

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

Том 8, № 2, 2019

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ®

ПОЧКИ KIDNEYS

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

www.mif-ua.com

Том 8,
№ 2, 2019



Одинець
Юрій
Васильович,
д.м.н., професор



Живи за правилами

НИРКИ. ПОЧКИ. KIDNEYS

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

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

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

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

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

4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2018;0:1-14



Не рекомендовано

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

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

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмБХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

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

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

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



Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Нирки

Флагман нефрології

Почки

Флагман нефрологии

Kidneys

The leadership of nephrology

Ročki

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

Том 8, № 2, 2019

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



mif.ua.com



journals.urau.ua

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 8, № 2, 2019

DOI: 10.22141/2307-1257.8.2.2019

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

Передплатний індекс 68277



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

Шеф-редактор Заславський О.Ю.
Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу ма-
сової інформації КВ № 20596-10396ПР. Видано Державною
реєстраційною службою України 24.02.2014 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних ро-
біт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Наказ МОН України від 12.05.2015 р. № 528.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НМАПО імені П.Л. Шупика від
15.05.2019 р., протокол № 5

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 11,16.
Зам. 2019-kidneys-28. Тираж 10 000 прим.

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

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

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

Головний редактор
Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасечніков С.П. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

© НМАПО імені П.Л. Шупика, 2019
© Іванов Д.Д., 2019
© Заславський О.Ю., 2019



По́чки

Kidneys

**Specialized Reviewed
Practical Scientific Journal**

Volume 8, № 2, 2019

DOI: 10.22141/2307-1257.8.2.2019

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



**Co-founders:
Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
Ivanov D.D.
Zaslavsky O.Yu.**

**Editorial Director
Managing Editor**

**Zaslavsky O.Yu.
Kuprinenko N.V.**

Correspondence addresses

Subscription department:

**info@mif-ua.com
Tel. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26**

Advertising and Drug Promotion Department:

**reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net**

In Ukrainian, Russian and English

*Registration certificate KB № 20596-10396ПР. Issued by State
Registration Service of Ukraine 24/02/2014.*

*The journal is entered into the list of specific scientific publishings
of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis. Order
of Ministry of Health of Ukraine dated 12/05/2015, № 528.*

*Recommended for publication and circulation via the Internet
on the resolution of Scientific Council of Shupyk National Medi-
cal Academy of Postgraduate Education dated 15/05/2019,
Protocol № 5*

Folio 60x84/8. Printer's sheet 11,16.

Order 2019-kidneys-28. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel./fax: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

www.mif-ua.com

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Dmytro D. Ivanov

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv)

Korzh O.M. (Kharkiv)

Kuryata O.V. (Dnipro)

Odynets Yu.V. (Kharkiv)

Pasechnikov S.P. (Kyiv)

Pyrig L.A. (Kyiv)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Levtchenko E. (Belgium)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education, 2019

© Ivanov D.D., 2019

© Zaslavsky O.Yu., 2019

Зміст**Сторінка редактора**

Звернення головного редактора 7

Анонси

13 вересня 2019 р. відбудеться 13-та Нефрологічна академія. Annual 13th REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy) CME Course. VASCULITIS: ONSET, MANAGEMENT, FOLLOW-UP 8

Оригінальні статті

Іванов Д.Д., Іванова Т.П., Федоренко О.Г., Кушніренко С.В., Іванова М.Д.

Можливості сучасної протирецидивної терапії інфекцій сечових шляхів у дітей: дослідження CRUTIL 9

Вакулєнко Л.І.

Варіабельність серцевого ритму в дітей із хронічним пієлонефритом і хронічною хворобою нирок І-ІІІ стадії 17, 23

Пішак В.П., Ризничук М.О., Хмара Т.В.

Органи сечової системи: розвиток, уроджена патологія 30

Головач І.Ю., Егудина Е.Д.

Прецизионная диагностика люпус-нефрита: возможности и роль биомаркеров 36

Кушніренко С.В.

Модальність нирково-замісної терапії і виживаність в популяції дітей з термінальною стадією ниркової недостатності 50

На допомогу практикуючому лікарю

Іванов Д.Д.

Діуретики в сучасній нефрології 60

Contents**Editor's Page**

Appeal of Editor-in-Chief 7

Announcements

Annual 13th REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy) CME Course VASCULITIS: ONSET, MANAGEMENT, FOLLOW-UP will be held on September 13, 2019 8

Original Articles

D.D. Ivanov, T.P. Ivanova, O.G. Fedorenko, S.V. Kushnirenko, M.D. Ivanova

Options of modern anti-relapse therapy for urinary tract infections in children: CRUTIL trial 9

L.I. Vakulenko

Heart rate variability in children with chronic pyelonephritis and I-III stages of chronic kidney disease 17, 23

V.P. Pishak, M.A. Ryznychuk, T.V. Khmara

Urinary organs: development and congenital defects 30

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina

Precision diagnosis of lupus nephritis: opportunities and role of biomarkers 36

S.V. Kushnirenko

Modality of renal replacement therapy and survival in the population of children with end-stage renal disease 50

To Help the Practitioner

D.D. Ivanov

Diuretics in modern nephrology 60

Фітотерапія в урології й нефрології

Florian M. Wagenlehner, Dimitri Abramov-Sommariva, Martina Höller, Hubert Steindl, Kurt G. Naber

Порівняння неантибактеріальної терапії лікарськими засобами рослинного походження (BNO 1045) і антибактеріальної терапії (фосфоміцину трометамол) для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе рандомізоване багаточентрове дослідження не меншої ефективності в паралельних групах фази III..... 67

Настанови

Д-р Марк Райт, пані Елізабет Сауткотт, пан Стюарт Вінберг

Ниркова асоціація. Настанови з клінічної практики. Недоїдання при хронічній хворобі нирок (січень 2019) 78

Матеріали конференції

Сучасні нефрологічні знання — кожному лікарю. День нирки в Україні (за матеріалами науково-практичної конференції) 81

Офіційна інформація

Програма науково-практичної конференції з міжнародною участю «Гостре ушкодження та хронічна хвороба нирок як клініко-патогенетичні синдроми» 83

Для наших пацієнтів

Рецидивуючі (повторні) інфекції сечового тракту..... 85

Вимоги до оформлення статей 86

Медична книга 88

Phytotherapy in Urology and Nephrology

Florian M. Wagenlehner, Dimitri Abramov-Sommariva, Martina Höller, Hubert Steindl, Kurt G. Naber

Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial..... 67

Guidelines

Dr Mark Wright, Mrs Elizabeth Southcott BSc, Mr Stuart Wineberg

The Renal Association Clinical Practice Guideline Undernutrition in Chronic Kidney Disease (January, 2019) 78

Proceedings of the Conference

Modern nephrology knowledge — for each doctor. Kidney Day in Ukraine (proceeding of the research-to-practice conference)..... 81

Official Information

Program of the research-to-practice conference with international participation "Acute injury and chronic kidney disease as clinical and pathogenetic syndromes" 83

For Our Patients

Recurrent urinary tract infections 85

Guidelines for Submitting Articles 86

Medical Book 88

Моксогама®

Moxonidine



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

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



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



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

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



Шановні колеги!

Слоган цього номеру — «Живи за правилами».

Великому царю Соломону приписують багато мудрих висловлювань. Згадаємо декілька з них, які, на мій погляд, у своєму житті втілює і яких дотримується наш ювіляр професор Юрій Васильович Одинець.

Шукай мудрості, а не грошей. Тому що мудрість коштовніше за срібло та приносить більше здобутків, ніж золото (Притч. 3:14).

Допомагай людям. Не відмовляй у благу тим, хто цього вартий, коли це в твоєї силі, не кажи ближньому: «Приходь пізніше, я дам тобі це завтра», коли ти маєш те, що він просить. Є можливість допомагати — допомагай.

Це можуть бути гроші, речі, слова, підтримка, твій час, допомагай сьогодні — завтра це їм може бути непотрібне (Притч. 3:27-28).

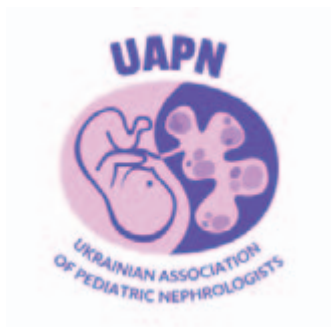
Не лінуйся. Поспиш, потім трохи подрімати, ще трохи потім руки склавши полежиш — і прийде до тебе нужденність, як бродяга, і наздожене потреба, як розбійник (Притч. 6:10-11). Ледачі руки увергають в бідність, а старанні руки приносять багатство (Притч. 10:4).

Вчися! Віддайте перевагу мого повчання сріблу, мої знання — найкращому золоту, тому що мудрість дорожча за перли. У мене багатство і слава, міцний достаток і благоденство. Мій плід краще чистого, найкращого золота, і даю я більше, ніж добірне срібло (Притч. 8:10-11, 18-19).

Богу — віддавай. Шануй Бога своїм надбанням, першими плодами від усіх своїх врожаїв. Тоді наповняться доповна твої комори і молоде вино переповнить твої давильні (Притч. 3:9-10).

З вами, професор Д.Д. Іванов ■





13 вересня 2019 р. відбудеться 13-ТА Нефрологічна академія
Annual 13th REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy) CME Course
VASCULITIS: ONSET, MANAGEMENT, FOLLOW-UP

У програмі двох днів конференції доповіді від дитячих та дорослих спеціалістів за темами вікового перебігу та лікування люпус-нефриту, ANCA-васкуліту та інших васкулітів.

Місце проведення: Irpen Conference Hall in Grand Admiral Resort and SPA.

Програма та реєстрація будуть доступні з червня на сайті www.nephrology.kiev.ua

Організатор: кафедра нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика. ■

Іванов Д.Д.¹, Іванова Т.П.², Федоренко О.Г.³, Кушніренко С.В.¹, Іванова М.Д.⁴

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

²НДСА «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

³Медична практика проф. Д. Іванова, м. Київ, Україна

⁴Università degli Studi di Milano-Bicocca, м. Мілан, Італія

Можливості сучасної протирецидивної терапії інфекцій сечових шляхів у дітей: дослідження CRUTIL

Резюме. Актуальність. Рецидивуючі інфекції сечового тракту становлять серйозну проблему в дитячій нефрології, впливаючи на якість життя й збільшуючи навантаження на систему охорони здоров'я. Облік індивідуальних чинників і розробка підходів до протирецидивної терапії, особливо в дітей без видимих об'єктивних причин рецидиву інфекції, є актуальним завданням. **Матеріали та методи.** Проспективне відкрите багаточентрове рандомізоване в паралельних групах дослідження CRUTIL (Children's Recurrent Urinary Tract Infections on bacteria Lysate) проводили за участі 83 дітей віком від 3 до 15 років ($8,0 \pm 2,2$ року) із рецидивуючими інфекціями сечового тракту. Діти були рандомізовані на 3 групи: перша — 22 дитини, які одержували додаткову терапію лізатом Urivas, друга — 28 дітей, які отримували додаткову терапію лізатом Uro-Vaxom, і третя (контрольна) — 33 дитини, які отримували стандартну терапію. Тривалість імунізаційної терапії становила 6 місяців, пацієнти цих груп також отримували протирецидивне лікування одноразовою дозою уроантисептика на ніч протягом 18 місяців; тривалість спостереження становила 24 місяці. **Результати.** У першій групі дітей, які отримували 6-валентну вакцину з лізатів бактерій Urivas, безрецидивний перебіг до кінця дослідження спостерігався у 87 % (19 дітей). У групі, що отримувала монолізати бактерій Uro-Vaxom, безрецидивний перебіг спостерігався у 72 % (20 дітей) (співвідношення шансів (СШ) 2,5; $P > 0,05$, мінімальне значення очікуваного явища — 4,84). Серед тих, хто не отримував уроантисептики на ніч і лізати бактерій, безрецидивний перебіг документували в 13 дітей (40 %) ($P \leq 0,05$, СШ = 0,26 із групою 6-валентної вакцини). 15% підвищення ефективності при використанні 6-валентного лізату бактерій було отримане за рахунок елімінації *Pseudomonas aeruginosa* й *Enterococcus faecalis*. Надалі з 24-го по 30-й місяць спостереження в групі Uro-Vaxom ще 3 дітей мали рецидив ($P \leq 0,05$ з групою, яка отримувала Urivas). **Висновки.** Лізати бактерій істотно підвищують ефективність терапії при рецидивуючих інфекціях сечового тракту в дітей. Найкращі результати у формуванні безрецидивного перебігу рецидивуючих інфекцій сечового тракту демонструє призначення профілактичної дози уроантисептика одноразово на ніч і застосування 6-валентної вакцини Urivas.

Ключові слова: рецидивуючі інфекції сечових шляхів у дітей; індустриальні лізати бактерій; Urivas; Uro-Vaxom; подальше спостереження при інфекціях сечового тракту

Вступ

Рецидивуючі інфекції сечового тракту (ІСТ; recurrent urinary tract infections) у дітей є серйозною проблемою в сучасній дитячій нефрології [1]. Умовно ІСТ можна розподілити на 2 групи. Перша група — повторні інфекції в дітей з аномаліями органів сечової

системи (синдром САКУТ), що частіше перебігають як інфекції верхніх сечових шляхів (пієлонефрит) і належать до групи хронічних інфекцій [2]. Друга група — ІСТ, в основі яких немає порушень уродинаміки, вони зазвичай класифікуються як незакінчені й клінічно перебігають як інфекції нижніх сечових шляхів (цис-

тит) [3]. При незакінченій інфекції початкової терапії недостатньо для усунення бактеріального розмноження в сечовивідних шляхах (невідповідна терапія, невідповідна протимікробна концентрація сечі (погана ниркова концентрація/шлунково-кишкова мальабсорбція), а також інфекції, що включають декілька організмів із різною протимікробною чутливістю, і стійкість до антибіотиків) [2, 4]. Діти без синдрому САКУТ викликають значний клінічний інтерес, зважаючи на відсутність об'єктивної причини для рецидивів, однак нерідко мають незакінчені інфекції [5] і безсимптомний перебіг [6]. Рецидивуючий перебіг інфекцій може призвести до утворення рубців і поступової втрати функції нирок [7, 8].

Частота рецидивування ІСТ у дітей може змінюватися залежно від демографічних характеристик. У регіоні, де було проведено наведене нижче дослідження, частота рецидивуючих ІСТ становить до 15 % від усіх ІСТ [9].

Керівні положення Європейської асоціації урологів (2018) рекомендують антибіотико- й імунопрофілактику для лікування рецидивуючих інфекцій сечового тракту. Довгострокову антибактеріальну профілактику слід розглядати у випадках високої схильності до ІСТ і ризику набутого ураження нирок: два нещодавно опубліковані проспективні рандомізовані дослідження, а також один метааналіз продемонстрували значне зниження ризику розвитку нової ІСТ у результаті безперервної антибіотикопротекції [2].

Кокранівська база даних систематичних оглядів стверджує: довгостроковий прийом антибіотиків, як видається, знижує ризик повторної симптоматики ІСТ у схильних дітей, але користь невелика, втрачається при виведенні антибіотиків і має розглядатися разом з підвищеним ризиком резистентності мікроорганізмів [10].

Сік журавлини й пробіотики також може запобігти рецидиву ІСТ [11]. Імунопрофілактика дає більш стійкий ефект, вона може проводитися індустріально приготованими бактеріальними лізатами, наприклад Uro-Vaxom, і бактеріальними автолізатами. Останні більш ефективні, але вони інвазивні й мають більшу кількість побічних ефектів [3].

Наведені дані свідчать про те, що на сьогодні ще не сформульований універсальний ефективний підхід, який дозволив би повністю припинити рецидивування ІСТ [9].

Метою цього дослідження була порівняльна оцінка ефективності протирецидивної терапії ІСТ у дітей шляхом застосування індустріально приготованих лізатів бактерій у вигляді вакцин Uro-Vaxom і Urivac.

Матеріали та методи

Дизайн

Проспективне відкрите багатоцентрове рандомізоване в паралельних групах дослідження CRUTIL (Children's Recurrent Urinary Tract Infections on bacterial Lysate) було проведено за участі 83 дітей віком від 3 до 15 років ($8,0 \pm 2,2$ року) із рецидивуючими ІСТ у трьох

сертифікованих медичних центрах м. Києва (Україна) у період із 2016 по 2018 рік. Діагноз ІСТ був верифікований згідно з критеріями EAU, 2016–2018 [2]. Тривалість дослідження становила 18 місяців + 6 місяців подальшого спостереження після відміни терапії (табл. 1).

Критерії включення в дослідження: наявність рецидивуючої ІСТ (2 епізоди за 6 місяців або 3 епізоди протягом року). Метод відбору пацієнтів: добровільна участь за згодою батьків. Рандомізація проводилася методом випадкових чисел, набір спирався на рекомендації ВООЗ [12].

Критерії виключення: візуальні аномалії органів сечового тракту, носійство *Chlamydia Trachomatis*, *Ureaplasma Urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas Vaginalis*, наявність запальних захворювань зовнішніх статевих органів.

Первинна кінцева точка: число дітей із безрецидивним перебігом ІСТ.

Вторинна кінцева точка: збереження безсимптомної бактеріурії, що класифікується як відсутність клінічних симптомів ІСТ, лейкоцитурії при бактеріурії понад 10 000 КУО/мл (10^3 КУО/мл).

Протокол дослідження

83 дитини були рандомізовані на 3 групи: перша (UC) — 22 дитини, друга (UM) — 28 дітей, третя (контрольна) — 33 дитини (рис. 1, 2).

Uro-Vaxom складається з лізату бактерій *Escherichia coli*, 6 мг в одній капсулі, до складу Urivac 5 мг входять лізати: *Propionibacterium acnes lysatum cryodessicatum* (CCM 7083) — 1,66 мг, *Klebsiella pneumoniae lysatum cryodessicatum* (CCM 7589) — 0,67 мг, *Pseudomonas aeruginosa lysatum cryodessicatum* (CCM 7590) — 0,67 мг, *Enterococcus faecalis lysatum cryodessicatum* (CCM 7591) — 0,67 мг, *Escherichia coli lysatum cryodessicatum* (CCM 7593) — 0,67 мг, *Proteus mirabilis lysatum cryodessicatum* (CCM 7592) — 0,67 мг. CCM — Catalog of Cultures of Microorganisms (довідник культур мікроорганізмів). Діти в усіх групах отримували стандартне лікування в разі загострення ІСТ відповідно до рекомендацій EAU [1, 2].

Групи дітей з ІСТ, порівнянні за віком, отримували лізати бактерій Uro-Vaxom (група UM, n = 28, протягом 6 місяців (90 днів вранці натще по одній капсулі і ще 90 днів по 10 днів на місяць), потім був рекомендований курс по 30 днів один раз на півроку) та Urivac (група UC, n = 22, протягом 6 місяців (по 10 днів кожного місяця вранці натще по одній капсулі), потім був рекомендований курс по 10 днів один раз на півроку). Крім того, пацієнти цих груп також отримували протирецидивне лікування одноразовою дозою уроантисептика на ніч протягом 18 місяців. Ці препарати були офіційно затверджені в Україні для застосування при рецидивуючих ІСТ. Пацієнт може придбати цей лікарський засіб офіційно в аптеці для особистого користування за рецептом лікаря. Дозування буде відповідним чином індивідуалізоване лікарем.

Контрольну групу становили 33 дитини з ICT, які не отримували уроантисептик і бактеріальні лізати після проведеного лікування інфекції сечового тракту.

Статистичні методи

Дані будуть введені й проаналізовані з використанням відповідних статистичних заходів. Категорійні дані були подані у вигляді кількості й відсотка. Безперервні дані подані як середнє й стандартне відхилення (SD), якщо вони нормально розподілені, або як середній і міжквартильний діапазон (IQR), якщо вони не розподілені нормально. Для порівняння середнього значення й медіани використовується t-критерій Стьюдента. Множинна логістична регресія використовується для

оцінки скорегованого ризику побічних ефектів і серцево-судинних ризиків. Р-значення нижче від 0,05 вважається значущим.

Результати

У першій групі, що отримувала 6-валентну вакцину Urivac, безрецидивний перебіг до кінця дослідження спостерігався у 87 % (19 дітей). У групі, що отримувала монолізати бактерій Uro-Vaxom, безрецидивний перебіг спостерігали в 72 % (20 дітей) (співвідношення шансів (СШ) 2,5; точний критерій Фішера (двосторонній) — 0,30622; $P > 0,05$; мінімальне значення очікуваного явища — 4,84). Серед пацієнтів, які одержували уроантисептики на ніч і лізати бактерій, безрецидив-

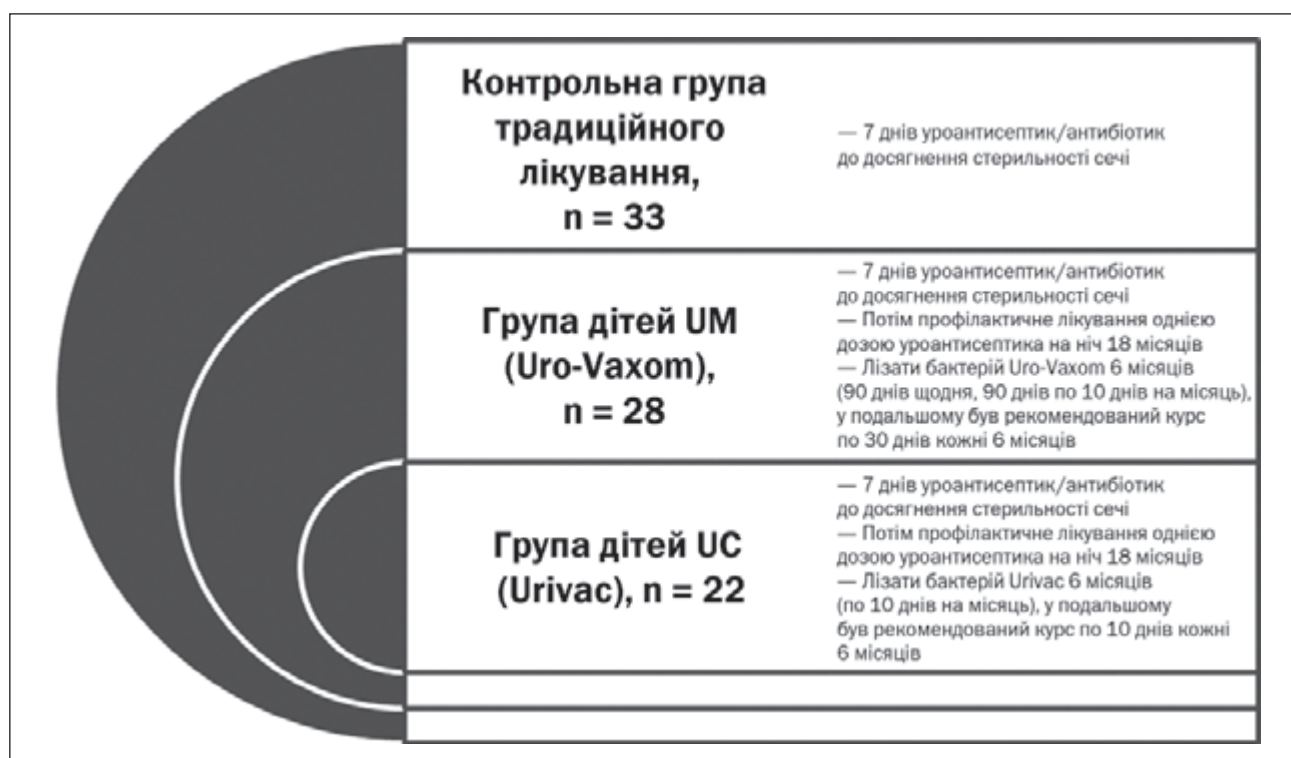


Рисунок 1

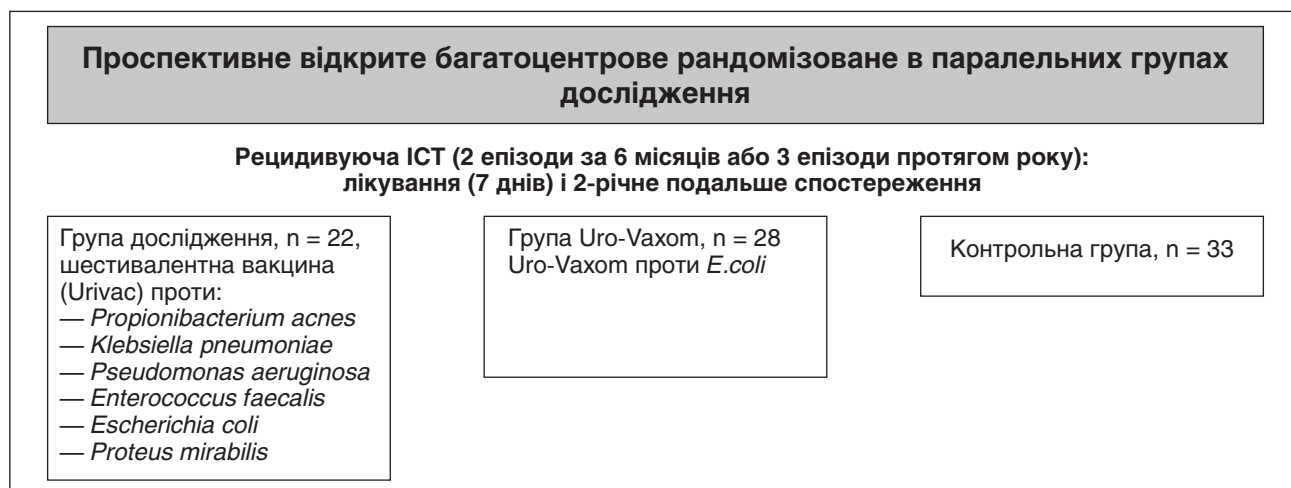


Рисунок 2. Дизайн дослідження

ний перебіг документували в 13 дітей (40 %) ($P \leq 0,05$; СШ = 0,26 із групою 6-валентної вакцини Urivac). 15% підвищення ефективності при застосуванні 6-валентної вакцини було отримане за рахунок елімінації *Pseudomonas aeruginosa* й *Enterococcus faecalis* (рис. 4).

