	50,00
Н04030	Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с.	142,00
Н04043	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	250,00
Н04051	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-тє вид., переробл.), м'який переплет / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 460 с.	200,00
Н04052	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-тє вид., переробл.), твердий переплет / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 464 с.	300,00
Н04054	Нефрологія. Національний підручник / Іванов Д.Д., Пиріг Л.А. — 315 с.	350,00
Н04059	Нефрологія: термінологічно-тлумачний словник / Іванов Д.Д., Кушніренко С.В., Пиріг Л.А., Ротова С.О., Таран О.І. — 116 с.	150,00
Н04012	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	189,00
Н04008	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	193,00
Н04005	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у дітей и подростков / С.П. Яцык. — 176 с.	111,00
Н04006	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	125,00
Н04009	Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин.	116,00
Н04001	Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите / О.В.Синяченко, С.В.Зяблицев, П.А. Чернобривцев. — 152 с.	50,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
www.bookvamed.com.ua**



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

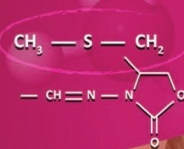
ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

МАКМІРОР

ніфуратель, табл. 200 мг



нітрофуран
останнього
покоління¹

АБСОЛЮТНА ВПЕВНЕНІСТЬ В ПЕРЕМОЗІ НАД ЦИСТИТОМ!²

- Якнайшвидше усунення клінічних симптомів циститу³
- Профілактика рецидивів⁴
- Відновлення біоценозу кишечника⁵

6-9
років

9-12
років

12 років та
дорослі



Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР таблетки, вкриті оболонкою. Р.С. № UA / 5045/01/01, наказ МОЗ України № 7 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфурателю 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання.** Вулвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджками, хламідіями, грибами роду Candida). Захворювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вулвовагінальні інфекції. **Дорослі:** 1 таблетка 3 рази на добу після їжі для лікування жінки і її партнера при можливості. Для місцевого лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. **Діти від 10 років і старші:** рекомендована доза становить 10 мг на кг на добу, розділена на 2 прийоми. Приймають препарат після їди. Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. **Інфекції сечовивідних шляхів.** **Дорослі:** рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг на прийом 3 рази на день) після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. **Діти від 6 років і старші:** рекомендована доза становить 10-20 мг на кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийоми. Приймають після їжі. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекції сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: *рідко* (<1/10 000, <1/1 000): нудота, гіркота в роті, діарея; *дуже рідко* (<1/10 000): блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: *дуже рідко* (<1/10 000): висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичні нейропатії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічно значуща взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не встановлена. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Діючою речовиною Макмірор є похідне нітрофурану — ніфуратель. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойна і протигрибкова активність. Ніфуратель є протибактеріальним засобом для грампозитивних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на Lactobacillus spp. Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакокінетика.** Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,8 години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незмінному вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявляється у внутрішньочеревній циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайоміться з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F., Fumel P. Antimicrobial activity of Nitrofurantoin. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 32:545, 1985. 2. Cibert J. The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin. *Lyon Medical*, 239:47, 1978. 3. Nitrofurantoin in urinary tract infections. Barlow A.M., Cartner R., *Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections*, 1972. 4. Nitrofurantoin in chronic urinary infections. Pujari B.R. et al., *The Mansfield Group of Hospital Noting* (UK), *Genitourinary and Urology Wards*. *J Urol* 1972; 107:112-116. 5. Кочаньонна С.Ю., Сердюк О.А. Ефективність застосування ніфурателю при ліченні дисбактеріозу у дітей. *Вопросы практической педиатрии*. 2006 г. Том 1, № 4. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор, затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 7 від 05.01.2017, р/с № UA/5045/01/01.

20 ТАБЛЕТОК, ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ Р.П. UA/5045/01/01

МАКМІРОР НІФУРАТЕЛЬ

Показання: див. інструкцію для медичного застосування.
Склад. Діюча речовина: ніфуратель - 200 мг. **Допоміжні речовини:** крохмаль кукурудзяний, крохмаль рисовий, поліетиленгліколь 6000, тальк, магнею стеарат, желатин, гуміарабік, сахароза, магнею 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