Подальше спостереження протягом 6 місяців показало формування вірогідної статистичної відмінності між групами дітей, які отримували лізати бактерій (рис. 5). Так, у групі УМ із 28 дітей в 11 до кінця другого року спостереження відзначався безрецидивний перебіг, а 17 мали рецидив. Навпаки, у групі УС із 22 дітей 19 мали безрецидивний перебіг, а 3 мали рецидив. Статистичні характеристики наведено в табл. 1.

Обговорення

У нашій клініці прийнятий алгоритм, що передбачає виключення факторів ризику, які, можливо, є причинами рецидивування ІСТ, і оцінюється ретельність виконання батьками раніше сформульованих призначень [13–15]. При повторному епізоді ІСТ дитину кон-

сультує дитячий гінеколог або уролог для виключення запальних захворювань зовнішніх статевих органів (вувліт, вульвовагініт, баланопостит на тлі фімозу), проводиться цистоуретрографія під час сечовипускання й ультразвукове дослідження (у разі потреби — магнітно-резонансна томографія) для виключення обструктивного характеру ІСТ, виконується серологічний аналіз на носійство інфекцій *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* шляхом дослідження наявності титрів IgG до вказаних мікроорганізмів, що мають бути відсутні в здорових дітей. Виключення факторів ризику вимагає індивідуалізації лікувального підходу [9].

Використовувана сьогодні схема ведення дітей із рецидивуючими ІСТ передбачає досягнення стерильності сечі при лікуванні уроантисептиком (посів сечі виконується до призначення антимікробного препарату й на 6-й день його прийому для оцінки ерадикації збудника), призначення профілактичної дози уроантисептика на ніч (фурагіну магнієва сіль, ніфурател, три-



Рисунок 3. Графік на 24 місяці

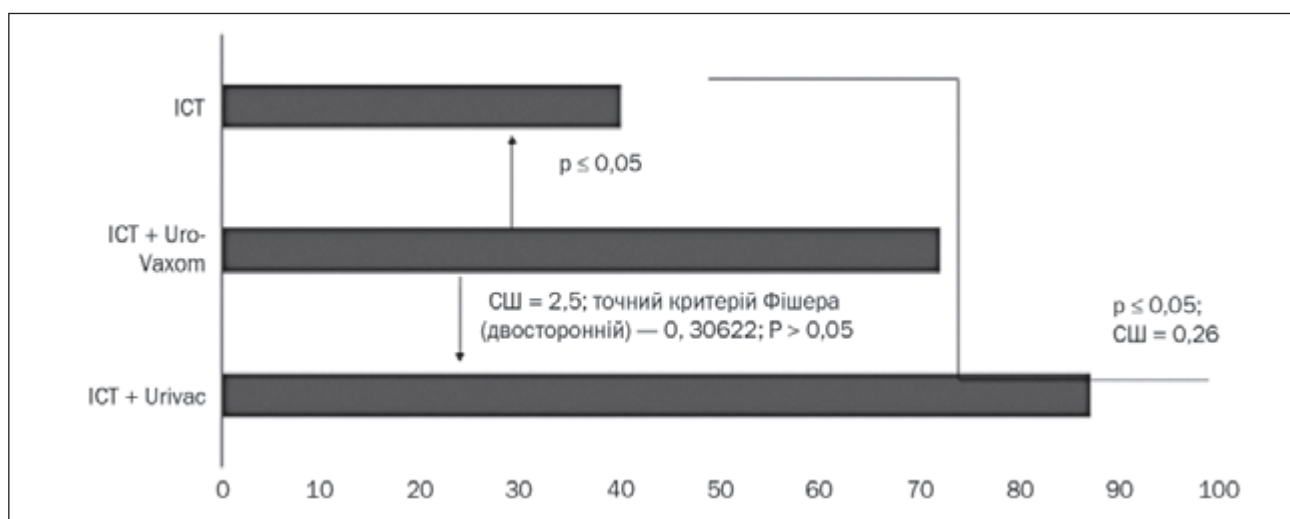


Рисунок 4. Подальше 18-місячне спостереження без рецидивів, %

метоприм/сульфаметоксозол) і проведення імунопрофілактики лізатом бактерій [9, 16–18].

Дослідження CRUTIL продемонструвало високу ефективність обох використовуваних лізатів. При цьому більш стійкий ефект спостерігали при призначенні Urivac. Механізм дії Urivac спрямований на швидке включення адаптивної (набутої) імунної відповіді при локальному запаленні через активацію MALT-системи: збільшення активності макрофагів і Т-лімфоцитів, підвищення концентрації секреторного IgA на поверхні слизових сечовивідних шляхів і активацію утворення захисних адгезивних молекул [19]. Очевидно, краща ефективність Urivac обумовлена великим охопленням причинних збудників і законом посилення відповіді при збільшенні суми подразрень [20].

Загальновідомо, що ICT викликаються переважно *E.coli*, на той час як інші грамнегативні бацили, а саме *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, грампозитивні коки *Enterococci*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus saprophyticus*, а також *Chlamydia trachomatis* частіше зустрічаються

при ускладнених інфекціях і рецидивуючих інфекціях сечового тракту [21, 22]. Розширення спектра антигенів у складі імунотерапії дозволяє досягати кращого результату. Дійсно, до моменту написання статті спостереження після закінчення лікування тривало вже рік [23]. Подальший індивідуальний підхід до призначення лізатів показав низьку ефективність щоденного прийому протягом місяця й більш стійкий ефект при прийомі Urivac по 10 днів на місяць протягом 6 місяців. У групі УС не спостерігали жодного рецидиву в наступні 6 місяців. Навпаки, у групі УМ ще 3 дитини мали рецидив ($P \leq 0,05$).

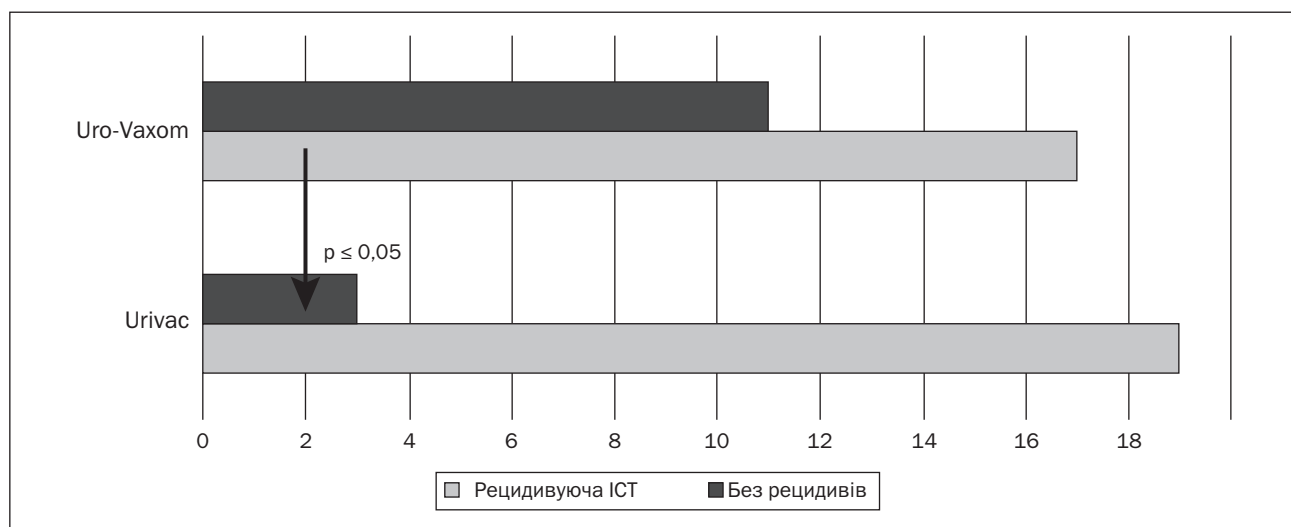
Очевидно, що ефективність лікування з використанням пробіотиків [24, 25], препаратів журавлини [26], як і раціональна терапія антибіотиками [27], багато в чому залежать від регіональних умов їх застосування [28].

Досвід дослідження CRUTIL дозволив сформулювати схеми терапії вакциною Urivac у різних клінічних ситуаціях:

— 10 днів по 1 капсулі натще — терапія активації запальної відповіді з метою швидкого переривання

Таблиця 1. Моновакцина порівняно з 6-валентною вакциною у 2-річному подальшому спостереженні при рецидивуючій ІСШ

Показник	Значення
Абсолютний ризик у групі моновакцини	0,864
Абсолютний ризик у групі шестивалентної вакцини	0,607
Відносний ризик	1,422
Стандартна помилка відносного ризику	0,174
Нижня межа 95% довірчого інтервалу	1,011
Верхня межа 95% довірчого інтервалу	2,001
Зниження відносного ризику	0,422
Відмінність ризиків	0,256
Число пацієнтів, які мають отримати терапію	3,899
Чутливість	0,528
Специфічність	0,786



Рисunek 5. Подальше 24-місячне спостереження без рецидивів, %

1 цикл	1 капсула на день натще протягом 10 днів	Місяць							
		1	2	3	4	5	6	7	
		8	9	10	11	12	13	14	
		15	16	17	18	19	20	21	
		22	23	24	25	26	27	28	
		29	30	31					
		Переривання 20 днів							
		1 капсула на день натще протягом 10 днів	Місяць						
			1	2	3	4	5	6	7
			8	9	10	11	12	13	14
15	16		17	18	19	20	21		
22	23		24	25	26	27	28		
29	30		31						
Переривання 20 днів									
1 капсула на день натще протягом 10 днів	Місяць								
	1		2	3	4	5	6	7	
	8		9	10	11	12	13	14	
	15	16	17	18	19	20	21		
	22	23	24	25	26	27	28		
	29	30	31						

Рисунок 6

запального процесу паралельно з антибіотиками/уроантисептиками, оскільки до складу Urivac входять інактивовані збудники, схема рекомендована в гострий період;

— три цикли: 10 днів по 1 капсулі натще, 20 днів перерви — терапія ефективного завершення локального запалення з метою запобігання повторним епізодам у пацієнтів, в анамнезі яких були епізоди неускладненої ІСТ;

— шість циклів: 10 днів по 1 капсулі натще, 20 днів перерва — терапія, спрямована проти персистенції збудника, рекомендована з протирецидивною метою в пацієнтів із хронічними рецидивуючими ІСТ.

Значення дослідження CRUTIL для пацієнтів полягало в тому, що крім лікування відповідно до міжнародних протоколів діти отримували індивідуалізовану терапію індустріальними лізатами бактерій з метою забезпечення безрецидивного перебігу. Значення його для фахівців полягає в тому, що виявлена порівняльна ефективність протирецидивної терапії за допомогою індустріальних лізатів бактерій. При цьому стали зрозумілі слабкі місця такої терапії, а саме: невизначеність тривалості терапії в цілому й доцільність підвищення ефективності лікування за рахунок безперервного місячного курсу Uro-Vaxom на відміну від курсів Urivac, що тривають 10 днів на місяць протягом трьох місяців.

Висновки

1. Вакцинація є обґрунтованою при рецидивуючих ІСТ у дітей.

2. Тривала профілактика одноразовою дозою уроантисептика перед сном може бути поєднана із застосуванням лізатів бактерій натще вранці.

3. Будь-яка мікробна асоціація з *E.coli* підходить для шестивалентної вакцини проти *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* і *Proteus mirabilis*. При 15 % випадків терапевтичних невдач через етіологію, не пов'язану з *E.coli*, можна успішно застосовувати шестивалентну вакцину.

4. 1,5–2-річне керування перебігом із 6-місячним подальшим спостереженням при рецидивуючих інфекціях сечового тракту показує довгострокову користь Urivac.

5. Шестивалентний лізат бактерій підвищує безрецидивний перебіг інфекції сечового тракту в дітей (до 87 %) і має переваги щодо зручності застосування.

Обмеження. Інструкції до препаратів Uro-Vaxom і Urivac не передбачають подальшу терапію лізатами бактерій у тривалому спостереженні за пацієнтами. Дослідження CRUTIL свідчить про доцільність продовження призначення лізатів бактерій для стійкої відповіді організму при рецидивуючих інфекціях сечового тракту.

Конфлікт інтересів. Автор отримав грошові винагороди від виробників Uro-Vaxom і Urivac. Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів.

Дотримання етичних стандартів. Дані були частково подані Дмитром Івановим як усна презентація «Можливості сучасної протирецидивної терапії інфекцій сечових шляхів у дітей» під час 51-ї щорічної наукової зустрічі ESPN 4 жовтня 2018 року в Анталії, Туреччина.

Схвалення етичного комітету. Усі процедури, що виконуються в дослідженнях, які проводяться за участі людей, відповідали етичним стандартам дослід-

ницького комітету закладу та/або національного дослідницького комітету, а також Гельсінської декларації 1964 року та її пізніших поправок або порівнянних етичних стандартів. Батьки й пацієнти надавали усну згоду.

Рецензенти: проф. Бережний В.В., проф. Одинець Ю.В.

Список літератури

1. National Library of Medicine, or "Vancouver style" (International Committee of Medical Journal Editors): DynaMed Plus [Internet]. — Ipswich (MA): EBSCO Information Services, 1995. — Record No. 115591, Urinary tract infection (UTI) in children; [updated 2018 Jul 23]. — <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115591/Urinary-tract-infection-UTI-in-children#Complications-and-Prognosis>.
2. Radmayr C., Bogaert G., Dogan H.S., Kočvara R., Nijman J.M. et al. Paediatric urology. — https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#3_8_2.
3. Chang S.J. et al. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children // *Pediatr. Nephrol.* — 2015. — 30. — 1131. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673516>.
4. Koyle M.A., Shifrin D. Issues in febrile urinary tract infection management // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2012 Aug. — 59(4). — 909-22.
5. Craig J.C. et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses // *BMJ.* — 2010. — 340. — c1594. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406860>.
6. Kass E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* — 1956. — 69. — 56. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13380946>.
7. Chang S.L., Shortliffe L.D. Pediatric urinary tract infections // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2006 Jun. — 53(3). — 379-400.
8. Karavanaki K.A. et al. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring // *Acta Paediatr.* — 2017. — 106. — 149. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27748543>.
9. Іванов Д.Д., Корз О.М. Нефрологія у практиці сімейного лікаря: Підручник. — Донецьк: Заславський, 2014.
10. Williams G., Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Systematic Review — Intervention Version published: 16 March 2011* Long-term antibiotics appear to reduce the risk of repeat symptomatic UTI in susceptible children but the benefit is small and must be considered together with the increased risk of microbial resistance. — <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001534.pub3/full?highlightAbstract=uti&highlightAbstract=children&highlightAbstract=in&highlightAbstract=child>.
11. Afshar K. et al. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial // *J. Urol.* — 2012. — 188. — 1584. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910239>.
12. http://www.who.int/rpc/research_ethics/informed_consent/en.
13. Spencer J.D. et al. The accuracy and health risks of a voiding cystourethrogram after a febrile urinary tract infection // *J. Pediatr. Urol.* — 2012. — 8. — 72. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21126919>.
14. Tullus K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children // *Pediatr. Nephrol.* — 2011. — 26. — 1923. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21773821>.
15. Tosif S. et al. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study // *J. Paediatr. Child Health.* — 2012. — 48. — 659. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537082>.
16. Pennesi M. et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial // *Pediatrics.* — 2008. — 121. — e1489. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490378>.
17. Tratselas A. et al. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2011. — 30. — 707. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248655>.
18. Wang H.H. et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis // *J. Urol.* — 2015. — 193. — 963. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196653>.
19. Hanuš M., Matoušková M., Králová V. et al. Immunostimulation with polybacterial lysat in prevention of recurrence infection // *Ces. Urol.* — 2015. — 19(1). — 33-43.
20. Castro M., Lythe G., Molina-Paris C., Ribero R.M. Mathematics in modern immunology // *Interface Focus.* 2016. — Vol. 6, Issue 2. — <https://doi.org/10.1098/rsfs.2015.0093>.
21. Shaikh N. et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring // *JAMA Pediatr.* — 2016. — 170. — 848. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27455161>.
22. Craig J.C. et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 361. — 1748. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864673>.
23. Ivanov D. Possibilities of current anti-relapsing treatment of urinary tract infections in children // *Pediatric Nephrology.* — 2018. — Vol. 33, Issue 10.
24. Lee S.J. et al. Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux // *Pediatr. Nephrol.* — 2015. — 30. — 609. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25354903>.
25. Schwenger E.M. et al. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — CD008772. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695595>.
26. Salo J. et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — 54. — 340. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100577>.
27. Salomonsson P. et al. Best oral empirical treatment for pyelonephritis in children: Do we need to differentiate between age and gender? // *Infect. Dis. (Lond).* — 2016. — 48. — 721. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27300266>.
28. Ramos N.L. et al. Characterisation of uropathogenic *Escherichia coli* from children with urinary tract infection in different countries // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2011. — 30. — 1587. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509475>.

Отримано 18.02.2019,
отримано у виправленому вигляді 07.03.2019,
прийнято до друку 11.03.2019 ■

Иванов Д.Д.¹, Иванова Т.П.², Федоренко А.Г.³, Кушниренко С.В.¹, Иванова М.Д.⁴

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

²НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

³Медицинская практика проф. Д. Иванова, г. Киев, Украина

⁴Università degli Studi di Milano-Bicocca, г. Милан, Италия

Возможности современной противорецидивной терапии инфекций мочевых путей у детей: исследование CRUTIL

Резюме. Актуальность. Рецидивирующие инфекции мочевого тракта представляют серьезную проблему в детской нефрологии, влияя на качество жизни и увеличивая нагрузку на систему здравоохранения. Учет индивидуальных факторов и разработка подходов к противорецидивной терапии, особенно у детей без видимых объективных причин для рецидива инфекции, является актуальной задачей современной нефрологии. **Материалы и методы.** Проспективное открытое многоцентровое рандомизированное в параллельных группах исследование CRUTIL (Children's Recurrent Urinary Tract Infections on bacterial Lysate) проведено у 83 детей в возрасте от 3 до 15 лет ($8,0 \pm 2,2$ года) с рецидивирующими инфекциями мочевого тракта. Дети были рандомизированы на 3 группы: первая — 22 ребенка, получавших дополнительную терапию лизатом Urivac, вторая — 28 детей, получавших дополнительную терапию лизатом Uro-Vaxom, и третья (контрольная) — 33 ребенка, получавших стандартную терапию. Продолжительность иммуностимулирующей терапии составила 6 месяцев, пациенты этих групп также получали противорецидивное лечение однократной дозой уроантисептика на ночь в течение 18 месяцев, продолжительность наблюдения составила 24 месяца. **Результаты.** В первой группе детей, получавших 6-валентную вакцину лизатов бактерий Urivac, без-

рецидивное течение к окончанию исследования наблюдалось у 87 % (19 детей). В группе, получавшей монолизаты бактерий Uro-Vaxom, безрецидивное течение наблюдалось у 72 % (20 детей) (отношение шансов (ОШ) 2,5; $P > 0,05$; минимальное значение ожидаемого явления — 4,84). Среди тех, кто не получал уроантисептики на ночь и лизаты бактерий, безрецидивное течение документировали у 13 детей (40 %) ($p \leq 0,05$; ОШ = 0,26 с группой 6-валентной вакцины). 15% повышение эффективности при использовании 6-валентного лизата бактерий было получено за счет элиминации *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*. В дальнейшем с 24-го по 30-й месяц наблюдения в группе Uro-Vaxom еще 3 детей имели рецидив ($P \leq 0,05$ с группой, получавшей Urivac). **Выводы.** Лизаты бактерий существенно повышают эффективность терапии при рецидивирующих инфекциях мочевого тракта у детей. Лучшие результаты в формировании безрецидивного течения рецидивирующих инфекций мочевого тракта демонстрирует назначение профилактической дозы уроантисептика однократно на ночь и применение 6-валентной вакцины Urivac.

Ключевые слова: рецидивирующие инфекции мочевых путей у детей; промышленные лизаты бактерий; Urivac; Uro-Vaxom; последующее наблюдение при инфекциях мочевого тракта

D.D. Ivanov¹, T.P. Ivanova², O.G. Fedorenko³, S.V. Kushnirenko¹, M.D. Ivanova⁴

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

²NCSH "OHMATDYT", Kyiv, Ukraine

³Medical Practice of prof. D. Ivanov, Kyiv, Ukraine

⁴Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, Italy

Options of modern anti-relapse therapy for urinary tract infections in children: CRUTIL trial

Abstract. Background. Recurrent urinary tract infection (UTI) is a serious problem in pediatric nephrology, affecting the quality of life and increasing the burden on the health system. Consideration of individual factors and the development of approaches to anti-relapse therapy, especially in children without apparent objective reasons for the relapse of infection, is an urgent task. **Materials and methods.** A prospective, multicentre, randomized, parallel-group, open-label CRUTIL (Children's Recurrent Urinary Tract Infections on bacterial Lysate) study was conducted, it included 83 children aged 3 to 15 years (8.0 ± 2.2 years) with recurrent UTI. The children were randomized into 3 groups: the first one — 22 patients who received supplementary therapy with Urivac lysate, the second one — 28 children who received supplementary therapy with Uro-Vaxom lysate, and the third group (controls) — 33 patients who received standard therapy. Duration of immunostimulatory therapy was 6 months, patients of these groups also received anti-relapse treatment with a single dose of urinary antiseptic at bedtime for 18 months; follow-up was 24 months. **Results.** In the first group of children who received Urivac, a 6-valent vaccine from bacterial lysates, a non-recurrent course to the end of the

study was observed in 19 patients (87 %). In the group receiving Uro-Vaxom bacterial monolysates, 20 children (72 %) had non-recurrent course (odds ratio (OR) = 2.5; $P > 0.05$; the minimum expected effect was 4.84). Among those who did not receive urinary antiseptic at bedtime and bacterial lysates, the non-recurrent course was reported in 13 children (40 %) ($P \leq 0.05$, OR = 0.26 with a 6-valent vaccine group). A 15% improvement in the effectiveness was obtained due to elimination of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis* when using a 6-valent bacterial lysate. Subsequently, from 24 to 30 months of follow-up, 3 more children in the Uro-Vaxom group had a relapse ($P \leq 0.05$ with the Urivac group). **Conclusions.** Bacterial lysates significantly increase the effectiveness of therapy for recurrent urinary tract infections in children. The best results in the formation of a non-recurrent course of relapsing UTI were obtained when using a prophylactic dose of urinary antiseptic once at bedtime and a 6-valent Urivac vaccine.

Keywords: recurrent urinary tract infections in children; industrial bacterial lysates; Urivac; Uro-Vaxom; follow-up in urinary tract infections

L.I. Vakulenko

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

Heart rate variability in children with chronic pyelonephritis and I–III stages of chronic kidney disease

Abstract. Background. Assessment of heart rate variability allows us to get an idea about the functional state of the autonomic nervous system and to identify changes in autonomic homeostasis in children. The purpose was to study the features of vegetative regulation in children with chronic pyelonephritis at the initial stages of chronic kidney disease by analyzing heart rate variability. **Materials and methods.** There were surveyed 94 children aged 6–17 years without exacerbation of chronic pyelonephritis with CKD stage I–III. There was conducted daily monitoring of ECG, followed by mathematical processing. **Results.** Analysis of the statistical characteristics of the Z-scores of the time analysis indicators revealed a significant decrease in the standard (root-mean-square) deviations of the RR interval in patients of all groups with a significant decrease in this indicator in children with CKD stage III. A significant decrease in RMSSD values was demonstrated in patients with CKD stage III, and patients with CKD stages I to III demonstrated pNN50 decline. In a spectral analysis, patients showed a significant increase in the total power of the spectrum of heart rate variability of TP and its domains (VLF, LF), sympathetic-parasympathetic ratio of LF to HF and decrease of HF. **Conclusions.** 76.6 % of children with chronic pyelonephritis and CKD stage I–III presented with the vegetative imbalance. With the progression of CKD, the autonomic imbalance exacerbated, as evidenced by the presence of correlations between the glomerular filtration rate and findings of time (SDNN, pNN50) and spectral (TP, LF, HF) analysis of heart rate variability. The revealed changes suggest the expected development of cardiovascular disorders even before the appearance of significant changes in the central hemodynamics.

Keywords: heart rate variability; children; chronic pyelonephritis; chronic kidney disease

Introduction

Cardiovascular pathology leads to the death in the majority cases both in adults and children with chronic kidney disease (CKD) [1, 2]. However, in children and adolescents with CKD, cardiovascular complications usually have subclinical course, starting developing already at the early stages [3, 4]. With the progression of CKD, the importance of the sympathetic nervous system increases, which activity is accompanied by the increase of cardiovascular risks [5]. Damage and disorder of the structures of the autonomic nervous system leads to morphological rearrangements of the cardiovascular system associated with the release of mediators, hormones, biologically active substances, which, in turn, enhance the autonomic imbalance and provoke the

development of a number of biochemical and immune shifts in the body [6]. At present, the most informative non-invasive method for quantitative assessment of the autonomic regulation of heart rate is the study of heart rate variability (HRV), which gives an opportunity to get an idea of the functional state of the CNS and to identify changes in vegetative homeostasis in children. In scientific publications, information on the results of HRV study in adult patients with terminal stage of chronic renal failure [7–9], as well as the effect of hemodialysis on the parameters of the CNS in this cohort of patients [10, 11] were highlighted. There are not enough data on the state of functional reserves of autonomic regulation, neurohumoral regulation of the heart, the ratio between sympathetic and parasympathe-

tic parts of the autonomic nervous system in children with CKD [12, 13].

Purpose: to study the peculiarities of autonomic regulation in children with chronic pyelonephritis at the initial stages of CKD by analyzing the heart rate variability.

Materials and methods

There were examined 94 children aged from 6 to 17 years (41 boys and 53 girls) with chronic pyelonephritis with CKD stage I–III. The control group consisted of 78 virtually healthy children of the corresponding age. The patients were divided into groups depending on the stage of chronic kidney disease: the first group included 47 children with CKD stage I (GFR > 90 ml/min), the second group — 30 patients with CKD stage II (GFR from 60 to 90 ml/min), the third group — 17 patients with CKD stage III (GFR from 30 to 59 ml/min).

The planned clinical trial was approved by the Bioethics Committee of Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine and conducted in accordance with the guidelines of the Helsinki Declaration (1975). All participants and/or their parents were fully informed about the methods and scope of the study and provided written informed consent to participate.

The criteria for inclusion of patients in the study were following: the presence of the voluntary informed consent of a child and his/her parents to participate in the clinical study; age of patients from 6 years to 17 years 11 months 29 days; presence of verified diagnosis of chronic pyelonephritis; the absence of clinical and laboratory signs of exacerbation of chronic pyelonephritis. The criteria for exclusion of patients from the study were: refusal of a child or his/her parents to participate in a clinical trial; the presence of congenital heart disease or other primary cardiac diseases, acute infections.

All patients and children of the control group underwent daily ECG monitoring using the software-hardware complex Cardiotekhnika-04-AD-1 (Inkart, St. Petersburg, Russia). The dynamic series of cardiac intervals detected during cardiointervalographic study were processed using the mathematical analysis of HRV. The HRV assessment was conducted in time and spectral analysis regimes in accordance with the International Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use developed by the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology.

For time analysis of HRV, the following parameters were used: SDNN (ms) — standard (square root) RR deviation, SDNN index (ms) — average 5 minute standard deviation throughout the recording, SDANN (ms) — RMS deviation calculated on the basis of RR intervals, which were averaged over every 5 minutes of the recording, RMSSD (ms) — mean square deviation of inter-interval differences (activity of parasympathetic influences), pNN50 (%) — share of adjacent RR intervals, inter-interval differences between which exceed 50 ms of spectral power (ms²). The decrease in the values of time parameters of heart rate variability was interpreted as an enhancement of sympathetic effects, the increase — as the activation of parasympathetic ones.

Spectral analysis was carried out by means of a fast Fourier transform with the calculation of the total power of the spectrum — TP (ms²) and its three components in the following frequency band: very low frequencies (VLF) (0.003–0.04 Hz), which characterizes the degree of connection of autonomous segmentary levels of blood circulation regulation with suprasedimentary; the power of the low frequency (LF) spectrum (0.04–0.15 Hz), which mainly reflects the activity of the sympathetic part of the autonomic nervous system; the power of the high frequency (HF) spectrum (0.15–0.4 Hz), which characterizes the influence of the parasympathetic part; as well as the sympatho-parasympathetic index of the LF/HF — the index reflecting the balance of the sympathetic and parasympathetic parts.

The results were statistically processed using the Statistica 8.0 program. The verification of the distribution according to the Gauss's law was carried out using the Shapiro-Wilk test. Given that most of the samples did not conform to the Gauss's law, the results were presented as median (Me) and interquartile range (Q25; Q75). Due to the age and gender dependence of heart rate variability in children, Z-estimates were used in order to compare with the corresponding normative parameters. The Z-estimate was the degree of deviation from the arithmetic mean of the statutory indicator for this age group expressed in terms of the standard deviation of the same series, or by the formula: $Z = (X - \bar{X}_n) / S_x$, where X — the value of the obtained indicator in the examined child, \bar{X}_n — the arithmetic mean of the normative indicator in this age group, S — the standard deviation of the arithmetic mean of the statutory indicator. Mann-Whitney criterion was used to compare the groups. A correlation and one-factor dispersion analysis was performed to determine the relationship between the indicators. The difference between values was considered statistically verisimilar at the level of significance criterion — $p < 0.05$.

Results

In children with chronic pyelonephritis and CKD stage I–III, when compared with statutory indicators, the unidirectional nature of changes in the time indices (SDNN, RMSSD, pNN50) (Table 1) and spectral analysis (TP, LF, HF, LF/HF) of HRV was recorded (Table 2).

Analysis of the statistical characteristics of Z-estimates of time analysis indicators revealed a probable decrease in SDNN levels in patients in all groups with the most significant decrease in this indicator in children with CKD stage III. A sharp decline in SDNN (greater than 3 S) was observed in 4.26 % of patients with CKD stage I, 13.3 % of patients with CKD stage II and in 35.3 % of patients with CKD stage III. The levels of RMSSD and pNN50, which are indicators of activity of the parasympathetic chain of vegetative regulation, also tended to decrease. However, the probable decrease in comparison with the control group was demonstrated for RMSSD in patients with CKD stage III, and for pNN50 — in patients with CKD stage I and III.

Describing the general tendencies of changes in the parameters of the spectral analysis of HRV, it can be noted that for patients with CKD stages I–III as compared with the control group, there is a verisimilar gradual increase in the

total power of HRV spectrum and its domain LF. At the same time, with the progression of CKD, a probable decrease in the power of the high-frequency spectrum was recorded. The degree of changes in the power of HRV spectrum had probable group differences both for the low-frequency component ($H = 23.22$; $p = 0.0001$) and for high-frequency component ($H = 14.45$; $p = 0.0023$).

A significant decrease in the power of the high-frequency component against the background of low-frequency levels has led to a statistically significant increase in the ratio of LF/HF in patients with CKD stages I–III, as compared to healthy subjects, without any intergroup differences ($H = 1.67$; $p = 0.8725$).

Additionally, Spearman correlation analysis revealed likely correlations between the levels of glomerular filtration rate and HRV indices, namely, GFR and SDNN ($r = +0.564$; $p = 0.023$), GFR and pNN50 ($r = +0.492$; $p = 0.037$), GFR and TP, LF, HF ($r = -0.591$, $p = 0.030$; $r = -0.662$, $p = 0.012$; $r = +0.627$, $p = 0.018$, respectively).

Discussion

In our study in children with chronic pyelonephritis and CKD stages I–III, reliable shifts in both total HRV and domains were determined, which according to the present data is a complication of CKD, and not the initial state [14].

Probable changes in the SDNN, TP, LF and HF indices in the examined patients during the day reflect the decrease in the total effect of autonomous blood circulation regulation, associated with the increase of sympathetic regulation, which inhibits the activity of the autonomous circuit. The indicated signs of autonomous dysregulation are intensified by the presence of a possible decrease in the parameters characterizing the activity of the parasympathetic chain of vegetative regulation, namely: RMSSD in patients with GFR below 60 ml/min and pNN50 in all groups of patients with CKD. Reduced power of the high frequency component resulted in a statistically significant increase in LF/HF ratio in children with CKD in all groups as compared with healthy subjects without group differences. The increase in this indicator is also a reflection of vegetative imbalance toward hypersympathicotonia. The indicated shifts in the regulation of the autonomous circuit have been confirmed by the studies performed both among the adult contingent [15] and in the pediatric population [12, 16].

The power of the very low-frequency component of HRV spectrum of VLF characterizes the activity of the sympathetic part of the autonomic nervous system [17, 18]. However, in this case we are talking about more complex influences of the supra-segmentary level of regulation, since the amplitude of this domain is closely related to the

Table 1. Z-estimate of time characteristics of heart rate variability in children with chronic pyelonephritis and chronic kidney disease, Me (Lq; Uq)

Indicators		Groups of examined patients			p
		1 st (n = 47)	2 nd (n = 30)	3 rd (n = 17)	
SDNN, ms	24 hours	-1.37* (-2.08; -0.68)	-1.42* (-2.36; -0.94)	-2.68* (-3.24; -1.62)	$p_{1-2} = 0.4121$ $p_{1-3} = 0.0232$ $p_{2-3} = 0.062$
	Day	-1.43* (-2.15; -0.77)	-1.45* (-2.43; -0.97)	-2.78* (-3.24; -1.62)	$p_{1-2} = 0.4651$ $p_{1-3} = 0.0273$ $p_{2-3} = 0.057$
	Night	-1.22 (-1.78; -0.62)	-1.39* (-2.29; -0.92)	-2.44* (-2.86; -1.43)	$p_{1-2} = 0.5465$ $p_{1-3} = 0.0329$ $p_{2-3} = 0.075$
RMSDD, ms	24 hours	-0.97 (-1.54; -0.65)	-0.49 (-1.07; -0.48)	-1.40* (-1.76; -0.95)	$p_{1-2} = 0.0355$ $p_{1-3} = 0.3791$ $p_{2-3} = 0.0371$
	Day	-0.69 (-1.27; -0.49)	-0.42 (-0.92; -0.37)	-1.22* (-1.56; -0.88)	$p_{1-2} = 0.0365$ $p_{1-3} = 0.4564$ $p_{2-3} = 0.0291$
	Night	-1.09 (-1.69; -0.77)	-0.57 (-1.23; -0.55)	-1.49* (-1.77; -0.98)	$p_{1-2} = 0.0321$ $p_{1-3} = 0.4427$ $p_{2-3} = 0.0251$
pNN50, %	24 hours	-2.80* (-3.66; -1.14)	-0.99 (-3.54; 0.11)	-3.50* (-3.72; -2.63)	$p_{1-2} = 0.0730$ $p_{1-3} = 0.4123$ $p_{2-3} = 0.0348$
	Day	-2.78* (-3.56; -1.11)	-0.69 (-3.44; 0.56)	-3.45* (-3.65; -2.68)	$p_{1-2} = 0.0643$ $p_{1-3} = 0.2734$ $p_{2-3} = 0.0345$
	Night	-2.84* (-3.73; -1.17)	-1.63* (-3.62; -0.41)	-3.54* (-3.76; -2.59)	$p_{1-2} = 0.0881$ $p_{1-3} = 0.4536$ $p_{2-3} = 0.0443$

Note: * — statistically significant difference with the indicators of the control group.

psycho-emotional stress and functional state of the cerebral cortex, and the power of VLF fluctuations is a sensitive indicator of metabolic process control. That is, VLF reflects the effect of higher autonomic centers on the cardiovascular subcortical center, the state of neurohumoral and metabolic regulation levels and can be used as a marker for the relationship between the segmentary levels of blood flow regulation with supra-segmentary ones [19–21]. The increase in

the level of VLF, which indicates high power compensatory mechanisms and can lead to disruption of the adaptive reserves of the organism was recorded in 21.3 % of patients with CKD stage I, in 20.0 % of children with CKD stage II and in 11.8 % of patients with CKD stage III. Reduction in the power of the VLF spectrum, which confirms the depletion of the energy reserves of the body, was recorded at night and was typical for 61.7 % of patients with CKD stage I,

Table 2. Z-estimate of spectral characteristics of heart rate variability in children with chronic pyelonephritis and chronic kidney disease, Me (Lq; Uq)

Indicators		Groups of examined patients			p
		1 st (n = 47)	2 nd (n = 30)	3 rd (n = 17)	
TP, ms ²	24 hours	0.89 (−0.67; 1.47)	1.45 (0.22; 1.65)	3.46* (1.53; 5.07)	p ₁₋₂ = 0.3426 p ₁₋₃ = 0.0478 p ₂₋₃ = 0.0345
	Day	0.92 (−0.19; 1.65)	1.42 (−0.14; 2.09)	4.87* (2.72; 6.03)	p ₁₋₂ = 0.5126 p ₁₋₃ = 0.0212 p ₂₋₃ = 0.0127
	Night	−0.11 (−0.31; 1.45)	1.22 (−0.25; 2.31)	7.56* (2.25; 11.29)	p ₁₋₂ = 0.3159 p ₁₋₃ = 0.0006 p ₂₋₃ = 0.0031
VLF, ms ²	24 hours	3.34* (2.37; 3.72)	2.77* (0.47; 4.27)	4.14* (2.61; 4.99)	p ₁₋₂ = 0.0886 p ₁₋₃ = 0.0743 p ₂₋₃ = 0.0498
	Day	3.98* (2.59; 4.56)	2.93* (0.88; 3.87)	4.54* (2.55; 4.86)	p ₁₋₂ = 0.0182 p ₁₋₃ = 0.0053 p ₂₋₃ = 0.0533
	Night	0.59 (0.26; 1.27)	2.61* (0.30; 3.54)	3.89* (2.02; 4.56)	p ₁₋₂ = 0.0617 p ₁₋₃ = 0.5927 p ₂₋₃ = 0.0087
LF, ms ²	24 hours	2.55* (1.79; 2.79)	1.91* (1.33; 3.51)	5.11* (3.67; 7.94)	p ₁₋₂ = 0.0794 p ₁₋₃ = 0.0019 p ₂₋₃ = 0.0000
	Day	1.88* (1.76; 2.41)	1.69* (1.43; 2.47)	6.46* (3.32; 7.29)	p ₁₋₂ = 0.3311 p ₁₋₃ = 0.0012 p ₂₋₃ = 0.0000
	Night	1.46 (−0.65; 1.59)	2.86* (1.77; 3.35)	4.21* (3.23; 6.17)	p ₁₋₂ = 0.0145 p ₁₋₃ = 0.0009 p ₂₋₃ = 0.0002
HF, ms ²	24 hours	−0.60 (−1.21; −0.46)	−3.20* (−9.61; 0.68)	−12.72* (−14.41; −9.05)	p ₁₋₂ = 0.0365 p ₁₋₃ = 0.0241 p ₂₋₃ = 0.0025
	Day	−9.64* (−10.98; −6.12)	−6.36* (−9.46; 0.47)	−12.69* (−13.79; −9.12)	p ₁₋₂ = 0.0312 p ₁₋₃ = 0.0160 p ₂₋₃ = 0.0015
	Night	1.23 (−1.21; 1.25)	−6.12* (−9.61; 0.55)	−12.81* (−14.56; −9.18)	p ₁₋₂ = 0.0312 p ₁₋₃ = 0.0160 p ₂₋₃ = 0.0015
LF/HF	24 hours	1.34 (−0.7; 3.53)	1.80* (−0.47; 5.12)	2.62* (0.7; 10.10)	p ₁₋₂ = 0.3625 p ₁₋₃ = 0.0042 p ₂₋₃ = 0.0635
	Day	3.37* (2.01; 5.47)	1.86* (−0.45; 4.92)	2.66* (0.88; 10.16)	p ₁₋₂ = 0.4133 p ₁₋₃ = 0.8332 p ₂₋₃ = 0.2345
	Night	1.21 (0.85; 2.76)	1.69* (−0.50; 5.23)	2.60* (0.66; 9.97)	p ₁₋₂ = 0.3112 p ₁₋₃ = 0.0720 p ₂₋₃ = 0.3052

Note: * — statistically significant difference with the indicators of the control group.

70.0 % of patients with CKD stage II, and 76.5 % of children with CKD stage III.

The results of our study suggest that in children with chronic pyelonephritis changes in total HRV occur gradually during CKD progression, rather in the decrease of renal function, which is confirmed by the presence of probable correlations between GFR and the main indicators of HRV. This assumption is also evidenced in studies conducted among adult patients with CKD of IV–V stages [15, 22], and in a cohort of pediatric patients [12, 16]. At the same time, it was found that by the levels of most indicators of both time and spectral analysis of HRV, there is no probable difference between patients with CKD stage I and II. This is likely to be due to the fact that the overwhelming majority of patients with GFR below 90 ml/min received angiotensin converting enzyme inhibitors as a component of renoprotective therapy for a long time, which, according to modern ideas, contribute to the normalization of total HRV [23–25].

Conclusions

1. In 76.6 % of children with chronic pyelonephritis and CKD of I–III stages, vegetative imbalance is detected, which manifests in HRV (growth of TP, LF, LF/HF and reduced SDNN, RMSSD, pNN50, HF). These changes reflect the shift of vago-sympathetic balance toward weakening of the parasympathetic and domination of the tone of the sympathetic part of the nervous system.

2. Gradual loss of renal functions, which occurs during CKD progression, exacerbates autonomic imbalance, which is confirmed by the presence of probable correlations between the integral index of renal function (GFR) and findings of time (SDNN, pNN50) and spectral (TP, LF, HF) analysis of HRV.

3. The autonomic imbalance with the weakening of the parasympathetic and domination of the sympathetic tone of the nervous system obviously leads to the weakening of the overall adaptive capacities of the organism and demonstrates expected development of cardiovascular disorders even before the appearance of significant changes of central hemodynamics.

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

References

- Weaver D.J. Jr. *Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry* / D.J. Jr. Weaver, M.J.G. Somers, K. Martz, M.M. Mitsnefes // *Pediatr. Nephrol.* — 2017. — № 32. — P. 2319-2330. doi: 10.1007/s00467-017-3759-4.
- Mahmoodi B.K. *Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis* / B.K. Mahmoodi, K. Matsushita, M. Woodward. et al. // *Lancet.* — 2012. — № 380(9854). — P. 1649-1661. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61272-0.
- Schaefer F. *Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study* / F. Schaefer, A. Doyon, K. Azukaitis et al. // *CJASN.* — 2017. — № 12(1). — P. 19-28. doi: 10.2215/CJN.01090216.
- Park M. *Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group: Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD* / M. Park, C.Y. Hsu, Y. Li et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2012. — № 23. — P. 1725-1734. doi: 10.1681/ASN.2012020145.
- Иванов Д.Д. *Следующий шаг в лечении хронической болезни почек* / Д.Д. Иванов // *Почки.* — 2016. — № 2. — С. 10-13. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku_2016_2_5.
- Charkoudian N. *Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease* / N. Charkoudian, J.A. Rabbitts // *Mayo Clin. Proc.* — 2009. — № 84. — P. 822-830. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60492-8.
- Christensen J.H. *Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients assessed by heart rate variability* / J.H. Christensen // *Minerva Urol. Nefrol.* — 2012. — № 64(3). — P. 191-198.
- Lal C. *Reduced baroreflex sensitivity, decreased heart rate variability with increased arterial stiffness in predialysis* / C. Lal, M. Kaur, A.K. Jaryal, K.K. Deepak, D. Bhowmik, S.K. Agarwa // *Indian J. Nephrol.* — 2017. — № 27(6). — P. 446-451. doi: 10.4103/ijn.IJN_63_17.
- Zhang J. *Parathyroidectomy and heart rate variability in patients with stage 5 CKD* / J. Zhang, X. Yu, B. Sun et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — № 8(8). — P. 1378-87. doi: 10.2215/CJN.10381012.
- Chen S.C. *Heart Rate Variability Change Before and After Hemodialysis is Associated with Overall and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis* / S.C. Chen, J.C. Huang, Y.C. Tsai et al. // *Sci. Rep.* — 2016. — № 6. — 20597. doi: 10.1038/srep20597.
- Niu S.W. *Association between Age and Changes in Heart Rate Variability after Hemodialysis in Patients with Diabetes* / S.W. Niu, J.C. Huang, S.C. Chen et al. // *Front. Aging Neurosci.* — 2018. — № 10. — P. 43. doi: 10.3389/fnagi.2018.00043.
- Barletta G.M. *Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study* / G.M. Barletta, J. Flynn, M. Mitsnefes et al. // *Pediatr. Nephrol.* — 2014. — № 29(6). — P. 1059-1065. doi: 10.1007/s00467-013-2737-8.
- Shroff R. *Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease* / R. Shroff, A. Dégi, A. Kerti et al. // *Pediatr. Nephrol.* — 2013. — № 28(6). — P. 875-884. doi: 10.1007/s00467-012-2325-3.
- Thio C.H.L. *Heart Rate Variability and Its Relation to Chronic Kidney Disease: Results from the PREVENT Study* / C.H.L. Thio, A.M. van Roon, J.D. Lefrandt, R.T. Gansevoort, H. Snieder // *Psychosom. Med.* — 2018. — № 80(3). — P. 307-316. doi: 10.1097/PSY.0000000000000556.
- Oliveira C.A. *Depressed cardiac autonomic modulation in patients with chronic kidney disease* / C.A. Oliveira, H.L. Brito, M.G. Bastos et al. // *J. Bras. Nefrol.* — 2014. — № 36(2). — P. 106-113. doi: 10.5935/0101-2800.20140025.
- Parisotto V. *Cardiac sympathetic dysautonomia in children with chronic kidney disease* / V. Parisotto, E.M. Lima, J.M. Silva, M.R. de Sousa, A.L. Ribeiro // *J. Nucl. Cardiol.* — 2008. — № 15(2). — P. 246-254. doi: 10.1016/j.nuclcard.2008.01.003.
- Shaffer F. *A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability* / F. Shaffer, R. McCraty, C.L. Zerr // *Front. Psychol.* — 2014. — № 5. — P. 1040. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01040.
- Thomas B.L. *Validity of Commonly Used Heart Rate Variability Markers of Autonomic Nervous System Function* / B.L. Tho-

mas, N. Claassen, P. Becker, M. Viljoen // *Neuropsychobiology*. — 2019. — № 5. — P. 1-13. doi: 10.1159/000495519.

19. Usui H. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task / H. Usui, Y. Nishida // *PLoS One*. — 2017. — № 12(8). — P. e0182611. doi: 10.1371/journal.pone.0182611.

20. Jerling M. Effects of intranasal kinetic oscillation stimulation on heart rate variability / M. Jerling, I. Cygankiewicz, N. Al-Tawil, B. Darpo, A. Ljungström, W. Zareba // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* — 2018. — № 23(1). doi: 10.1111/anec.12474.

21. Usui H. Relationship between physical activity and the very low-frequency component of heart rate variability after stroke / H. Usui, N. Yuusuke // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. — 2015. — № 24(4). — P. 840-843. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.026.

22. Clyne N. Relationship between declining glomerular filtration rate and measures of cardiac and vascular autonomic neuropathy /

N. Clyne, M. Hellberg, E. Kouidi, A. Deligiannis, P. Höglund // *Nephrology (Carlton)*. — 2016. — № 21(12). — P. 1047-1055. doi: 10.1111/nep.12706.

23. Milovanovic B. Autonomic nervous system adjustment (ANSA) in patients with hypertension treated with enalapril / B. Milovanovic, D. Trifunovic, D. Djuric // *Acta Physiol. Hung.* — 2011. — № 98(1). — P. 71-84. doi: 10.1556/APhysiol.98.2011.1.9.

24. Miller A.J. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications / A.J. Miller, A.C. Arnold // *Clin. Auton. Res.* — 2018. — № 8. doi: 10.1007/s10286-018-0572-5.

25. Zhang J. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease / J. Zhang, N. Wang // *Int. Urol. Nephrol.* — 2014. — № 46(1). — P. 19-25. doi: 10.1007/s11255-013-0421-3

Received 18.04.2019,

Accepted for printing 22.04.2019 ■

Вакуленко Л.І.

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

Варіабельність серцевого ритму в дітей із хронічним пієлонефритом і хронічною хворобою нирок I–III стадії

Резюме. Актуальність. Оцінка варіабельності серцевого ритму дає можливість отримати уявлення щодо функціонального стану вегетативної нервової системи та ідентифікувати зміни вегетативного гомеостазу в дітей. **Мета роботи:** вивчити особливості вегетативної регуляції в дітей із хронічним пієлонефритом на початкових стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН) шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму. **Матеріали та методи.** Обстежено 94 дитини віком від 6 до 17 років поза загостренням хронічного пієлонефриту з ХХН I–III стадії. Проводилось добуве моніторування електрокардіограми з подальшою математичною обробкою. **Результати.** Аналіз статистичних характеристик Z-оцінок показників часового аналізу виявив вірогідне зниження значень стандартного (середньоквадратичного) відхилення інтервалу RR у хворих усіх груп із суттєвим зменшенням цього показника в дітей із ХХН III стадії. Вірогідне зменшення показника активності парасимпатичних впливів RMSSD продемонстру-

вали хворі з ХХН III стадії, а показника рNN50 — пацієнти з I та III стадією ХХН. При спектральному аналізі у хворих виявлено вірогідне збільшення загальної потужності спектра варіабельності серцевого ритму (TP) і його доменів (VLF, LF), симпато-парасимпатичного співвідношення LF/HF та зниження потужності високочастотного спектра (HF). **Висновки.** У 76,6 % дітей із хронічним пієлонефритом та ХХН I–III стадії відзначається порушення вегетативного балансу. Із прогресуванням ХХН вегетативний дисбаланс поглиблюється, що підтверджується наявністю вірогідних кореляцій між швидкістю клубочкової фільтрації та показниками часового (SDNN, рNN50) і спектрального (TP, LF, HF) аналізу варіабельності серцевого ритму. Виявлені зміни свідчать про очікуване формування кардіоваскулярних порушень ще до появи значущих змін центральної гемодинаміки.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму; діти; хронічний пієлонефрит; хронічна хвороба нирок

Вакуленко Л.И.

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

Варіабельність серцевого ритму у дітей с хроническим пиелонефритом і хронической болезнью почек I–III стадии

Резюме. Актуальность. Оценка вариабельности сердечного ритма дает возможность получить представление о функциональном состоянии вегетативной нервной системы и идентифицировать изменения вегетативного гомеостазу у детей. **Цель работы:** изучить особенности вегетативной регуляции у детей с хроническим пиелонефритом на начальных стадиях хронической болезни почек (ХБП) путем анализа вариабельности сердечного ритма. **Материалы и методы.** Обследовано 94 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет вне обострения хронического пиелонефрита с ХБП I–III стадии. Проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы с последующей математической обработкой. **Результаты.** Анализ статистических характеристик Z-оценок показателей временного анализа выявил достоверное снижение значений стандартного (среднеквадратического) отклонения интервала RR у больных всех групп с существенным уменьшением этого показателя у детей с ХБП III стадии. Достоверное уменьшение показателя RMSSD продемонстрировали больные с ХБП III

стадии, а показателя рNN50 — пациенты с I и III стадией ХБП. При спектральном анализе у больных выявлено достоверное увеличение общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма (TP) и его доменов (VLF, LF), симпато-парасимпатического соотношения LF/HF и снижение мощности высокочастотного спектра (HF). **Выводы.** У 76,6 % детей с хроническим пиелонефритом и ХБП I–III стадии отмечается нарушение вегетативного баланса. С прогрессированием ХБП вегетативный дисбаланс усугубляется, что подтверждается наличием корреляций между скоростью клубочковой фильтрации и показателями временного (SDNN, рNN50) и спектрального (TP, LF, HF) анализа вариабельности сердечного ритма. Выявленные изменения свидетельствуют об ожидаемом формировании кардиоваскулярных нарушений еще до появления значимых изменений центральной гемодинамики.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма; дети; хронический пиелонефрит; хроническая болезнь почек

Вакуленко Л.І.

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

Варіабельність серцевого ритму в дітей із хронічним пієлонефритом і хронічною хворобою нирок I–III стадії

Резюме. Актуальність. Оцінка варіабельності серцевого ритму дає можливість отримати уявлення щодо функціонального стану вегетативної нервової системи та ідентифікувати зміни вегетативного гомеостазу в дітей. **Мета роботи:** вивчити особливості вегетативної регуляції у дітей із хронічним пієлонефритом на початкових стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН) шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму. **Матеріали та методи.** Обстежені 94 дитини віком від 6 до 17 років поза загостренням хронічного пієлонефриту із ХХН I–III стадії. Проводилось добове моніторування електрокардіограми з наступним математичним опрацюванням. **Результати.** Аналіз статистичних характеристик Z-оцінок показників часового аналізу виявив вірогідне зниження значень стандартного (середньоквадратичного) відхилення інтервалу RR у хворих усіх груп із найсуттєвішим зменшенням цього показника у дітей із ХХН III стадії. Вірогідне зменшення значень показника активності парасимпатичних впливів RMSSD продемонстрували хворі з ХХН III стадії, а показника рNN50 — пацієнти з I та III стадією ХХН. При спектральному аналізі у хворих виявлено вірогідне збільшення загальної потужності спектра варіабельності серцевого ритму (TP) і його доменів (VLF, LF), симпато-парасимпатичного співвідношення LF/HF та зниження потужності височастотного спектра (HF). **Висновки.** У 76,6 % дітей із хронічним пієлонефритом та ХХН I–III стадії відзначається порушення вегетативного балансу. З прогресуванням ХХН вегетативний дисбаланс поглиблюється, що підтверджується наявністю вірогідних інтеркореляцій між швидкістю клубочкової фільтрації та показниками часового (SDNN, рNN50) і спектрального (TP, LF, HF) аналізу варіабельності серцевого ритму. Виявлені зміни свідчать про очікуване формування кардіо-васкулярних порушень ще до появи значущих змін центральної гемодинаміки.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму; діти; хронічний пієлонефрит; хронічна хвороба нирок

Вступ

Серцево-судинна патологія призводить до великої кількості випадків смерті як дорослих, так і дітей із хронічною хворобою нирок (ХХН) [1, 2]. Однак у дітей та підлітків із ХХН серцево-судинні ускладнення зазвичай перебігають субклінічно, починаючи свій розвиток вже на ранніх стадіях [3, 4]. З прогресуванням ХХН зростає значення симпатичної нервової системи, підвищення активності якої супроводжується збільшенням кардіоваскулярних ризиків [5]. Пошкодження і розлад структур вегетативної нервової системи (ВНС) призводить до морфологічних перебудов серцево-су-

динної системи, пов'язаних з виділенням медіаторів, гормонів, біологічно активних речовин, які, в свою чергу, посилюють вегетативний дисбаланс і провокують розвиток в організмі низки біохімічних та імунних зрушень [6]. На сьогодні найбільш інформативним неінвазивним методом кількісної оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму є вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР), що дає можливість отримати уявлення щодо функціонального стану ВНС й ідентифікувати зміни вегетативного гомеостазу в дітей. У наукових публікаціях висвітлені відомості про результати дослідження ВСР у дорослих хворих із термінальною

стадією хронічної ниркової недостатності [7–9], а також вплив гемодіалізу на параметри ВНС у цієї когорти хворих [10, 11]. Дані щодо стану функціональних резервів вегетативної регуляції, нейрогуморальної регуляції серця, співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи у дітей із ХХН нечисленні [12, 13].

Мета роботи: вивчити особливості вегетативної регуляції у дітей із хронічним піелонефритом на початкових стадіях ХХН шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму.

Матеріали та методи

Були обстежені 94 дитини, хворі на хронічний піелонефрит із ХХН I–III стадії, віком від 6 до 17 років (41 хлопчик і 53 дівчинки). Групу контролю становили 78 практично здорових дітей відповідного віку. Пацієнти були розподілені на групи залежно від стадії хронічної хвороби нирок: до I-ї групи ввійшли 47 дітей із хронічним захворюванням нирок (ХЗН) I стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) > 90 мл/хв), до 2-ї групи — 30 пацієнтів із ХЗН II стадії (ШКФ від 60 до 90 мл/хв), до 3-ї групи — 17 хворих із ХЗН III стадії (ШКФ від 30 до 59 мл/хв).

Заплановане клінічне дослідження було затверджено комітетом з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та проведено відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації (1975). Усі учасники та/або їх батьки були повністю інформовані про методи та обсяг дослідження і надали письмову інформовану згоду на участь.

Критеріями включення хворих у дослідження були: наявність добровільної інформованої згоди дитини і її батьків на участь у клінічному дослідженні; вік пацієнтів від 6 років до 17 років 11 міс. 29 днів; наявність верифікованого діагнозу хронічного піелонефриту; відсутність клініко-лабораторних ознак загострення хронічного піелонефриту. Критеріями виключення хворих із дослідження були: відмова дитини або її батьків від участі в клінічному дослідженні; наявність уроджених вад серця або інших первинних серцевих захворювань, гострих інфекцій.

Усім хворим і дітям контрольної групи проводилось добове моніторування електрокардіограми (ЕКГ) за допомогою програмно-апаратного комплексу «Кардіотехніка-04-АД-1» («Инкарт», м. Санкт-Петербург, РФ). Виявлені при кардіоінтервалографічному дослідженні динамічні ряди кардіоінтервалів опрацьовано з використанням математичного аналізу ВСР. Оцінку ВСР проводили в режимах часового та спектрального аналізів, відповідно до Міжнародних стандартів вимірювання, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання, розроблених робочою групою Європейського кардіологічного товариства та Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології.

Для часового аналізу ВСР використовували такі показники: SDNN (мс) — стандартне (середньоквадратичне) відхилення інтервалу RR, SDNN index (мс) —

середнє 5-хвилинних стандартних відхилень по всьому запису, SDANN (мс) — середньоквадратичне відхилення, розраховане на базі інтервалів RR, що були усереднені за кожні 5 хвилин запису, RMSSD (мс) — середньоквадратичне відхилення міжінтервальних відмінностей (показник активності парасимпатичних впливів), pNN50 (%) — доля суміжних RR-інтервалів, міжінтервальні відмінності між якими перевищують 50 мс спектральної потужності (мс²). Зниження значень показників часових параметрів варіабельності ритму серця інтерпритували як посилення симпатичних впливів, збільшення — як активацію парасимпатичних впливів.

Спектральний аналіз здійснювався за допомогою швидкого перетворення Фур'є з розрахунком загальної потужності спектра (TP, мс²) та трьох її складових у наступних частотних діапазонах: дуже низьких частот VLF (0,003–0,04 Гц), яка характеризує ступінь зв'язку автономних сегментарних рівнів регуляції кровообігу з надсегментарними; потужність спектра низьких частот LF (0,04–0,15 Гц), що відображає переважно активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи; потужність спектра високих частот HF (0,15–0,4 Гц), що характеризує вплив парасимпатичної частини; а також симпато-парасимпатичного індексу LF/HF — показника, що відображає баланс симпатичного і парасимпатичного відділів.

Результати статистично опрацьовані з використанням програми Statistica 8.0. Перевірка розподілу на відповідність закону Гауса виконувалася за допомогою критерію Шапіро — Вілка. Ураховуючи, що більшість вибірок не відповідали закону Гауса, результати наведено у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q25; Q75). Зважаючи на вікову та статеву залежність показників варіабельності серцевого ритму у дітей, для порівняння з відповідними нормативними параметрами використовували Z-оцінки. Z-оцінкою була міра відхилення від середнього арифметичного значення нормативного показника для цієї вікової групи, що виражалася в одиницях стандартного відхилення цього ж ряду або за формулою: $Z = (X - X_n) / S_x$, де X — величина отриманого показника в обстеженій дитині, X_n — середнє арифметичне значення нормативного показника в даній віковій групі, S — стандартне відхилення середньої арифметичної нормативного показника. Для порівняння груп використовували критерій Манна — Уїтні. Для визначення зв'язку між показниками виконали кореляційний та однофакторний дисперсійний аналіз. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$.

Результати

У дітей із хронічним піелонефритом та ХЗН I–III стадії при порівнянні з нормативними показниками зафіксований односпрямований характер змін показників часового (SDNN, rMSSD, pNN50) (табл. 1) і спектрального аналізу (TP, LF, HF, LF/HF) (табл. 2) ВСР.

Аналіз статистичних характеристик Z-оцінок показників часового аналізу з'ясував вірогідне зниження рівнів SDNN у хворих усіх груп із найсуттєвішим зменшенням цього показника у дітей із ХХН III стадії. Різне зниження SDNN (більше ніж 3 S) було зафіксовано в 4,26 % пацієнтів із ХХН I стадії, 13,3 % хворих із ХХН II стадії та в 35,3 % обстежених із ХХН III стадії. Рівні RMSSD і рNN50, що є показниками активності парасимпатичного ланцюга вегетативної регуляції, також мали тенденцію до зниження. Однак вірогідне зменшення при порівнянні із контрольною групою продемонстрували для RMSSD хворі з ХХН III стадії, а для рNN50 — пацієнти I та III стадії ХХН.

Характеризуючи загальні тенденції змін показників спектрального аналізу ВСР, можна відзначити, що для хворих з ХХН I–III стадії порівняно із контрольною групою властиве вірогідне поступове зростання загальної потужності спектра ВСР та його домену LF. У той самий час при прогресуванні ХХН зафіксовано вірогідне зниження потужності високочастотного спектра. Ступінь змін потужностей спектра ВСР мав вірогідні групові відмінності як для низькочастотного компоненту LF ($H = 23,22$, $p = 0,0001$), так і для високочастотного HF ($H = 14,45$, $p = 0,0023$).

Вірогідне зниження потужності високочастотного компонента на тлі підвищення рівнів низькочастотного призвели до статистично значущого збільшення відношення LF/HF у хворих із ХХН I–III стадії порівняно з показниками здорових осіб, без наявності міжгрупових відмінностей ($H = 1,67$, $p = 0,8725$).

Додатково проведений кореляційний аналіз Спірмана визначив наявність вірогідних інтеркореляцій між рівнями швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та показниками ВСР, а саме: ШКФ і SDNN ($r = +0,564$, $p = 0,023$), ШКФ і рNN50 ($r = +0,492$, $p = 0,037$), ШКФ і TP, LF, HF ($r = -0,591$, $p = 0,030$; $r = -0,662$, $p = 0,012$; $r = +0,627$, $p = 0,018$ відповідно).

Обговорення

У нашому дослідженні в дітей, хворих на хронічний пієлонефрит і ХХН I–III стадії, були визначені вірогідні зсуви як сумарної ВСР, так і доменів, що, за сучасними даними, є ускладненням ХХН, а не вихідним станом [14]. Вірогідні зміни показників SDNN, TP, LF, HF в обстежених хворих протягом доби відображають зменшення сумарного ефекту автономної регуляції кровообігу, що пов'язане з посиленням симпатичної регуляції, яка пригнічує активність ав-

Таблиця 1. Z-оцінки часових характеристик варіабельності серцевого ритму у дітей із хронічним пієлонефритом і хронічною хворобою нирок, Me (Lq; Uq)

Показник		Група			p
		1-ша (n = 47)	2-га (n = 30)	3-тя (n = 17)	
SDNN, мс	Доба	-1,37* (-2,08; -0,68)	-1,42* (-2,36; -0,94)	-2,68* (-3,24; -1,62)	$p_{1-2} = 0,4121$ $p_{1-3} = 0,0232$ $p_{2-3} = 0,062$
	День	-1,43* (-2,15; -0,77)	-1,45* (-2,43; -0,97)	-2,78* (-3,24; -1,62)	$p_{1-2} = 0,4651$ $p_{1-3} = 0,0273$ $p_{2-3} = 0,057$
	Ніч	-1,22 (-1,78; -0,62)	-1,39* (-2,29; -0,92)	-2,44* (-2,86; -1,43)	$p_{1-2} = 0,5465$ $p_{1-3} = 0,0329$ $p_{2-3} = 0,075$
RMSDD, мс	Доба	-0,97 (-1,54; -0,65)	-0,49 (-1,07; -0,48)	-1,40* (-1,76; -0,95)	$p_{1-2} = 0,0355$ $p_{1-3} = 0,3791$ $p_{2-3} = 0,0371$
	День	-0,69 (-1,27; -0,49)	-0,42 (-0,92; -0,37)	-1,22* (-1,56; -0,88)	$p_{1-2} = 0,0365$ $p_{1-3} = 0,4564$ $p_{2-3} = 0,0291$
	Ніч	-1,09 (-1,69; -0,77)	-0,57 (-1,23; -0,55)	-1,49* (-1,77; -0,98)	$p_{1-2} = 0,0321$ $p_{1-3} = 0,4427$ $p_{2-3} = 0,0251$
рNN50, %	Доба	-2,80* (-3,66; -1,14)	-0,99 (-3,54; 0,11)	-3,50* (-3,72; -2,63)	$p_{1-2} = 0,0730$ $p_{1-3} = 0,4123$ $p_{2-3} = 0,0348$
	День	-2,78* (-3,56; -1,11)	-0,69 (-3,44; 0,56)	-3,45* (-3,65; -2,68)	$p_{1-2} = 0,0643$ $p_{1-3} = 0,2734$ $p_{2-3} = 0,0345$
	Ніч	-2,84* (-3,73; -1,17)	-1,63* (-3,62; -0,41)	-3,54* (-3,76; -2,59)	$p_{1-2} = 0,0881$ $p_{1-3} = 0,4536$ $p_{2-3} = 0,0443$

Примітка: * — статистично значуща відмінність із показниками контрольної групи.

тономного контуру. Зазначені ознаки автономної дизрегуляції підкріплюються наявністю вірогідного зниження показників, що характеризують активність парасимпатичного ланцюга вегетативної регуляції, а саме: RMSSD у хворих із ШКФ нижчою за 60 мл/хв і рNN50 — у всіх групах хворих із ХХН. Зниження потужності високочастотного компонента призвело

до статистично значущого збільшення відношення LF/HF у дітей із ХХН усіх груп порівняно з показниками здорових осіб без групових відмінностей. Збільшення значення цього показника також є відображенням порушення вегетативного балансу в бік гіперсимпатикотонії. Зазначені зсуви регуляції автономного контуру підтверджено у дослідженнях як

Таблиця 2. Z-оцінки спектральних характеристик варіабельності серцевого ритму у дітей із хронічним пієлонефритом і хронічною хворобою нирок, Me (Lq; Uq)

Показник		Група			p
		1-ша (n = 47)	2-га (n = 30)	3-тя (n = 17)	
TP, мс ²	Доба	0,89 (-0,67; 1,47)	1,45 (0,22; 1,65)	3,46* (1,53; 5,07)	p ₁₋₂ = 0,3426 p ₁₋₃ = 0,0478 p ₂₋₃ = 0,0345
	День	0,92 (-0,19; 1,65)	1,42 (-0,14; 2,09)	4,87* (2,72; 6,03)	p ₁₋₂ = 0,5126 p ₁₋₃ = 0,0212 p ₂₋₃ = 0,0127
	Ніч	-0,11 (-0,31; 1,45)	1,22 (-0,25; 2,31)	7,56* (2,25; 11,29)	p ₁₋₂ = 0,3159 p ₁₋₃ = 0,0006 p ₂₋₃ = 0,0031
VLF, мс ²	Доба	3,34* (2,37; 3,72)	2,77* (0,47; 4,27)	4,14* (2,61; 4,99)	p ₁₋₂ = 0,0886 p ₁₋₃ = 0,0743 p ₂₋₃ = 0,0498
	День	3,98* (2,59; 4,56)	2,93* (0,88; 3,87)	4,54* (2,55; 4,86)	p ₁₋₂ = 0,0182 p ₁₋₃ = 0,0053 p ₂₋₃ = 0,0533
	Ніч	0,59 (0,26; 1,27)	2,61* (0,30; 3,54)	3,89* (2,02; 4,56)	p ₁₋₂ = 0,0617 p ₁₋₃ = 0,5927 p ₂₋₃ = 0,0087
LF, мс ²	Доба	2,55* (1,79; 2,79)	1,91* (1,33; 3,51)	5,11* (3,67; 7,94)	p ₁₋₂ = 0,0794 p ₁₋₃ = 0,0019 p ₂₋₃ = 0,0000
	День	1,88* (1,76; 2,41)	1,69* (1,43; 2,47)	6,46* (3,32; 7,29)	p ₁₋₂ = 0,3311 p ₁₋₃ = 0,0012 p ₂₋₃ = 0,0000
	Ніч	1,46 (-0,65; 1,59)	2,86* (1,77; 3,35)	4,21* (3,23; 6,17)	p ₁₋₂ = 0,0145 p ₁₋₃ = 0,0009 p ₂₋₃ = 0,0002
HF, мс ²	Доба	-0,60 (-1,21; -0,46)	-3,20* (-9,61; 0,68)	-12,72* (-14,41; -9,05)	p ₁₋₂ = 0,0365 p ₁₋₃ = 0,0241 p ₂₋₃ = 0,0025
	День	-9,64* (-10,98; -6,12)	-6,36* (-9,46; 0,47)	-12,69* (-13,79; -9,12)	p ₁₋₂ = 0,0312 p ₁₋₃ = 0,0160 p ₂₋₃ = 0,0015
	Ніч	1,23 (-1,21; 1,25)	-6,12* (-9,61; 0,55)	-12,81* (-14,56; -9,18)	p ₁₋₂ = 0,0312 p ₁₋₃ = 0,0160 p ₂₋₃ = 0,0015
LF/HF	Доба	1,34 (-0,7; 3,53)	1,80* (-0,47; 5,12)	2,62* (0,7; 10,10)	p ₁₋₂ = 0,3625 p ₁₋₃ = 0,0042 p ₂₋₃ = 0,0635
	День	3,37* (2,01; 5,47)	1,86* (-0,45; 4,92)	2,66* (0,88; 10,16)	p ₁₋₂ = 0,4133 p ₁₋₃ = 0,8332 p ₂₋₃ = 0,2345
	Ніч	1,21 (0,85; 2,76)	1,69* (-0,50; 5,23)	2,60* (0,66; 9,97)	p ₁₋₂ = 0,3112 p ₁₋₃ = 0,0720 p ₂₋₃ = 0,3052

Примітка: * — статистично значуща відмінність із показниками контрольної групи.

серед дорослого контингенту [15], так і в дитячій популяції [12, 16].

Потужність дуже низькочастотної складової спектра ВСР VLF характеризує активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи [17, 18]. Однак у даному випадку йдеться про більш складні впливи з боку надсегментарного рівня регуляції, оскільки амплітуда цього домену щільно пов'язана з психоемоційним напруженням та функціональним станом кори головного мозку, а потужність VLF-коливань є чутливим індикатором керування метаболічними процесами. Тобто VLF віддзеркалює вплив вищих вегетативних центрів на серцево-судинний підкірковий центр, стан нейрогуморального та метаболічного рівнів регуляції та може використовуватися як маркер ступеня зв'язку сегментарних рівнів регуляції кровообігу з надсегментарними [19–21]. Збільшення рівня показника VLF, що вказує на високу напругу компенсаторних механізмів та може привести до зриву адаптаційних резервів організму, було зафіксовано в 21,3 % пацієнтів із ХХН I стадії, 20 % — із ХХН II стадії та в 11,8 % хворих із ХХН III стадії. Зменшення потужності спектра VLF, що підтверджує виснаження енергетичних резервів організму, було зафіксовано переважно вночі та властиве 61,7 % хворих на ХХН I стадії, 70 % пацієнтів із ХХН II стадії, 76,5 % дітей із ХХН III стадії.

Результати нашого дослідження дозволили зробити припущення, що у дітей із хронічним пієлонефритом зміни сумарної ВСР відбуваються поступово під час прогресування ХХН, тобто при зниженні ренальних функцій, що підтверджується наявністю вірогідних кореляційних зв'язків між ШКФ та основними показниками ВСР. Це припущення знаходить свої докази також у дослідженнях, які проведено серед дорослих хворих на ХХН IV–V стадії [15, 22] та в когорті пацієнтів дитячого віку [12, 16]. Разом із тим нами було з'ясовано, що за рівнями більшості показників як часового, так і спектрального аналізу ВСР немає вірогідних відмінностей між пацієнтами з ХХН I та II стадії. Це, вочевидь, пов'язане з тим, що переважна більшість хворих із ШКФ, нижчою за 90 мл/хв, у складі ренопротекторної терапії тривалий час отримувала інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, які, за сучасними уявленнями, сприяють нормалізації сумарної ВСР [23–25].

Висновки

1. У 76,6 % дітей із хронічним пієлонефритом та ХХН I–III стадії відзначаються розлади вегетативного балансу, що відображається в порушенні ВСР (зростання TP, LF, LF/HF та зниження SDNN, rMSSD, pNN50, HF). Ці зміни відображають зсув вагосимпатичного балансу в напрямку послаблення парасимпатичного та домінування тону симпатичного відділу нервової системи.

2. Поступова втрата ниркових функцій, яка відбувається під час прогресування ХХН, поглиблює вегетативний дисбаланс, що підтверджується наявністю ві-

рогідних інтеркореляцій між інтегральним показником ниркових функцій (ШКФ) та показниками часового (SDNN, pNN50) і спектрального (TP, LF, HF) аналізу ВСР.

3. Вегетативний дисбаланс із послабленням парасимпатичного та домінуванням симпатичного тону нервової системи, очевидно, призводить до послаблення загальних адаптаційних можливостей організму та свідчить про очікуване формування кардіоваскулярних порушень ще до появи значущих змін центральної гемодинаміки.

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

Рецензенти: завкафедри педіатрії № 2 Української медичної стоматологічної академії, д.м.н., професор Т.О. Крючко, завкафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, д.м.н., професор Г.О. Леженко.

Список літератури

1. Weaver D.J. Jr. *Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry* / D.J. Jr. Weaver, M.J.G. Somers, K. Martz, M.M. Mitsnefes // *Pediatr. Nephrol.* — 2017. — № 32. — P. 2319–2330. doi: 10.1007/s00467-017-3759-4.
2. Mahmoodi B.K. *Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis* / B.K. Mahmoodi, K. Matsushita, M. Woodward. et al. // *Lancet.* — 2012. — № 380(9854). — P. 1649–1661. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61272-0.
3. Schaefer F. *Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study* / F. Schaefer, A. Doyon, K. Azukaitis et al. // *CJASN.* — 2017. — № 12(1). — P. 19–28. doi: 10.2215/CJN.01090216.
4. Park M. *Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group: Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD* / M. Park, C.Y. Hsu, Y. Li et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2012. — № 23. — P. 1725–1734. doi: 10.1681/ASN.2012020145.
5. Иванов Д.Д. *Следующий шаг в лечении хронической болезни почек* / Д.Д. Иванов // *Почки.* — 2016. — № 2. — С. 10–13. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku_2016_2_5.
6. Charkoudian N. *Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease* / N. Charkoudian, J.A. Rabbitts // *Mayo Clin. Proc.* — 2009. — № 84. — P. 822–830. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60492-8.
7. Christensen J.H. *Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients assessed by heart rate variability* / J.H. Christensen // *Minerva Urol. Nefrol.* — 2012. — № 64(3). — P. 191–198.
8. Lal C. *Reduced baroreflex sensitivity, decreased heart rate variability with increased arterial stiffness in predialysis* / C. Lal, M. Kaur, A.K. Jaryal, K.K. Deepak, D. Bhowmik, S.K. Agarwa // *Indian J. Nephrol.* — 2017. — № 27(6). — P. 446–451. doi: 10.4103/ijn.IJN_63_17.
9. Zhang J. *Parathyroidectomy and heart rate variability in patients with stage 5 CKD* / J. Zhang, X. Yu, B. Sun et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — № 8(8). — P. 1378–87. doi: 10.2215/CJN.10381012.

10. Chen S.C. Heart Rate Variability Change Before and After Hemodialysis is Associated with Overall and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis / S.C. Chen, J.C. Huang, Y.C. Tsai et al. // *Sci Rep.* — 2016. — № 6. — 20597. doi: 10.1038/srep20597.
11. Niu S.W. Association between Age and Changes in Heart Rate Variability after Hemodialysis in Patients with Diabetes / S.W. Niu, J.C. Huang, S.C. Chen et al. // *Front. Aging Neurosci.* — 2018. — № 10. — P. 43. doi: 10.3389/fnagi.2018.00043.
12. Barletta G.M. Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study / G.M. Barletta, J. Flynn, M. Mitsnefes et al. // *Pediatr. Nephrol.* — 2014. — № 29(6). — P. 1059-1065. doi: 10.1007/s00467-013-2737-8.
13. Shroff R. Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease / R. Shroff, A. Dégi, A. Kerti et al. // *Pediatr. Nephrol.* — 2013. — № 28(6). — P. 875-884. doi: 10.1007/s00467-012-2325-3.
14. Thio C.H.L. Heart Rate Variability and Its Relation to Chronic Kidney Disease: Results From the PREVENDE Study / C.H.L. Thio, A.M. van Roon, J.D. Lefrandt, R.T. Gansevoort, H. Snieder // *Psychosom Med.* — 2018. — № 80(3). — P. 307-316. doi: 10.1097/PSY.0000000000000556.
15. Oliveira C.A. Depressed cardiac autonomic modulation in patients with chronic kidney disease / C.A. Oliveira, H.L. Brito, M.G. Bastos et al. // *J. Bras. Nefrol.* — 2014. — № 36(2). — P. 106-113. doi: 10.5935/0101-2800.20140025.
16. Parisotto V. Cardiac sympathetic dysautonomia in children with chronic kidney disease / V. Parisotto, E.M. Lima, J.M. Silva, M.R. de Sousa, A.L. Ribeiro // *J. Nucl. Cardiol.* — 2008. — № 15(2). — P. 246-254. doi: 10.1016/j.nuclcard.2008.01.003.
17. Shaffer F. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability / F. Shaffer, R. McCraty, C.L. Zerr // *Front. Psychol.* — 2014. — № 5. — P. 1040. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01040.
18. Thomas B.L. Validity of Commonly Used Heart Rate Variability Markers of Autonomic Nervous System Function / B.L. Thomas, N. Claassen, P. Becker, M. Viljoen // *Neuropsychobiology.* — 2019. — № 5. — P. 1-13. doi: 10.1159/000495519.
19. Usui H. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task / H. Usui, Y. Nishida // *PLoS One.* — 2017. — № 12(8). — P. e0182611. doi: 10.1371/journal.pone.0182611.
20. Jerling M. Effects of intranasal kinetic oscillation stimulation on heart rate variability / M. Jerling, I. Cygankiewicz, N. Al-Tawil, B. Darpo, A. Ljungström, W. Zareba // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* — 2018. — № 23(1). doi: 10.1111/anec.12474.
21. Usui H. Relationship between physical activity and the very low-frequency component of heart rate variability after stroke / H. Usui, N. Yuusuke // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* — 2015. — № 24(4). — P. 840-843. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.026.
22. Clyne N. Relationship between declining glomerular filtration rate and measures of cardiac and vascular autonomic neuropathy / N. Clyne, M. Hellberg, E. Kouidi, A. Deligiannis, P. Höglund // *Nephrology (Carlton).* — 2016. — № 21(12). — P. 1047-1055. doi: 10.1111/nep.12706.
23. Milovanovic B. Autonomic nervous system adjustment (ANSA) in patients with hypertension treated with enalapril / B. Milovanovic, D. Trifunovic, D. Djuric // *Acta Physiol. Hung.* — 2011. — № 98(1). — P. 71-84. doi: 10.1556/APhysiol.98.2011.1.9.
24. Miller A.J. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications / A.J. Miller, A.C. Arnold // *Clin. Auton Res.* — 2018. — № 8. doi: 10.1007/s10286-018-0572-5.
25. Zhang J. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease / J. Zhang, N. Wang // *Int. Urol. Nephrol.* — 2014. — № 46(1). — P. 19-25. doi: 10.1007/s11255-013-0421-3.

Отримано 02.04.2019,

отримано у виправленому вигляді 09.04.2019,

прийнято до друку 10.04.2019 ■

Вакулєнко Л.І.

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

Вариабельность сердечного ритма у детей с хроническим пиелонефритом и хронической болезнью почек I–III стадии

Резюме. Актуальность. Оценка вариабельности сердечного ритма дает возможность получить представление о функциональном состоянии вегетативной нервной системы и идентифицировать изменения вегетативного гомеостаза у детей. **Цель работы:** изучить особенности вегетативной регуляции у детей с хроническим пиелонефритом на начальных стадиях хронической болезни почек (ХБП) путем анализа вариабельности сердечного ритма. **Материалы и методы.** Обследованы 94 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет вне обострения хронического пиелонефрита с ХБП I–III стадии. Проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы с последующей математической обработкой. **Результаты.** Анализ статистических характеристик Z-оценок показателей временного анализа выявил достоверное снижение значений стандартного (среднеквадратического) отклонения интервала RR у больных всех групп с существенным уменьшением этого показателя у детей с ХБП III стадии. Достоверное уменьшение значений показателя RMSSD продемонстрировали больные

с ХБП III стадии, а показателя pNN50 — пациенты с I и III стадией ХБП. При спектральном анализе для больных характерно достоверное увеличение общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма (TP) и его доменов (VLF, LF), симпато-парасимпатического соотношения LF/HF и снижение мощности высокочастотного спектра (HF). **Выводы.** У 76,6 % детей с хроническим пиелонефритом и ХБП I–III стадии отмечается нарушение вегетативного баланса. С прогрессированием ХБП вегетативный дисбаланс усугубляется, что подтверждается наличием интеркорреляций между скоростью клубочковой фильтрации и показателями временного (SDNN, pNN50) и спектрального (TP, LF, HF) анализа вариабельности сердечного ритма. Выявленные изменения свидетельствуют об ожидаемом формировании сердечно-сосудистых нарушений еще до появления значимых изменений центральной гемодинамики.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма; дети; хронический пиелонефрит; хроническая болезнь почек

L.I. Vakulenko

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

Heart rate variability in children with chronic pyelonephritis and I–III stages of chronic kidney disease

Abstract. Background. Assessment of heart rate variability allows to get an idea about the functional state of the autonomic nervous system and to identify changes in autonomic homeostasis in children. The purpose was to study the features of vegetative regulation in children with chronic pyelonephritis at the initial stages of chronic kidney disease by analyzing heart rate variability. **Materials and methods.** There were surveyed 94 children aged 6–17 years without exacerbation of chronic pyelonephritis with CKD stage I–III. There was conducted daily monitoring of ECG, followed by mathematical processing. **Results.** Analysis of the statistical characteristics of the Z-scores of the time analysis indicators revealed a significant decrease in the standard (root-mean-square) deviations of the RR interval in patients of all groups with a significant decrease in this indicator in children with CKD stage III. Significant decrease in RMSSD values was demonstrated in patients with

CKD stage III, and patients with CKD stage I to III demonstrated pNN50 decline. In a spectral analysis, patients showed a significant increase in the total power of the spectrum of heart rate variability of TR and its domains (VLF, LF), sympathetic-parasympathetic ratio of LF to HF and decrease of HF. **Conclusions.** In 76.6 % of children with chronic pyelonephritis and CKD stage I–III, there is the vegetative imbalance. With the progression of CKD, the autonomic imbalance exacerbated, as evidenced by the presence of correlations between the glomerular filtration rate and findings of time (SDNN, pNN50) and spectral (TP, LF, HF) analysis of heart rate variability. The revealed changes suggest the expected development of cardiovascular disorders even before the appearance of significant changes in the central hemodynamics.

Keywords: heart rate variability; children; chronic pyelonephritis; chronic kidney disease

Пішак В.П.¹, Ризничук М.О.², Хмара Т.В.²¹Національна академія педагогічних наук України, м. Київ, Україна²Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Органи сечової системи: розвиток, уроджена патологія

Резюме. Згідно з останньою інформацією щодо вроджених вад розвитку, на чинники спадкового генезу припадає 23–40 % випадків, 50–51 % мають мультифакторне походження, а 2–5 % зумовлені тератогенним впливом. У загальній структурі вродженої патології вади сечової системи становлять від 30 до 50 % і займають провідні місця залежно від територіальних особливостей. У статті розглянуто ембріональний розвиток нирок та коротко проаналізована класифікація аномалій сечової системи. Механізми тонких процесів нефрогенезу на молекулярному рівні підпорядковані роботі структурних генів, чинників транскрипції, росту та інших активних речовин. Головна роль належить генам *homeobox F13* і *O14* (*HOXA13* і *HOXD14*), які регулюють активність груп структурних генів. Механізм успадкування даних генів, як правило, мультифакторний або зчеплений зі статтю, а найчастіше — полігенний. Виокремлено чинники ризику розвитку вад сечової системи в загальному та наведено чинники ризику аномалій сечової системи в Чернівецькій області залежно від територіальних особливостей. У гірських районах Чернівецької області ризик розвитку вроджених вад сечової системи підвищувався у вагітних віком до 20 років, при третій вагітності, за наявності маловоддя і фетоплацентарної недостатності. У передгірських районах часті аномалії сечової системи виявлені пренатальним скринінгом у вагітних віком від 20 до 24 років, при другій вагітності, яка супроводжувалась фетоплацентарною недостатністю та обвиттям пуповиною шиї плода. Ризик розвитку аномалій сечової системи в рівнинних районах зростав у вагітних віком до 20 років, при третій вагітності. Така вагітність часто супроводжувалась маловоддям і обвиттям пуповиною шиї плода. Часто аномалії сечової системи діагностувалися у плодів чоловічої статі незалежно від місця проживання вагітної. У розвитку патології сечовидільної системи відіграють роль чинники, що діють у перинатальному періоді, а саме хронічна фетоплацентарна недостатність, маловоддя, гестози різного ступеня, інфекції органів сечовиділення, які у матері під час вагітності призводять до хронічної гіпоксії плода, що в подальшому супроводжується формуванням уроджених вад розвитку сечової системи.

Ключові слова: вади розвитку; сечова система; плоди; діти; чинники ризику; огляд

Вступ

Порушення процесів, що регулюють органогенез на молекулярному рівні, призводить до формування спадкової та вродженої патології. Серед новонароджених частота вроджених і спадкових захворювань становить в популяції близько 5 % і є надзвичайно серйозною медичною і соціальною проблемою. Згідно з останньою інформацією щодо вроджених вад розвитку, на чинники спадкового генезу припадає

23–40 % випадків, 50–51 % мають мультифакторне походження, а 2–5 % зумовлені тератогенним впливом [1].

У загальній структурі вродженої патології вади сечової системи становлять від 30 до 50 % і займають перше [2], друге [3] чи третє [4] місце.

Вади розвитку органів сечовидільної системи становлять 9,3–24 % від загальної кількості виявлених вад плода [5, 6].

Ембріогенез сечової системи регулюється шляхом взаємодії трьох груп чинників: генетичних, внутрішніх (ферментні системи, гормони) та чинників зовнішнього середовища. Відомо, що існує чітка генетична програма для стадій складного процесу ембріонального розвитку.

Ембріональний розвиток сечової системи

У зародка людини послідовно відбувається закладка трьох генерацій нирки — пронефросу, мезонефросу та метанефросу.

Видільна система людини розвивається з нефрогенної хорди в проміжній мезодермі на 3-му тижні ембріонального періоду. Розвиток відбувається від простої системи агломерулярних каналців (протонефридів). Ниркові каналці утворюються зі спеціальних зачатків, нефротомів або сегментних ніжок, у передніх і середніх сегментах тіла, а також несегментованої мезодерми, метанефрогенного тяжу в каудальному відділі зародка. Протонефриди відкриваються лійкою у первинну порожнину тіла (целом), а протилежним кінцем — у парну протонефральну протоку. Це пронефрос (переднирка, передня або головна нирка), розвиток якого триває до 5-го тижня вагітності і зазнає регресу. Структури переднирки не диференціюються на сформовані нефрони, не виконують екскреторної функції у людини. Основна її роль полягає в забезпеченні росту мезонефральної протоки, а сама вона зазнає апоптозу.

Наприкінці 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку (зародки 4,0–5,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)) в каудальному відділі шляхом диференціювання триває формування простих гломерулонефронів — це мезонефрос (первинна нирка, тіло Вольфа, тулубна нирка). На відміну від нефрону пронефросу мезонефральні гломерули містять судини, які утворені артеріальними гілками, що відходять від аорти, а в клітинах проксимального звивистого каналця утворюється щіткова облямівка.

Мезонефроси протягаються від рівня III шийного до I крижового сегментів. У зародків 8,0–9,0 мм ТКД відбувається інтенсивний ріст первинних нирок, у них налічують близько 56 мезонефральних клубочків, розмежованих прошарками ущільнених мезенхімальних клітин.

Мезонефральний гломерулонефрон здатний до вибіркової фільтрації, екскреції азотистих продуктів обміну в гіпотонічну сечу, а також реабсорбції солей, глюкози, води. Проте видільна функція мезонефросу несуттєва. Основна роль полягає в утворенні мезонефральної протоки та формуванні сечовивідного тяжа, з якого виникає сечовивідна система вторинної нирки. Крім того, мезонефрос причетний до розвитку гонад.

Мезонефрос зберігається впродовж життя у круглоротих, деяких риб і земноводних. У вищих хребетних і людини первинна нирка і мезонефральна протока Вольфа пізніше частково редукуються.

Особливістю зародків 11,0–12,0 мм ТКД є початок редукції первинних нирок. Цю стадію ембріогенезу розглядають як один із критичних періодів розвитку.

Метанефрос (вторинна, постійна, тазова нирка) функціонує у ссавців і людини, плазунів і птахів. Ця структура утворюється з двох зачатків: 1) виросту мезонефральної протоки Вольфа, яка дає початок сечоводам, нирковим мискам, великим і малим нирковим чашечкам, сосочковим протокам і збірним каналцям; 2) нефрогенної (мезенхімальної) тканини (метанефрогенної бластемі), з якої виникають епітеліальні клітини капсули клубочка Шумлянського — Боумена, проксимального каналця, петлі Генле і дистального каналця [7].

У людини основна гістоархітектоніка нирки завершується до 32–36 тиж. ембріонального розвитку, в результаті чого виникає 10–12 генерацій нефронів. Після 36-го тижня гестації нові нефрони не утворюються, але триває процес фізіологічного дозрівання [6].

Постійна нирка починає функціонувати з 12-го тижня ембріогенезу. Сеча надходить в амніотичну порожнину і змішується з амніотичною рідиною. Плід заковтує цю рідину, і вона надходить у травний канал для повторного виділення через нирки в амніотичну рідину. Упродовж плодового періоду видільну функцію виконує плацента.

Згідно з існуючою класифікацією вад сечових шляхів розрізняють [7]:

1. Аномалії нирок (форми, кількості, розташування, величини, структури, мікроструктури, ниркових судин, ниркової миски).
2. Аномалії сечоводів (форми, кількості, розташування, структури).
3. Аномалії сечового міхура (розвитку, положення, кількості, структури).
4. Аномалії сечівника (розвитку, кількості, структури).
5. Поєднані аномалії.

Роль генетичних чинників у розвитку сечової системи

Останнім часом доведено, що механізми тонких процесів нефрогенезу на молекулярному рівні підпорядковані роботі структурних генів, чинників транскрипції, росту та інших активних речовин. Головна роль належить генам *homeobox F13* і *O14 (HOXA13* і *HOXD14)*, які регулюють активність груп структурних генів. Так, просторові трансформаційні процеси метанефросу координуються та регулюються роботою близько 200 генів [8, 9]. Молекулярною основою початку розвитку метанефросу є секреція метанефрогенною бластемою гліального нейротропного фактора (GDNF), який зв'язується з рецептором протоонкогена *C-ret* на епітелії сечовивідного тяжа [9]. Порушення в системі *GDNF* і його рецепторів спричиняють тяжкі вади розвитку нирок (аплазію чи агенезію). Мутації *BF-2* зумовлюють летальні вади розвитку нирок, оскільки цей ген контролює перетворення мезенхімних клітин у тубулярний епітелій.

Механізм успадкування даних генів, як правило, мультифакторний або зчеплений зі статтю, а найчастіше це поліморфізм генів. Багато генів до кінця не ви-

вчені, тому що типування подібних генів під час рутинного дослідження не проводяться.

Провідну роль в ембріогенезі сечової системи відіграють гомеобоксні гени, які кодуєть фактори транскрипції. Діючи за генетичною програмою і/або у відповідь на зовнішні впливи, чинники транскрипції активують або пригнічують роботу певних генів.

У ранньому розвитку метанефросу провідну роль відіграє ланцюжок взаємодій генів *WT1/PAX2/GDNF/GFR α 1*. Більшість чинників, що впливають на ініціювання метанефрогенезу, є чинниками транскрипції та експресуються в мезенхімі метанефросу.

Ген-супресор 1 пухлини Вільмса (Wilms tumor factor — *WT1*) у нормі бере участь у процесі ущільнення мезенхімальних клітин [10].

Мутація гена *WT1* у людини може призвести до виникнення пухлин нирок у дитячому віці [11], а також викликати синдроми із аномаліями сечової системи (WAGR (пухлина Вільмса/аніридія/аномалії сечової системи/розумова відсталість), синдроми Деніса — Драша і Фрайзера) [12].

Ген *GDNF* стимулює відокремлення зачатків сечоводу, а пізніше регулює розгалуження зачатка сечоводу [12]. У мишей з інактивованими алелями *GDNF* розвивається ниркова агенезія.

Система *RET9/GFR α 1* (glial cell-line-derived neurotrophic factor receptor-1)/*GDNF* ініціює розвиток сечоводу і стимулює ріст його зачатка у напрямку до мезенхіми. Ріст зачатка сечоводу і формування його просвіту регулюється геном *SALL1* (sal like 1) [13]. Гетерозиготні *SALL1*-мутації у людини ведуть до розвитку синдрому Таунса — Брокса, а інактивація цього гена у мишей призводить до пригнічення росту зачатка сечоводу та відсутності його просвіту.

Місце розташування зачатка сечоводу щодо вольфового каналу визначає фактор транскрипції *FOXC1* (forkhead box C1) [14]. У нокаутних з даного гена мишей формується подвоєння сечоводів і нирок [15]. Індукція стадії ущільнення або конденсації мезенхіми відбувається завдяки чиннику росту фібробластів *FGF2* (fibroblast growth factor) [16, 17].

Строма є важливим джерелом сигналізації в нирковому органогенезі. Експресія сигналів з регулювання метанефрогенезу з боку клітин стромы здійснюється за рахунок гена *FOXD1* (Forkhead box D1). Інактивація гена *FOXD1* в експерименті призводить до розвитку дефектів у системі збиральних трубочок і нефронів [18].

Гомеобоксний ген *LIM1* експресується у вольфовому каналі, зачатку сечоводу та індукуює епітеліальне перетворення нефрогенної зони мезенхіми. Пригнічення дії цього гена в мезенхімі блокує формування нефронів на стадії ниркових клубочків, а це призводить до гіпоплазії нирки [19].

Індуктором розвитку ниркових трубочок є ген *SHH* (Sonic hedgehog), який експресується зачатком сечовода та стимулює проліферацію епітелію.

WNT — велике сімейство чинників транскрипції, що контролює хід тубулогенезу [20]. В експерименті на мишах при інактивації *Wnt4* мезенхіма спочатку

ущільнюється, однак подальшого переходу мезенхіми в епітеліальну тканину не відбувається, і каналці не формуються [21]. Значну роль у формуванні ниркових каналців відіграє ген *PKHD1*, продуктом експресії якого є рецептороподібний білок фіброцистин, або полідуктин. При зниженні експресії гена *PKHD1* відбувається порушення тубуломорфогенезу, в той час як мутація цього гена призводить до автосомно-рецесивного полікістозу нирок [22].

Останнім часом зареєстроване підвищення частоти (подвоєння кількості) гіпоспадії [23]. Молекулярними дослідженнями профілів генної експресії в статевих горбиках при розвитку уретральної трубки виділено три надрегульованих гени — *ATF3*, *CTGF* і *CYR61*, причетних до мультифакторної етіології гіпоспадії [24].

Окремі чинники ризику розвитку вад сечової системи

Чинниками розвитку аномалій сечової системи в дітей є біологічні, медичні, екологічні та соціальні [25].

Істотне значення у формуванні здоров'я дитини відводиться соціальному чиннику (матеріальний достаток, повнота сім'ї, рівень освіченості батьків).

Наявність шкідливих звичок в одного або обох батьків (тютюнопаління, алкоголізм, наркоманія). Куріння негативно діє на плід, запускаючи процеси хронічної гіпоксії та недостатності надходження поживних речовин [26]. Алкоголізм жінки під час вагітності провокує розвиток фетального алкогольного синдрому плода, в результаті чого страждає повноцінний кровотік паренхіми, імунологічна реактивність, механізми уродинаміки [27].

Наявність професійної шкідливості у майбутніх батьків відіграє вагомий роль у формуванні ембріо- і фетопатій (вплив солей важких металів, радіації, іонізуючого випромінювання, ксенобіотиків тощо) [28].

При аналізі чинників ризику неоднозначна роль відводиться біологічним чинникам. Це вік майбутніх батьків на момент зачаття, наявність хронічної соматичної патології (анемія, захворювання нирок, органів дихання, захворювання серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту тощо), наявність інфекцій в обох батьків.

Формування патології нирок у дітей раннього віку залежить від впливу інфекційних чинників починаючи з періоду внутрішньоутробного розвитку. Серед етіологічних причин внутрішньоутробного інфікування провідне значення відводиться інфекціям TORCH-комплексу [25, 29, 30].

Проживання батьків в екологічно несприятливій зоні, навантаження екотоксикантами, наявність обмінних нефропатій і тубулоінтерстиціальних захворювань сечової системи у родичів, гестоз I половини вагітності також є вагомими чинниками розвитку вад сечової системи [31].

Для виникнення аномалій органів сечової системи особливо небезпечними є тератогенні впливи під час ембріонального та раннього фетального періодів внутрішньоутробного розвитку [32].

Безумовно, в розвитку патології сечовидільної системи відіграють роль чинники, що діють в перинатальному періоді. Так, ряд дослідників довели, що хронічна фетоплацентарна недостатність, маловоддя, гестози різного ступеня, інфекції органів сечовиділення у матері під час вагітності призводять до хронічної гіпоксії плода, що в подальшому сприяє формуванню вроджених вад розвитку сечової системи [3, 33, 34]. Найчастіше відзначається поєднання цих чинників (2 і понад), практично у 80 % випадків [35–37].

При вивченні чинників розвитку та поширеності вад розвитку сечової системи у плодів та дітей Чернівецької області виявлено, що в новонароджених аномалії сечової системи займають п'яте місце (2,19 %) серед усіх вад. Частота даної патології вірогідно зростала за досліджуваній період з 0,42 % (2004 р.) до 4,22 % (2008 р.). Чернівецька область адміністративно-територіально поділена на рівнинну, передгірську та гірську зони. Згідно з цим поділом, у гірських районах ризик розвитку вроджених вад сечової системи підвищувався у вагітних віком до 20 років (відношення шансів (OR) = 1,8; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,2–14,6), при третій вагітності (OR = 2,4; 95% ДІ 0,2–26,8). Також чинниками ризику були маловоддя (OR = 13,3; 95% ДІ 1,2–143,5) і фетоплацентарна недостатність (OR = 7,5; 95% ДІ 0,7–78,4). Часто аномалії сечової системи діагностувалися у плодів чоловічої статі (OR = 11,2; 95% ДІ 0,6–220,2). У передгірських районах часті аномалії сечової системи виявлені пренатальним скринінгом у вагітних віком від 20 до 24 років (OR = 2,1; 95% ДІ 0,7–6,4), при другій вагітності (OR = 3,2; 95% ДІ 1,1–9,5), яка супроводжувалась фетоплацентарною недостатністю (OR = 1,0; 95% ДІ 0,3–2,9) і обвиттям пуповиною шиї плода (OR = 1,5; 95% ДІ 0,4–5,9). Ризик розвитку вад сечової системи вірогідно зростав у хлопчиків (OR = 1,3; 95% ДІ 0,4–3,8). Ризик розвитку аномалій сечової системи в рівнинних районах зростав у вагітних віком до 20 років (OR = 1,1; 95% ДІ 0,4–2,9), при третій вагітності (OR = 1,6; 95% ДІ 0,4–6,1), наявності плода чоловічої статі (OR = 1,2; 95% ДІ 0,5–3,1). Така вагітність часто супроводжувалась маловоддям (OR = 4,6; 95% ДІ 1,5–14,4) і обвиттям пуповиною шиї плода (OR = 5,1; 95% ДІ 1,0–24,5) [7].

Висновки

Постійна нирка починає функціонувати з 12-го тижня ембріогенезу.

Механізми тонких процесів нефрогенезу на молекулярному рівні підпорядковані роботі структурних генів, чинників транскрипції, росту та інших активних речовин. Головна роль належить генам *homeobox F13* і *O14 (HOXA13 і HOXD14)*, які регулюють активність груп структурних генів. Механізм успадкування даних генів, як правило, мультифакторний або зчеплений зі статтю, а найчастіше — полігенний.

У розвитку патології сечовидільної системи відіграють роль чинники, що діють у перинатальному періоді, а саме хронічна фетоплацентарна недостатність, мало-

воддя, гестози різного ступеня, інфекції органів сечовиділення, які у матері під час вагітності призводять до хронічної гіпоксії плода, що в подальшому супроводжується формуванням уроджених вад розвитку сечової системи.

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

Список літератури

1. Верзилина И.Н., Агарков Н.М., Чурносков М.И. Распространенность и структура врожденных аномалий у новорожденных детей г. Белгорода // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спранского. — 2009. — 87(2). — С. 151-153.
2. Дементьева Д.М., Михайлова Ю.Н., Безроднова С.М., Минаев С.В. Врожденные пороки развития у детей как критерий экологического неблагополучия региона (на примере врожденных пороков желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыводящей системы // Астраханский мед. журн. — 2011. — 6(3). — С. 259-260.
3. Зеленцова В.Л., Шилко В.И., Вараксин А.Н., Архипова М.М., Малахова Ж.Л. Врожденные пороки развития органов мочевой системы, анализ факторов риска дизэмбриогенеза // Экология человека. — 2010. — № 1. — С. 38-41.
4. Лановенко О.Г. Динаміка поширеності уроджених вад розвитку в регіонах України та їх структура в Херсонській області // Укр. журн. мед., біол. та спорту. — 2017. — 4(6). — С. 175-179. doi: 10.26693/jmbs02.04.175.
5. Айламазян Э.К. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Э.К. Айламазян, В.С. Баранов. — М.: МЕДпресс-информ. — 2006. — 416 с.
6. Папаян А.В. Неонатальная нефрология: руководство / А.В. Папаян, Н.С. Стяжжина. — СПб.: Питер, 2002. — 448 с.
7. Пішак В.П. Аномалії сечостатевої системи: від теорії до практики / В.П. Пішак, М.О. Ризничук, Т.В. Хмара. — Чернівці, 2015. — 417 с.
8. Kanwar Y.S., Carone F.A., Kumar A., Wada J., Ota K., Wallner E.I. Role of extracellular matrix, growth factors and proto-oncogenes in metanephric development // Kidney International. — 1997. — 52(3). — P. 589-606. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1997.372>.
9. Burrow C.R. Regulatory molecules in kidney development // Pediatr. Nephrol. — 2000. — 14(3). — P. 240-254.
10. Репин В.С. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина / В.С. Репин, А.А. Ржанинова, Д.А. Шаменков. — М., 2002. — 225 с.
11. Saxean L. Organogenesis of the Kidney. — Cambridge University Press. Cambridge, 1987.
12. Sánchez M.P., Silos-Santiago I., Frisén J., He B., Lira S.A., Barbacid M. Renal agenesis and the absence of enteric neurons in mice lacking GDNF // Nature. — 1996. — 382(6586). — P. 70-73.
13. Abdelhak S., Kalatzis V., Heilig R., Compain S., Samson D., Vincent C., Weil D. et al. A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family // Nature Genet. — 1997. — 15(2). — P. 157-614.
14. Xu P.X., Adams J., Peters H., Brown M.C., Heaney S., Maas R. Eya1-deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal apoptosis of organ primordia // Nature Genet. — 1999. — 23(1). — P. 113-117.

15. Miyazaki Y., Oshima K., Fogo A., Hogan B.L., Ichikawa I. Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter // *J. Clin. Invest.* — 2000. — V. 105. — P. 863–873.
16. Michos O., Gonçalves A., Lopez-Rios J., Tiecke E., Nailat F., Beier K., Galli A. et al. Reduction of BMP4 activity by gremlin 1 enables ureteric bud outgrowth and GDNF/WNT11 feedback signaling during kidney branching morphogenesis // *Development (Cambridge, England)*. — 2007. — 134(13). — P. 2397–2405.
17. Vainio S., Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting // *Nature Reviews Genetics*. — 2002. — № 3. — P. 533–543.
18. Karavanova I.D., Dove L.F., Resau J.H., Perantoni A.O. Conditioned medium from a rat ureteric bud cell line in combination with bFGF induces complete differentiation of isolated metanephric mesenchyme // *Development*. — 1996. — V. 122. — P. 4159–4167.
19. McCright B., Gao X., Shen L., Lozier J., Lan Y., Maguire M., Herzlinger D. et al. Defects in development of the kidney, heart and eye vasculature in mice homozygous for a hypomorphic Notch2 mutation // *Development*. — 2001. — V. 128. — P. 491–502.
20. Kuure S., Sainio K., Vuolteenaho R., Ilves M., Wartiovaara K., Immonen T., Kvist J. et al. Crosstalk between Jagged1 and GDNF/Ret/GFRalpha1 signalling regulates ureteric budding and branching // *Mech. dev.* — 2005. — 122(6). — P. 765–780.
21. Chen Y., Kobayashi A., Kwan K.M., Johnson R.L., Behringer R.R. Gene expression profiles in developing nephrons using *Lim1* metanephric mesenchyme-specific conditional mutant mice // *BMC Nephrology*. — 2006. — № 7. — P. 1.
22. Iitaranta P., Lin Y., Peräsäari J., Roël G., Destrée O., Vainio S. *Wnt-6* is expressed in the ureter bud and induces kidney tubule development in vitro // *Genesis*. — 2002. — № 32. — P. 259–268.
23. Yamada G., Satoh Y., Baskin L.S., Cunha G.R. Cellular and molecular mechanisms of development of the external genitalia // *Differentiation*. — 2003. — 71(8). — P. 445–460. doi: 10.1046/j.1432-0436.2003.7108001.x.
24. Liu B., Agras K., Willingham E., Vilela M.L., Baskin L.S. Activating transcription factor 3 is estrogen-responsive in utero and upregulated during sexual differentiation // *Horm. Res.* — 2006. — 65(5). — P. 217–222. doi: 10.1159/000092402.
25. Новиков П.В. Редкие (орфанные) наследственные и врожденные болезни у детей: проблемы и задачи на современном этапе // *Вопросы практической педиатрии*. — 2011. — 6(1). — С. 34–44.
26. Малюкова Е.А., Орлова Н.И., Аксенова С.И. Структурно-функциональные особенности сосудов брюшной полости у пациентов с дисплазией соединительной ткани // *Вестник рентгенологии и радиологии*. — 2012. — № 4. — С. 21–25.
27. Мухин Н.А. Нефрология: национальное руководство / Н.А. Мухин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 720 с.
28. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Клиническая нефрология*. — 2012. — № 4. — С. 4–26.
29. Georgaki-Angelaki H., Lycouroulou L., Stergiou N., Lasopoulou P., Paraskevaki H., Giannaki-Psinaki M., Mentis A. Membranous nephritis associated with acquired cytomegalovirus infection in a 19-month-old baby // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — № 24. — P. 203–206.
30. Breuer C., Oh H.I., Hirsch H.H., Dalopun P. Co-incident BK and Epstein — Barr virus replication in 3-year-old immunocompetent boy // *Clinical nephrology*. — 2014. — 82(4). — P. 278–282.
31. Зеленцова В.Л., Архипова М.М., Сергеева Л.М., Мышинская О.И. Экологическая и социально-гигиенические проблемы сохранения здоровья детей // *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. — 2016. — № 1–2. — С. 69–71.
32. Ордженикидзе Н.В., Потапова С.Ю., Елохина Т.Б. Аномалии развития почек у беременных (обзор литературы) // *Пробл. репродукции*. — 2004. — № 3. — С. 51–56.
33. Зеленцова В.Л., Мышинская О.И. Гипоксия плода — риск развития врожденных пороков сердца // *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. — 2015. — 2–3(29–30). — С. 198–201.
34. Kreidberg J.A., Sariola H., Loring J.M., Maeda M., Pelletier J., Housman D., Jaenisch R. *WT1* is required for early kidney development // *Cell*. — 1993. — 74(4). — P. 679–691.
35. Сафина Е.В., Зеленцова В.Л. Нефропатии у детей раннего возраста, факторы их ранней реализации (обзор) // *Уральский медицинский журнал*. — 2017. — 5(149). — С. 90–95.
36. Игнатова М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей — 3-е изд., перераб. и допол. — М.: МИА, 2011. — С. 83–105.
37. Pichel J.G., Shen L., Sheng H.Z., Granholm A.C., Drago J., Grinberg A., Lee E.J. et al. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF // *Nature*. — 1996. — 382(6586). — P. 73–76.

Отримано 15.02.2019 ■

Пишак В.П.¹, Ризничук М.А.², Хмара Т.В.²¹Национальная академия педагогических наук Украины, г. Киев, Украина²Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина**Органы мочевыделительной системы: развитие, врожденная патология**

Резюме. Согласно последней информации о врожденных пороках, на факторы наследственного генеза приходится 23–40 % случаев, 50–51 % имеют мультифакторное происхождение, а 2–5 % обусловлены тератогенным воздействием. В общей структуре врожденной патологии пороки мочевой системы составляют от 30 до 50 % и занимают ведущие места в зависимости от территориальных особенностей. В статье рассмотрено эмбриональное развитие почек и кра-

тко проанализирована классификация аномалий мочевой системы. Механизмы тонких процессов нефрогенеза на молекулярном уровне подчинены работе структурных генов, факторов транскрипции, роста и других активных веществ. Главная роль принадлежит генам *homeobox F13 i O14 (HOXA13 i HOXD14)*, которые регулируют активность групп структурных генов. Механизм наследования данных генов, как правило, мультифакторный или сцепленный с полом, а чаще всего

— полигенный. Выделены факторы риска развития пороков мочевой системы в общем и представлены факторы риска аномалий мочевой системы в Черновицкой области в зависимости от территориальных особенностей. В горных районах Черновицкой области риск развития врожденных пороков мочевой системы повышался у беременных в возрасте до 20 лет, при третьей беременности, при наличии маловодия и фетоплацентарной недостаточности. В предгорных районах частые аномалии мочевой системы обнаружены пренатальным скринингом у беременных в возрасте от 20 до 24 лет, при второй беременности, которая сопровождалась фетоплацентарной недостаточностью и обвитием пуповиной шеи плода. Риск развития аномалий мочевой системы в равнинных районах возрастал у беременных в возрасте до 20 лет, при третьей

беременности. Такая беременность часто сопровождалась маловодием и обвитием пуповиной шеи плода. Часто аномалии мочевой системы диагностировались у плодов мужского пола независимо от места проживания беременной. В развитии патологии мочевыделительной системы играют роль факторы, действующие в перинатальном периоде, а именно хроническая фетоплацентарная недостаточность, маловодие, гестоз различной степени, инфекции органов мочеиспускания, которые у матери во время беременности приводят к хронической гипоксии плода, что в дальнейшем сопровождается формированием врожденных пороков развития мочевой системы.

Ключевые слова: пороки развития; мочевая система; плоды; дети; факторы риска; обзор

V.P. Pishak¹, M.A. Ryznychuk², T.V. Khmara²

¹National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Urinary organs: development and congenital defects

Abstract. According to the latest reports on the congenital malformations, factors of hereditary genesis account for 23–40 % of cases, 50–51 % are of multiple factor origin, and 2–5 % are due to teratogenic effects. In the overall structure of congenital defects, the impaired urinary system makes up from 30 to 50 % and occupies leading places depending on territorial characteristics. The article discusses embryonic development of the kidneys and presents a brief analysis of the classification of urinary system malformations. The mechanisms of fine processes of nephrogenesis at the molecular level are subject to the activity of structural genes, transcription factors, growth factors and other active substances. The major role belongs to the genes *homeobox F13* and *O14* (*HOXA13* and *HOXD14*), which regulate the activity of groups of structural genes. The mechanism of inheritance of these genes, as a rule, is multifactorial or sex-linked, and most often it is polygenic. The paper considers risk factors for the development of urinary malformations in general, and particular the risk factors for anomalies of urinary system in Chernivtsi region depending on the territorial characteristics. In the mountainous regions of Chernivtsi region, the risk of developing

congenital urinary malformations increased in pregnant women under the age of 20, during the third pregnancy, with the presence of hypamnion and utero-placental insufficiency. In the foothill areas, frequent urinary abnormalities were detected by prenatal screening in pregnant women aged 20–24, during the second pregnancy, accompanied by utero-placental insufficiency and cord entanglement. The risk of developing anomalies of the urinary system in lowland areas increased in pregnant women under the age of 20, with a third pregnancy. Such a pregnancy was often accompanied by hypamnion and cord entanglement. Abnormalities of the urinary system were often diagnosed in male fetuses, regardless of where the pregnant woman lived. In the development of urinary system abnormalities, the factors acting in the perinatal period are of great importance, namely: chronic utero-placental insufficiency, hypamnion, gestosis of varying severity, mother's urinary infections during pregnancy lead to chronic fetal hypoxia, which is further followed by the formation of congenital urinary malformations.

Keywords: congenital defects; urinary system; fetuses; children; risk factors; review

УДК

DOI: 10.22141/2307-1257.8.2.2019.166666

Головач И.Ю.¹, Егудина Е.Д.²¹Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина²Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Прецизионная диагностика люпус-нефрита: возможности и роль биомаркеров

Резюме. Наиболее частым осложнением у пациентов с системной красной волчанкой является волчаночный нефрит — люпус-нефрит (ЛН), состояние, которое может привести к терминальной стадии заболевания почек. В последние годы было предложено множество биомаркеров сыворотки крови и мочи, генетические исследования для ранней диагностики ЛН, однако ни один из них не вошел в рекомендации для клинического использования. Большинство исследований, проведенных в этом направлении, были одноцентровыми со значительной вариабельностью в когортах, анализах и хранении образцов, что привело к неубедительным результатам. На сегодняшний день нет единого биомаркера, достаточного и валидного для диагностики ЛН, выявления обострения патологического процесса и определения реакции на терапию и прогноз. Более вероятный сценарий будущей диагностики — комплексный подход с определением панели биомаркеров мочи, сыворотки крови, почечной ткани и генетических биомаркеров. В обзоре обобщены данные относительно традиционных и новых сывороточных, мочевых и генетических биомаркеров, обсуждены целесообразность их использования в клинической практике и возможности имплементации для более точной диагностики ЛН. Каждая панель биомаркеров обеспечит уникальное понимание различных клинических вопросов развития и прогрессирования болезни. Так, генетическая панель может определить вероятность развития у пациента с системной красной волчанкой нефрита и какие именно воспалительные пути будут вовлечены в реализацию развития ЛН. Панель биомаркеров мочи может помочь различить воспаление и фиброз, устраняя необходимость повторных биопсий. Панель биомаркеров сыворотки может идентифицировать нефритогенные аутоантитела, которые увеличивают количество обострений, обуславливают их тяжесть и ухудшают ответ на лечение. Более систематический и целенаправленный подход к исследованию биомаркеров позволит прецизионной диагностике стать реальностью для пациентов с ЛН.

Ключевые слова: системная красная волчанка; люпус-нефрит; почки; сывороточные и мочевые биомаркеры; генетические биомаркеры; система комплемента; острое почечное повреждение

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — это сложное аутоиммунное заболевание с вовлечением генетических, экологических, иммунорегуляторных, гормональных и эпигенетических факторов [1]. Развитие СКВ происходит при потере организмом аутолептантности, вызванной низким клиренсом апоптотических тел и последующей выработкой антиядерных антител. Все это наряду с образованием иммунных

комплексов, продукцией цитокинов и активацией комплемента приводит к повреждению органов-мишеней. Поражение почек — волчаночный нефрит, или люпус-нефрит (ЛН), — является одним из наиболее частых критических проявлений СКВ, встречающихся примерно у 50 % пациентов [2]. В то время как клинические результаты для лечения ЛН в целом улучшились, у большого числа пациентов все еще развивается терминальная стадия заболевания почек, а среди опре-

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

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

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

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

деленных этнических групп исходы этого поражения почек остаются крайне неутешительными, особенно у афроамериканцев [3, 4].

Подходы к лечению ЛН эволюционировали достаточно медленно начиная с использования глюкокортикоидов в 50-х годах прошлого века. Терапия циклофосфамидом была добавлена в 1970-х, затем в 2000-х годах появился мофетил микофенолат (ММФ). После десятилетий исследований неспецифические иммуносупрессивные схемы остаются основой лечения ЛН [5]. Появились и новые стратегии терапии ЛН с большей эффективностью и меньшей токсичностью [2]. В последние годы было протестировано несколько более специфических биологических агентов, многие из которых нацелены на специфические воспалительные пути. Тем не менее после более чем десяти лет клинических испытаний ни один из них не продемонстрировал дополнительной эффективности при ЛН по сравнению со стандартами лечения [6]. Вероятно, это отчасти связано с плохим отбором пациентов, с трудностями оценки адекватности проводимой терапии, отсутствием современных биомаркеров заболевания, позволяющих оценить не только эффективность лечения, но и прогноз. Патогенез ЛН связан с генетическими и экологическими факторами, приводящими к измененной иммунной регуляции и локальному воспалению. Для индивидуального пациента один патогенетический путь может доминировать в процессе прогрессирования заболевания в большей степени, чем другой. Биомаркеры, идентифицирующие патогенетические механизмы развития и прогрессирования ЛН, могут способствовать усовершенствованию терапии, делая прецизионную диагностику реальностью в лечении пациентов с СКВ.

Биомаркеры были определены как биологические характеристики, которые можно объективно измерить и оценить, как показатели нормальных и/или патологических биологических процессов и как ответ на любое вмешательство [7]. Идеальные биомаркеры ЛН могли бы помочь в решении сложных задач клинической медицины, а именно:

- идентифицировать тех пациентов, которые подвержены риску развития заболевания;
- различать активное и хроническое заболевание;
- определять выбор лекарственного препарата и длительность терапии;
- легко воспроизводиться в коммерчески доступном анализе при разумной стоимости.

В отношении ЛН диагностическим стандартом является биопсия почки. Эта процедура инвазивная и позволяет получить только один «снимок» патологического процесса в момент исследования. Система классификации Международного общества нефрологии/Общества патологии почек (ISN/RPS) для ЛН была создана в 2004 году и заменила прежнюю систему классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [8]. Система классификации ориентирована на гломерулярные изменения при световой микроскопии и делит ЛН на 6 классов (табл. 1).

Одним из недостатков системы ISN/RPS является то, что она не учитывает тубулоинтерстициальное повреждение или сосудистые поражения, которые оказываются факторами риска прогрессирования заболевания [9]. Система классификации ISN/RPS также предоставляет ограниченную информацию об активности заболевания. Международная рабочая группа по нефропатологии недавно предложила обновить систему классификации ISN/RPS, чтобы устранить ограничения, связанные с существующей системой [10].

Доступные и широко используемые лабораторные показатели, такие как креатинин сыворотки крови, протеинурия и эритроцитурия, остаются важными клиническими и диагностическими биомаркерами ЛН. Наличие протеинурии и эритроцитурии/гематурии является прямым показанием для инициальной биопсии почки [2]. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови часто служит поздним маркером, ассоциированным с выраженным повреждением почек, что не позволяет использовать его в качестве исходного биомаркера, особенно для ранней диагностики. У пациентов с ЛН повышение концентрации креатинина может быть обусловлено прогрессированием фиброза, а не обострением заболевания. Достаточно часто данные повторной биопсии демонстрируют несоответствие между клинической ремиссией почек (определяемой уменьшением вплоть до исчезновения протеинурии и гематурии) и гистологической ремиссией (определяемой по низкому индексу активности при биопсии почки) [11, 12]. A. Malvar et al. (2017) продемонстрировали, что почти у трети пациентов с клинической ремиссией почек по-прежнему определялись гистологические признаки активности волчанки, в то время как у большего числа пациентов с гистологической ремиссией (62 %) сохранялась клиническая активность [11].

Из классических биомаркеров протеинурия, по-видимому, оказывается самым сильным предиктором долгосрочного почечного исхода. Длительное наблюдение за пациентами с ЛН в двух крупных европейских исследованиях показало, что протеинурия в течение одного года является лучшим предиктором отдаленного почечного исхода [12]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки диагностических возможностей этого биомаркера в стратификации пациентов и определении продолжительности иммуносупрессивной терапии.

Сывороточные биомаркеры

Антиядерные антигены. Продукция антител против ядерных антигенов является отличительной чертой СКВ. Антинуклеарные антитела (ANA) — очень чувствительный, но менее специфичный маркер, особенно при низких титрах. Титр ANA также может повышаться при других аутоиммунных состояниях и дополнительно характеризуется подтипами экстрагируемых ядерных антител (ENA) [2]. ENA включают антитела к Smith-антигену (Sm), Ro (SS-A), La (SS-B), рибонуклеопротеину (RNP), гистонам и двухцепочечной ДНК (dsДНК). Из них анти-dsДНК явля-

ются наиболее специфичными антителами для СКВ и ЛН [5].

Анти-dsDNA. Анти-dsDNA были впервые идентифицированы более пятидесяти лет назад, оставаясь до сих пор широко используемыми и часто оспариваемыми с момента их открытия [1]. Использование анти-dsDNA в прогнозировании развития нефрита осложняется гетерогенностью в тестировании, изотипом и перекрестной реактивностью антител к белковым антигенам. Наиболее часто доступные клинические лабораторные исследования включают иммунофлуоресценцию (*Crithidia lucilae*) и иммуноферментный анализ (ELISA). Фагг-исследование анти-dsDNA представляет собой радио-иммуноанализ, в котором сыворотку инкубируют с радиоактивно меченой dsDNA с последующим добавлением сульфата аммония для осаждения иммунного комплекса [14]. Осаждение сульфата аммония диссоциирует иммунные комплексы с низкой avidностью, оставляя только антитела с высокой avidностью, что делает тест высокоспецифичным. В нескольких исследованиях было продемонстрировано увеличение концентрации анти-dsDNA при обострении СКВ и ЛН за счет того, что анти-dsDNA элюировалась из почечной паренхимы. На моделях животных также была подтверждена патогенность анти-dsDNA [15]. Однако не у всех пациентов, у которых обнаружи-

вают анти-dsDNA, развивается нефрит, а у небольшого процента пациентов с нефритом антитела к dsDNA не обнаруживаются вовсе [16]. Н. Julkunen et al. (2012) показали, что положительная прогностическая ценность анти-dsDNA варьирует, составляя 11–16 %, в то время как отрицательная прогностическая ценность составляла 86–91 % в группе из 223 пациентов с СКВ [17]. G. Moroni et al. (2009) в проспективном долгосрочном исследовании 228 пациентов с ЛН обнаружили, что положительное и отрицательное значение анти-dsDNA для прогнозирования обострений ЛН составляет 31 и 91 % соответственно [18]. Нефритогенные свойства анти-dsDNA антител были детерминированы согласно трем потенциальным механизмам [19]:

— связывание клубочками предварительно сформированных анти-dsDNA иммунных комплексов и нуклеосом;

— связывание анти-dsDNA с хроматином или нуклеосомами, которые стали «посажеными антигенами» базальной мембраны клубочков (БМК);

— связывание анти-dsDNA с нативными «перекрестно-реактивными» антигенами в клубочках.

На сегодняшний день не было проведено клинических испытаний, способных дифференцировать нефритогенные изоформы анти-dsDNA от ненефритогенных форм.

Таблица 1. Классификация волчаночного нефрита в соответствии с критериями Международного общества нефрологии/Общества патологии почек (ISN/RPS), 2003 (адаптировано нами по [8])

Класс I	Минимальный мезангиальный люпус-нефрит	Нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлуоресцентной микроскопии
Класс II	Мезангиально-пролиферативный люпус-нефрит	Мезангиальная гиперклеточность, фокальная и сегментарная пролиферация мезангиальных клеток, расширение мезангиального матрикса, мезангиальные иммунные депозиты
Класс III	Очаговый люпус-нефрит (поражение < 50 % клубочков) III A: активное повреждение III A/X: активное и хроническое повреждение III X: хроническое повреждение	Активный или неактивный фокальный, сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением < 50 % всех клубочков, как правило, с фокальными субэндотелиальными иммунными отложениями, с мезангиальными изменениями или без них
Класс IV	Диффузный люпус-нефрит (≥ 50 % клубочков) Диффузный сегментарный пролиферативный (IV C) (> 50 % пораженных клубочков с сегментарными изменениями) Диффузный глобальный пролиферативный (IV Г) (> 50 % пораженных клубочков с глобальными изменениями) IV A: активное повреждение IV A/X: активное и хроническое повреждение IV X: хроническое повреждение	Сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением более 50 % клубочков, как правило, с диффузными субэндотелиальными иммунными отложениями, с мезангиальными изменениями или без них
Класс V	Мембранозный люпус-нефрит	Глобальные или сегментарные субэпителиальные депозиты при иммунофлуоресцентной микроскопии и со значительным утолщением стенки капилляров клубочков. Волчаночный нефрит класса V может встречаться в сочетании с классом III или IV
Класс VI	Склерозирующий люпус-нефрит	≥ 90 % клубочков глобально склерозированы без остаточной активности

Гломерулярные антигены. Несколько гломерулярных антигенов были идентифицированы как потенциальные мишени для аутоантител при ЛН, включая перекрестную реакцию с анти-dsDNA или антинуклеосомными антителами. К ним относятся специфические клетки-мишени и белки, обнаруженные на базальной мембране клубочков (табл. 2). Идентификация гломерулярных антигенов обеспечивает понимание патогенеза ЛН. К сожалению, многоцентровые когортные исследования на сегодняшний день не проводились.

Альфа-актинин. Альфа-актинины представляют собой семейство из четырех актин-связывающих белков, изоформы которых -1 и -4 экспрессируются в клубочках почки [20]. Мутации в альфа-актине-4 приводят к подоцитопатии и фокально-сегментарному гломерулосклерозу [27]. Гломерулярный альфа-актинин может быть мишенью для анти-dsDNA [20]. Мыши, склонные к развитию волчанки (MRL/lpr), имеют высокий уровень циркулирующих антител к альфа-актину, которые могут связываться как с альфа-актином-1, так и с альфа-актином-4 [28]. Неаутоиммунные (BALB/c) мыши, иммунизированные альфа-актином, вырабатывают анти-альфа-актиновые антитела с развитием у них иммунокомплексного гломерулонефрита и протеинурии [29]. У пациентов с ЛН были идентифицированы антитела, связывающие альфа-актинин [20].

Аннексины. Аннексин-аутоантитела вовлечены в патогенетические построения при ряде аутоиммунных заболеваний, включая СКВ и антифосфолипидный синдром (АФС) [30]. Семейство аннексинов содержит 12 белков, которые являются кальций-зависимыми фосфолипид-связывающими белками, многие из которых экспрессируются в почках [30]. Они участвуют в ряде клеточных процессов, включая апоптоз, передачу сигналов кальция, рост клеток, деление и перенос везикул [30]. Аннексин А1 (ANXA1) — это убиквитарный белок, присутствующий в иммунных и резидентных клубочковых клетках. В иммунных клетках ANXA1 регулируют врожденные и адаптивные иммунные реакции [31]. Циркулирующие антитела IgM и IgG к ANXA1 были первоначально идентифицированы у пациентов с СКВ, а изотип IgM коррелировал с уровнем активности заболевания [31]. M. Bruschi et al. (2014) идентифицировали IgG₂ антитела к ANXA1 в клубочках, полученных из образцов биопсии пациентов с ЛН, и идентифицировали ту же изоформу в сыворотке пациентов с ЛН [21]. Аннексин А2 (ANXA2)

экспрессируется в гломерулярных мезангиальных, эндотелиальных и эпителиальных клетках [32]. Функция ANXA2 зависит от типа и локализации клетки. В эпителиальных клетках, например в подоцитах, ANXA2 играет ведущую роль в динамическом ремоделировании актинового цитоскелета [33]. ANXA2 на поверхности клетки взаимодействует с бета-2-гликопротеином I и Toll-подобным рецептором 4, обуславливая провоспалительные и протромботические эффекты, которые могут усиливаться за счет связывания аутоантител [34]. ANXA2 были идентифицированы как аутоантитела, характерные для первичного и вторичного АФС [30]. Несколько групп исследователей независимо идентифицировали ANXA2 в качестве мишени для аутоантител [22–24]. Сообщалось о перекрестной реактивности анти-dsDNA с мезангиальными ANXA2, что можно объяснить солокализацией ANXA2 в гломерулах вместе с депозитами IgG и С3 депозитами при ЛН [22]. Кроме того, было продемонстрировано, что пациенты с ЛН класса III/IV имеют повышенный уровень аутоантител к ANXA2 [23].

Альфа-енолаза. Альфа-енолаза является многофункциональным белком, а его расположение в клетке определяет его функцию [35]. Так, располагаясь внутриклеточно, он является гликолитическим ферментом, а на поверхности клетки действует как рецептор плазминогена [35]. Антитела к альфа-енолазе были выявлены при множестве иммуноопосредованных заболеваний почек, включая ЛН, смешанную криоглобулинемию и первичную мембранозную нефропатию [21, 36]. Было высказано предположение, что воздействие альфа-енолазы может первоначально происходить в условиях образования нейтрофильной внеклеточной ловушки (NET) [31]. Формирование NET, называемое нетозом, является уникальной формой гибели клеток, используемой нейтрофилами для захвата микробов. При нетозе разрывы плазматической мембраны высвобождают нити хроматина, декорированные гранулированными белками нейтрофилов, а также другими внутриклеточными протеинами [37]. Протеомный анализ изолированных человеческих NET идентифицировал ядерные белки, гранулярные белки и другие внутриклеточные белки, включая альфа-енолазу [38]. Нетоз играет ключевую роль в развитии СКВ и ЛН [39]. У пациентов с СКВ и нарушенной деградацией NET чаще встречаются ЛН и гипокплементемия [40].

Белки гломерулярной базальной мембраны. Аутоантитела могут связываться с белками внутри гло-

Таблица 2. Нативные гломерулярные антигены

Гломерулярные антигены	Локализация	Перекрестная реакция с анти-dsDNA
Альфа-актинин [20]	Мезангиальные клетки, подоциты	Да
Альфа-енолаза [21]	Мезангиальные клетки, подоциты	Нет
Аннексин А1 [21]	Подоциты	Не тестировалась
Аннексин А2 [22–24]	Мезангиальные клетки, подоциты, матрикс	Да
Гепарансульфат [25]	Базальная мембрана клубочков	Да
Ламинин [26]	Базальная мембрана клубочков	Да

мерулярной базальной мембраны напрямую или с нуклеосомами, которые являются так называемыми посаженными антигенами, связанными с белками гломерулярной базальной мембраны [26, 41]. Нуклеосомы продемонстрировали высокое сродство к отрицательно заряженному ламинину, гепарансульфату и коллагену IV [26]. Недавнее исследование продемонстрировало, что нуклеосомы активно связываются с aberrантно экспрессируемым ламинином $\beta 1$ при ЛН [26]. Аутоантитела, связывающие гепарансульфат, были идентифицированы как на животных моделях, так и при ЛН у людей [25]. Хотя было предложено несколько мишеней для клубочковых антигенов, клинические испытания, детерминирующие клубочковые аутоантитела, при ЛН не проводились. Определения панели гломерулярных аутоантител в качестве идентификаторов ЛН является перспективой для дальнейших исследований.

Система комплемента. Система комплемента включает три пути активации: классический путь, альтернативный и путь лектина. Классический путь активируется при связывании C1q с IgM или IgG в иммунных комплексах. Альтернативный путь самопроизвольно активируется за счет конформационных изменений C3. Путь лектина активируется, когда маннозосвязывающий лектин взаимодействует с углеводными группами, входящими в состав клеточной стенки целого ряда патогенов. Все три пути системы комплемента активированы при ЛН [42, 43]. Активация каждого пути ведет к образованию C5b-9, известного также как мембраноатакующий комплекс системы комплемента (Membrane attack complex — МАК). МАК формирует поры — трансмембранные каналы. Эти каналы нарушают целостность структуры мембраны клеток-мишеней, приводя к их лизису и гибели [44]. Комплемент является, по образному выражению, палкой о двух концах при СКВ, так как генетически детерминированный дефицит комплемента тесно ассоциирован с развитием СКВ, одновременно активация комплемента играет ключевую роль в поддержании активности заболевания и развитии ЛН [45].

Определение уровней C3 и C4 в сыворотке крови легко доступно и может использоваться отдельно или в рамках интегрированной оценки активности заболевания, например как оценка индекса активности заболевания СКВ (SLEDAI). SLEDAI представляет собой совокупный показатель измерений C3 и C4 в сыворотке наряду с более чем 20 другими взвешенными переменными для подтверждения клинической оценки активности заболевания в течение предшествующих 10 дней [46].

C4 является компонентом классического пути, который запускается, как только C1q связывается с иммунными комплексами. C3 является компонентом альтернативного пути. На сегодняшний день в многочисленных исследованиях установлено, каким образом изменения уровней комплемента способствуют развитию СКВ и ЛН. Низкие уровни C3 ассоциируются с активным обострением ЛН, а снижение уровня C4

является предиктором обострений ЛН за 2 месяца до клинических проявлений [47]. C1q является компонентом классического пути комплемента и имеет решающее значение для опсонизации и клиренса апоптотических тел и иммунных комплексов [48]. Генетический дефицит C1q встречается редко, но почти повсеместно ассоциируется с СКВ-подобными изменениями иммунитета, прежде всего с низким клиренсом апоптотических тел как важного патогенного механизма развития СКВ [48]. Аутоантитела к C1q присутствуют у превалирующего числа больных СКВ и сильно коррелируют с поражением почек. Несколько исследований продемонстрировали высокую прогностическую ценность одновременного обнаружения в крови высоких титров анти-dsDNA антител и гипокомплементемии для развития тяжелого ЛН [49].

А.М. Orbai et al. (2015) [50] провели международное многоцентровое кросс-секционное исследование анти-C1q у пациентов с СКВ в сравнении с другими ревматическими заболеваниями (группа контроля) для изучения специфичности анти-C1q для СКВ и ассоциации с нефритом. Было обнаружено, что анти-C1q-антитела присутствовали у 28 % пациентов с СКВ по сравнению с 13 % в группе контроля. Кроме того, анти-C1q был ассоциирован с протеинурией, эритроцит- и цилиндрурией. Было установлено также, что комбинация анти-C1q, анти-dsDNA и низкого уровня комплемента была значительно ассоциирована с поражением почек [50].

G. Moroni et al. (2009) изучили анти-C1q-антитела в проспективном исследовании 228 пациентов с ЛН для оценки роли иммунологических тестов в мониторинге активности ЛН [18]. Авторы обнаружили, что повышение анти-C1q антител является предиктором обострения ЛН с чувствительностью 80,5 % и специфичностью 71 %. Сочетание повышения уровней анти-C1q со снижением C3 и C4 обеспечивает наилучшую эффективность для прогнозирования почечных обострений при многомерном анализе ($p < 0,0005$, $p < 0,0005$, $p < 0,005$ соответственно). Кроме того, комбинация из 4 отрицательных тестов (отрицательные антитела и нормальные уровни комплемента) имела высокую отрицательную прогностическую ценность. Они также отметили, что 46 % обострений непролиферативного (класс V) и 20 % пролиферативного (класс III/IV) ГН не были связаны с высокими уровнями анти-C1q [18].

Недавнее ретроспективное исследование, проведенное M. Vock et al. (2015) продемонстрировало, что уровни анти-C1q высоко коррелируют с глобальными показателями активности заболевания у пациентов с нефритом, но не у пациентов без заболевания почек. Кроме того, была установлена положительная корреляция между уровнями анти-C1q и протеинурией, а также отрицательная корреляция с уровнями комплемента [51].

Активация терминального комплемента и образование C5b-9 может способствовать развитию тяжелого ЛН. У мышей, склонных к развитию волчанки (MRL/lpr), дефицит белка, регулирующего комплемент, фак-

тор Н, демонстрирует высокую частоту тяжелого течения заболевания [52]. Лечение мышей, склонных к развитию волчанки (NZB/WF1), моноклональным антителом к C5 предотвращало образование C5b-9 и уменьшало активность ЛН [53]. D. Song et al. (2017) продемонстрировали повышенные уровни растворимого C5b-9 в сыворотке у пациентов с активным ЛН при сравнении с пациентами с ЛН в стадии ремиссии, активной СКВ без нефрита и с контрольной группой [43]. Недавнее исследование показало, что выявление C5b-9 при биопсии почки связано с плохой клинической реакцией на лечение через 6 месяцев [54].

Одновременное определение уровней анти-dsDNA, анти-C1q, C3, C4 составляет мощную предиктивную сывороточную панель биомаркеров для ЛН. К сожалению, использование анти-C1q в клинической практике ограничено, поскольку исследование малодоступно в коммерческих лабораториях. Насколько критично тестирование анти-C1q для улучшения менеджмента пациентов с ЛН, остается актуальным вопросом будущих исследований, которые требуют более широкого использования данного теста.

Активация терминального компонента (мембраноатакующего комплекса системы компонента — МАК) также может способствовать развитию и более тяжелому течению ЛН [54]. По мере появления новой антикомплементной терапии маркеры активации МАК (повышение уровня растворимого C5b-9 в сыворотке и/или увеличение экспрессии C5b-9 в тканях) может помочь идентифицировать тех пациентов, у которых антикомплементная терапия будет эффективной. В настоящее время имеются ограниченные данные об использовании антикомплементной терапии при ЛН. Есть единичные сведения об успешности этого лечения в случаях рефрактерного ЛН, особенно при сопутствующей тромботической микроангиопатии [55].

Биомаркеры мочи

Как с клинической, так и с патогенетической точки зрения показатели, полученные из анализов мочи, являются наиболее доступными и одними из наиболее информативных биомаркеров ЛН в настоящее время. Мочу легко получить, и изменения, которые происходят в реальном времени в воспалительной почечной паренхиме, коррелируют с соответствующими отклонениями в моче. Этим наблюдениям мешают огромные различия в процессинге, которые имеют различное влияние на измеряемые уровни белка, отсутствие единообразия в тестировании и согласия относительно необходимости «нормализации» шага в измерениях. Дополнительные недостатки и ограничения включают в себя преобладающее использование одноцентровых когорт, использование тестов, коммерчески недоступных для использования в клинических условиях, и непреднамеренные долгосрочные эффекты буферов хранения в биорепозиторных образцах. Многие недавние исследования перешли от определения уровня определенных маркеров белка в моче к мультимаркерным панелям, исследованиям фрагментов белка в

моче, микроРНК мочи, уровням белка в гранулах мочи и клетках мочи, ассоциированных с желатиназой нейтрофилов (NGAL).

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин 2. NGAL — это небольшой гликозилированный белок, вырабатываемый во многих тканях, первоначально описанный в нейтрофилах в 2011 году. NGAL в моче и сыворотке крови широко изучался в качестве биомаркера при остром повреждении почек (ОПП), получив за свою специфичность название «ренальный тропонин» [56]. NGAL отвечает за стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных, оказывает противодействие бактериальным инфекциям (является бактериостатиком). В норме NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток.

Плазменный NGAL (s-NGAL) свободно фильтруется гломерулами, большая его часть эффективно реабсорбируется в проксимальных канальцах мегалинзависимым эндоцитозом, возвращая таким путем железо клеткам. В моче NGAL (u-NGAL) появляется только при повреждении проксимальных канальцев за счет роста синтеза NGAL *de novo* в дистальных отделах нефрона, что и происходит при ОПП. При развитии почечных заболеваний уровни NGAL в сыворотке крови возрастают и коррелируют с тяжестью патологии. В отличие от креатинина и цистатина С, которые считаются маркерами функционального почечного повреждения, NGAL относят к биомаркерам структурного повреждения.

В целом плазменный и мочевой NGAL (s-NGAL и u-NGAL) — ранние маркеры развития ОПП любой этиологии. Четко и многократно показано: при повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня s-NGAL в 7–15 раз, u-NGAL — в 25–1000 раз (!) [56]. Полагается, что повышенный NGAL выявляет тубулярные повреждения, которые в течение нескольких дней предшествуют снижению ренальной функции, а повышенный уровень креатинина свидетельствует об уже наступившей утрате экскреторных функций. Комплексное измерение s-NGAL и u-NGAL дает весьма ценную, специфичную и, самое главное, своевременную прогностическую информацию о развитии ОПП.

На сегодняшний день определение NGAL широко используется в нефрологии для диагностики ОПП, а также в трансплантологии и кардиохирургии. При системных заболеваниях соединительной ткани мочевой NGAL (u-NGAL) начал использоваться в качестве предиктора обострения почечного процесса при СКВ и системных васкулитах. В педиатрической когорте пациентов с СКВ M. Suzuki et al. (2008) обнаружили, что уровень u-NGAL, но не уровень s-NGAL, коррелирует с активностью ЛН [57]. В лонгитудинальном исследовании двух этнически разных групп взрослых пациентов с СКВ (Бронкс, Нью-Йорк; Лондон, Великобритания) было показано, что уровень u-NGAL

прогнозирует активность патологического процесса и является предиктором обострений у пациентов с доказанным ЛН [58]. Точно так же В. Satirapoj et al. (2017) обнаружили, что, за исключением уровня С3 в сыворотке, u-NGAL является лучшим предиктором клинического ответа на лечение активного ЛН [59].

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1). MCP-1 представляет собой лейкоцитарный хемокин, который является медиатором воспалительного процесса при ЛН. На животных моделях ЛН блокада MCP-1 уменьшала повреждение почек [60]. В нескольких одноцентровых исследованиях уровень MCP-1 в моче соответствовал активности/обострению ЛН и снижался при достижении ремиссии заболевания [61, 62]. Кроме того, пациенты, которые плохо или недостаточно реагировали на лечение, демонстрировали постоянно повышенные уровни MCP-1 [61].

Фактор некроза опухоли — подобный индуктор апоптоза (Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis — TWEAK). TWEAK является членом суперсемейства туморнекротизирующего фактора (TNF) и мультифункциональным цитокином, участвующим в воспалительных, апоптотических и фибротических патогенетических путях [63]. Считается, что TWEAK играет важную роль в развитии волчаночного нефрита за счет как увеличения количества апоптотического материала, так и усиления воспаления [63]. В многоцентровом когортном исследовании TWEAK мочи был оценен как биомаркер волчаночного нефрита, причем, согласно полученным данным, этот показатель являлся более достоверным биомаркером, чем уровни анти-dsDNA и комплемента [64]. Z. Xuejing et al. (2012) измерили уровни TWEAK в моче у 46 пациентов, перенесших рутинную биопсию почки, и обнаружили, что уровни TWEAK в моче значительно коррелировали с индексом активности ($P < 0,05$) [65]. К сожалению, несмотря на многообещающие доклинические исследования, фаза 2 клинического испытания с использованием ингибитора TWEAK была прекращена после неудачи в достижении первичных конечных точек [6].

Панель биомаркеров мочи. Совокупность всех биомаркеров мочи позволяет выявить интерстициальное воспаление почечной паренхимы, доказанное при нефробиопсии, и превосходит по многим параметрам отдельные биомаркеры [66]. Одно недавнее проспективное обсервационное когортное исследование взрослых и педиатрических пациентов продемонстрировало, что панель биомаркеров мочи показала лучшие результаты в прогнозировании снижения функции почек, чем любой отдельный биомаркер, при этом более сильные и достоверные взаимосвязи наблюдались в когорте взрослых [67]. Исследователи определили, что комбинация уровней таких биомаркеров, как печеночные формы белка, связывающего жирные кислоты печени (LFABP), альбумины, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и трансферрин в моче, обладала хорошей прогностической точностью снижения функции почек как в педиатрической практике, так и у взрослых пациентов [67].

Антихимотрипсин. Антихимотрипсин (АСТ) является ингибитором сериновой протеиназы и ассоциируется с рядом хронических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, хронической обструктивной болезнью легких, однако до недавнего времени данных по поводу СКВ или ЛН не было [68]. А. Aggrawal et al. (2017) использовали комбинацию двумерного гель-электрофореза и масс-спектрометрию для сравнения протеома мочи пациентов с СКВ [69]. Активность заболевания была стратифицирована по шкале SLEDAI. Сравнивали протеомы пациентов с активным и неактивным заболеванием. Три белка (АСТ, гаптоглобин и белок, связывающий ретинол) были определены количественно во всех образцах мочи пациентов. АСТ и гаптоглобин сильно коррелировали с почечной шкалой SLEDAI ($r > 0,57$ и $r > 0,59$ соответственно). Лонгитудинальное наблюдение (6 и 12 месяцев) у пациентов с активным заболеванием показало исчезновение всех трех белков в моче в ответ на лечение. Хотя гаптоглобин и ретинол-связывающий белок ранее были связаны с ЛН, это первое сообщение о возможности использования АСТ в качестве маркера ЛН.

Рекомендации KDIGO и ACR по лечению ЛН рекомендуют изменить индукционную терапию при отсутствии ответа через 3–6 месяцев терапии, но в этих рекомендациях нет консенсуса по количественным клиническим признакам для определения «неудачного» ответа. В. J. Wolf et al. (2016) высказали гипотезу о том, что многомерный анализ, включающий стандартные клинические показатели почечного повреждения и новые биомаркеры ЛН, приведет к усовершенствованному инструменту принятия решений для прогнозирования результатов лечения ЛН [70]. Для этого исследования, охватывающего четыре большие когорты, была собрана моча 140 пациентов с гистологически верифицированным ЛН. У всех пациентов диагноз СКВ устанавливался согласно пересмотренным критериям ACR для СКВ, нефробиопсия проводилась в течение 2 месяцев накануне исследования. Пациенты имели: 1) верифицированный биопсией активный нефрит класса II, III, IV или V, или 2) впервые выявленный активный нефрит (увеличение содержания белка в моче более 500 мг за сутки, либо соотношение белка к креатинину в моче 0,5). Распределение пациентов: 26 % (37/140) полных респондеров на лечение (в соответствии с параметрами исследования LUNAR) и 74 % (103/140) пациентов с отсутствием клинического ответа. Было оценено более 50 маркеров сыворотки и мочи, включая 46 биомаркеров мочи, охватывающие маркеры активации резидентных и воспалительных клеток (цитокины), хемокины, факторы роста и повреждения клеток, которые были количественно определены с помощью мультиплексных анализов с использованием микросфер или ферментативных анализов. В исследовании было обнаружено, что сочетание новых биомаркеров с традиционными маркерами не улучшило специфичность диагностики. Более высокая чувствительность была продемонстрирована

с помощью минимального набора из четырех маркеров (остеопротегерин, рецептор интерлейкина-2- α (IL-2R α), интерлейкин-8 (IL-8) и TWEAK) плюс стандартные маркеры (соотношение белка и креатинина в моче, расчетная скорость клубочковой фильтрации). Остеопротегерин был стойко повышен у пациентов с активным ЛН [71].

Белковые фрагменты мочи. Прогрессирование ЛН вплоть до развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности часто протекает с эпизодическими и рецидивирующими обострениями. В конечном итоге почка страдает от неуправляемого патологического ремоделирования гломерулярного и тубулоинтерстициального матриц. Ученые предположили, что улучшить диагностическую ситуацию относительно прогноза течения ЛН возможно при помощи прямого масс-спектрометрического анализа низкомолекулярного протеома мочи. Этот подход чаще всего называют пептидомикой, а также фрагментомикой и деградомикой. R. Wei et al. (2017) использовали метод капиллярного электрофореза для анализа мочи 71 пациента с СКВ, в том числе 35 — с почечной недостаточностью и 36 — без нее [72]. Эти данные сравнивали с пептидомом мочи 58 здоровых людей. Обилие приблизительно 300 мочевого пептидов, включая 70 фрагментов коллагена, было в значительной степени связано с ЛН. Используя веб-инструмент (Proteasix, proteasix.com), авторы смогли выдвинуть гипотезу об участии 14 специфических протеаз, ответственных за продукцию пептидных фрагментов коллагена, в повреждении почек при СКВ. Для образцов СКВ + ЛН по сравнению с образцами СКВ без ЛН было характерно наличие девяти протеаз, дифференцирующих коллагеновые пептиды. В качестве суррогатных диагностических маркеров определенную ценность имели двадцать восемь коллагеновых пептидов, поскольку они коррелировали с клиническими и/или гистологическими критериями повреждения почек. Эти данные дают многообещающее будущее для использования пептидных препаратов мочи в качестве клинических маркеров повреждения почек у пациентов с СКВ. Более того, эти результаты предполагают, что активность матриксной металлопротеиназы может быть связана с развитием ЛН и, следовательно, представляет собой мишени для разработки лекарственных средств.

МикроРНК мочи. Моча как биологическая жидкость богата перспективными источниками суррогатных биомаркеров [73]. Зрелые микроРНК представляют собой небольшие одноцепочечные олигомеры РНК 22–25 нуклеотидов, функция которых заключается во влиянии на экспрессию и регуляцию генов [74]. МикроРНК образуются в результате многоступенчатого регулируемого несколькими ферментами процесса, в ходе которого они транспортируются из ядра в цитоплазму, где, связываясь с матричной РНК-мишенью, вызывают ее деградацию или подавление трансляции белка. Считается, что экстрацеллюлярные микроРНК стабилизируются вне клеток путем образования ста-

бильного комплекса РНК-белок либо в просвете внеклеточных везикул [75]. МикроРНК и матричная РНК образуют сложную регуляторную сеть, в которой одна микроРНК может регулировать экспрессию нескольких матричных РНК, а экспрессия отдельной матричной РНК регулируется несколькими микроРНК. К настоящему времени в организме человека обнаружено более 2200 микроРНК, которые экспрессируются в тканях, находятся в различных жидкостях организма в виде циркулирующей формы, а также секретируются в кровь и мочу в составе микровезикул/экзосом. Значительный прогресс в идентификации и количественном определении микроРНК позволил получить более полное представление о механизмах их действия в норме и при патологии, в том числе при заболеваниях почек.

M. Cardenas-Gonzales et al. (2017) исследовали микроРНК мочи как неинвазивный биомаркер патологии почек, используя когорты пациентов с диабетическим поражением почек ($n = 58$) и ЛН ($n = 89$) по сравнению со здоровыми пациентами группы контроля ($n = 93$ и $n = 119$ соответственно) [76]. При рассмотрении количества микроРНК у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) было обнаружено 3-кратное увеличение показателя при ЛН и 10-кратное — при диабетической нефропатии. Корреляционный анализ показал, что выраженность диабетических изменений коррелировала со скоростью клубочковой фильтрации и степенью интерстициального фиброза/атрофии, в то время как при ЛН микроРНК были связаны со степенью выраженности эндокапиллярного гломерулярного воспаления. Эти данные позволяют предположить, что прогрессирование ХБП при СКВ может быть связано с дефектами регуляции экспрессии генов микроРНК. Сегодня существуют все предпосылки для использования ряда микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров поражения почек при ЛН. Для отдельных микроРНК эти направления использования апробированы в эксперименте, однако требуются дальнейшие исследования по валидации полученных результатов и их внедрению в клиническую практику.

Клетки мочевого осадка. Учитывая, что клетки могут слушиваться в моче, они также могут отражать проявления болезни и служить предикторами обострений. D. Olivares et al. (2018) использовали клеточный мочевой осадок когорты пациентов с СКВ для количественного определения мРНК (количественная обратная транскриптаза-полимеразная цепная реакция) и уровней белка SIRT1 (метод иммуноблота) [77]. SIRT1 — гистоновая деацетилаза (HDAC), для ферментативной функции которой необходима NAD⁺ (HDAC класса III). SIRT1 играет различные роли в экспрессии генов посредством регуляции транскрипционно-пермиссивного состояния хроматина, и данные исследований СКВ на мышах указывают на их значимую роль в возникновении заболевания у человека [78]. D. Olivares et al. (2018) продемонстрировали, что и мРНК, и SIRT1 белки были увеличены в клеточных осадках пациентов с активным заболеванием по сравнению с пациента-

ми в стадии ремиссии или здоровой группы контроля и коррелировали с уровнями антител анти-dsDNA, гистологическими особенностями пролиферативного заболевания и повреждением почек [77]. D. Ikuma et al. (2018) продемонстрировали, что уровень подоцитов и подокаликсина в моче (с нормализацией к креатинину мочи) тесно коррелирует с гистологическими изменениями ЛН у пациентов с активным заболеванием по сравнению с пациентами с отсутствием поражения почек или группы контроля здоровых пациентов [79]. Уровни подоцитов на 1 грамм креатинина в моче (UPodo/g Cr) — это известный индекс оценки тяжести нефропатий, который тесно связан не только с индексом активности, но и с серповидноклеточным гломерулонефритом. Уровни соотношения мочевого подокаликсина к креатинину были самыми высокими у пациентов с пролиферативным и мембранозным ЛН. Комбинация обоих маркеров была связана с V классом ЛН, который часто характеризуется нефротическим синдромом и значительным повреждением подоцитов [36]. Эти результаты демонстрируют связь транскрипционно-пермиссивных состояний с ответной активностью заболевания/поражением почек и, вероятно, связаны с выраженностью подоцитурии.

Генноспецифичные биомаркеры. Определение генетических вариантов, которые бы надежно предсказывали восприимчивость пациента и риск развития заболевания, прогрессирование его и ответ на текущую терапию ЛН, имели бы неопределимое значение для улучшения менеджмента пациентов с СКВ. Эти неинвазивно получаемые маркеры могут служить диагностическими инструментами, а известные молекулярные и клеточные пути, которые они опосредуют, обеспечивали бы механистические цели для разработки улучшенных терапевтических стратегий и новых препаратов для лечения ЛН и СКВ в целом. Исследование генетических вариантов, способствующих развитию СКВ, насчитывает почти два десятилетия. Завершение проекта «Геном человека» в 2003 году положило начало эре исследований в области ассоциаций генома (genome-wide-association studies — GWAS), для идентификации генетических вариантов в определенных когортах пациентов с СКВ и ЛН в частности. В ряде GWAS исследований относительно небольших групп пациентов с СКВ, в основном японского, китайского и европейского населения, сообщалось о вариантах IRF5, STAT4, ITGAM, BANK1, IRAK1, TNFAIP3, IL-18, Fcγ рецепторов и факторов комплемента, характерных для СКВ и ЛН [80–82]. I.T. Harley et al. (2009) опубликовали более полный обзор генов и полиморфизмов при СКВ [83]. Они подытожили, что эти гены делятся на три общие регуляторные категории (процессинг иммунных комплексов, трансдукция иммунного сигнала и Toll-подобные рецепторы — интерферон TLR-IFN путь). В это же самое время были зарегистрированы два крупномасштабных исследования СКВ GWAS, с китайской-ханьской и американской когортами, которые включали больных СКВ европейцев, азиатов, латиноамериканцев и африканцев [82, 84]. Вместе эти исследования подтвердили

большинство предыдущих вариантов полиморфизмов генов предрасположенности к развитию ЛН и идентифицировали несколько новых генов, включая PRDM1, JAZF1, VHRF1BP1, P110, IKZF1, RASGRP3, SLC15A4 и TNIP1.

Общий новый ген, идентифицированный в этих исследованиях, был TNIP1. TNIP1 кодирует белок ABIN1, который функционирует как физиологический ингибитор передачи сигналов NF-κB и MAPK [85]. Обнаружено, что у трансгенных мышей, экспрессирующих инактивирующую мутацию ABIN1 (ABIN1 [D485N]), спонтанно развиваются системные аутоиммунные реакции и прогрессирующий гломерулонефрит [86]. Клубочковая экспрессия этого неактивного ABIN1 приводит к усилению гломерулярного воспаления и протеинурии у мышей и развитию острого гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране [87].

В последующие годы ряд групп исследователей пытались обнаружить связь некоторых из этих генов и их полиморфизма с развитием ЛН. Большое исследование ассоциации волчанки провело генотипирование пяти SNP (однонуклеотидный полиморфизм) в TNIP1 (rs4958881, rs2233287, rs7708392, rs999556, rs17728338), которые были ранее идентифицированы при СКВ, системном склерозе и псориазе. Исследование показало, что у больных СКВ с нефритом и без него существуют тесные ассоциации ЛН с rs7708392 у американцев европейского происхождения и с rs4958881 у афроамериканцев [88]. Масштабное генотипирование 8329 больных СКВ (европейцы, латиноамериканцы, афроамериканцы и азиаты) обнаружило, что аллели риска в ITGAM связаны с ЛН [89]. L.H. Li et al. (2010) сообщили, что полиморфизм Fcγ рецептора типа IIIA V/F158 был тесно связан с ЛН у азиатов и европейцев [90]. Кроме того, согласно метаанализу генетических данных 1453 европейцев с СКВ, было обнаружено, что пациенты с аллелью риска TNFAIP3 rs5029939 имеют более высокий риск развития ЛН [91]. C.P. Lin et al. (2012) оценили 167 вариантов, охватывающих MYH9 для ассоциации с ЛН в многоэтнических американских образцах пациентов с СКВ, и обнаружили, что MYH9 rs2157257 связаны с ЛН в европейско-американской популяции [92]. Значимая связь также была зарегистрирована для полиморфизма и двух генов TNFSF4 (rs2205960 и rs10489266) — исследование 814 пациентов с СКВ в Китае [93]. Исследование 534 афроамериканских пациентов с СКВ и ЛН и 534 пациентов без ЛН установило, что нефрологические аллели APOL1 G1/G2 значительно влияют на риск развития ЛН у афроамериканцев [94].

В 2015 г. был проведен обзор более 50 генов восприимчивости к ЛН; они были сгруппированы в пять регуляторных систем (запрограммированная гибель клеток, клиренс иммунных комплексов, внутрипочечный патогенез, врожденный иммунитет и адаптивный иммунитет) [95]. Обзор 2017 года описывает 11 локусов, связанных с предрасположенностью к развитию ЛН: (MHC (HLA-DR), ITGAM, Fcγ IIa и IIIa, IRF5, TNIP1,

STAT4, TNFSF4, APOL1, PDGFRA и HAS2), описана также их роль в врожденном и адаптивном иммунитете и в развитии внутривисцерального воспаления [96].

Все вышеизложенное подтверждает тот факт, что генетическая предрасположенность играет важную роль в развитии ЛН. Недавнее крупномасштабное биостатистическое исследование данных генотипирования пациентов с СКВ оценило, что риск наследственности для ЛН составляет 47 % согласно модели случайного прогнозирования [97]. Тем не менее не совсем ясно, как можно использовать эти гены предрасположенности или их варианты для надежной диагностики ЛН. Возможно, это потребует использования панели подтвержденных вариантов и учета этнической принадлежности населения, для которых эта связь была обнаружена. Важным следующим исследовательским направлением в этой области является определение того, можно ли предположить, как будет прогрессировать заболевание или какой будет ответ на текущее лечение при помощи исследования генетических вариантов. Кроме того, необходимо выяснить, возможно ли использовать эти гены, ассоциированные с предрасположенностью к развитию ЛН, для разработки новых терапевтических таргетных агентов.

Выводы

В последние годы было предложено множество новых сывороточных и мочевых биомаркеров для диагностики ЛН, но ни один из них не включен в рекомендации для клинического использования. Неудачи при использовании новых биомаркеров ЛН в клинической практике частично обусловлены разрозненными, фрагментированными методами, в которой они были изучены. Большинство исследований, проведенных в этом направлении, были одноцентровыми со значительной вариабельностью в когортах, анализах и хранении образцов, что привело к неубедительным результатам. Для подтверждения надежности новых клинических биомаркеров необходимо проведение многоцентровых длительных исследований с использованием стандартизированных методов хранения и анализа. Стало ясно, что нет единого универсального маркера для диагностики ЛН, его обострения, оценки ответа на лечение и определения прогноза заболевания. Более вероятным сценарием является использование панели биомаркеров мочи, сыворотки крови, почечной ткани и генетических показателей.

Каждая панель биомаркеров обеспечит уникальное понимание различных клинических вопросов: генетическая панель может определить вероятность развития у пациента с СКВ нефрита и какие именно воспалительные пути будут вовлечены в реализацию развития ЛН; панель биомаркеров мочи может помочь различить воспаление и фиброз, устраняя необходимость повторных биопсий; панель биомаркеров сыворотки может идентифицировать нефритогенные аутоантитела, которые увеличивают количество обострений, обуславливают их тяжесть и ухудшают ответ на лечение. Более систематический и целенаправленный подход к

исследованию биомаркеров позволит прецизионной диагностике стать реальностью для пациентов с ЛН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, при этом авторы не получали от отдельных лиц и организаций финансовой поддержки исследования, гонораров и других форм вознаграждений.

Информация о вкладе каждого участника: Головач И.Ю. — концепция и дизайн работы, обзор литературы по проблеме, коррекция текста; Егудина Е.Д. — обзор литературы по проблеме, написание текста, подготовка статьи к печати.

Список литературы

1. Tsokos G.C. Systemic lupus erythematosus / G.C. Tsokos // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 2110-21.
2. Головач И.Ю. Люпус-нефрит: современная парадигма лечения / И.Ю. Головач // *Почки.* — 2018. — Т. 7(2). — С. 122-131.
3. ESRD from lupus nephritis in the United States, 1995–2010 / D.J. Sexton, S. Reule, C. Solid [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2015. — Vol. 10. — P. 251-9.
4. Триполка С.А. Волчаночный гломерулонефрит: на пересечении клинического и гистологического диагнозов / С.А. Триполка, И.Ю. Головач, Е.А. Дядык // *Практикующий врач.* — 2018. — № 4. — С. 17-24.
5. Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики, сучасна діагностична і терапевтична тактика ведення хворих / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич, Ю.В. Білявська // *Укр. ревматол. журнал.* — 2010. — Т. 1(39). — С. 13-23.
6. Parikh S.V. Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis / S.V. Parikh, B.H. Rovin // *Journal of the American Society of Nephrology.* — 2016. — Vol. 27. — P. 2929-39.
7. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 69. — P. 89-95.
8. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited / J.J. Weening, V.D. D'Agati, M.M. Schwartz [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 521-30.
9. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes / F. Yu, M. Haas, R. Glasscock, M.H. Zhao // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2017. — Vol. 13. — P. 483-95.
10. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices / I.M. Bajema, S. Wilhelmus, C.E. Alpers [et al.] // *Kidney Int.* — 2018. — Vol. 93. — P. 789-96.
11. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis / A. Malvar, P. Pirruccio, V. Albetton [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association.* — 2017. — Vol. 32. — P. 1338-44.
12. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy / M. De Rosa, F. Azza- to, J.E. Toblli [et al.] // *Kidney international.* — 2018. — Vol. 94, № 4. — P. 788-794.

13. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort / M. Dall'Era, M.G. Cisternas, D.E. Smilek [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* — 2015. — Vol. 67. — P. 1305-13.
14. Pisetsky D.S. Anti-DNA antibodies — quintessential biomarkers of SLE / D.S. Pisetsky // *Nature reviews Rheumatology.* — 2015. — Vol. 12, № 2. — P. 102-10.
15. Elevated subclinical double-stranded DNA antibodies and future proliferative lupus nephritis / S.W. Olson, J.J. Lee, L.K. Prince [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 8. — P. 1702-8.
16. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares / A. Matrat, C. Veyseyre-Balter, P. Trolliet [et al.] // *Lupus.* — 2011. — Vol. 20. — P. 28-34.
17. Julkunen H. Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus: a comparison of two anti-C1q and five anti-dsDNA assays and complement C3 and C4 / H. Julkunen, S. Ekblom-Kullberg, A. Miettinen // *Rheumatology international.* — 2012. — Vol. 32. — P. 2445-51.
18. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis / G. Moroni, A. Radice, G. Giammarresi [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68. — P. 234-7.
19. Yung S. Anti-dsDNA antibodies and resident renal cells — Their putative roles in pathogenesis of renal lesions in lupus nephritis / S. Yung, T.M. Chan // *Clin. Immunol.* — 2017. — Vol. 185. — P. 40-50.
20. Combined utilization of untimed single urine of MCP-1 and TWEAK as a potential indicator for proteinuria in lupus nephritis: A case-control study / X. Dong, Z. Zheng, X. Luo [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2018. — Vol. 97. — P. e0343.
21. Glomerular Autoimmune Multicomponents of Human Lupus Nephritis In Vivo: alpha-Enolase and Annexin AI / M. Bruschi, R.A. Sinico, G. Moroni [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology.* — 2014. — Vol. 25, № 11. — P. 2483-2498.
22. Anti-dsDNA antibodies bind to mesangial annexin II in lupus nephritis / S. Yung, K.F. Cheung, Q. Zhang, T.M. Chan // *Journal of the American Society of Nephrology.* — 2010. — Vol. 21. — P. 1912-27.
23. Autoantibodies targeting glomerular annexin A2 identify patients with proliferative lupus nephritis / D.J. Caster, E.A. Korte, M.L. Merchant et al. // *Proteomics Clinical applications.* — 2015. — Vol. 9, № 11-12. — P. 1012-20.
24. Annexin II-binding immunoglobulins in patients with lupus nephritis and their correlation with disease manifestations / K.F. Cheung, S. Yung, M.K. Chau [et al.] // *Clinical science (London, England: 1979).* — 2017. — Vol. 131. — P. 653-71.
25. Anti-heparan sulfate antibody and functional loss of glomerular heparan sulfate proteoglycans in lupus nephritis / H.J. Kim, Y.H. Hong, Y.J. Kim et al. // *Lupus.* — 2017. — Vol. 26. — P. 815-24.
26. Pathogenic mechanisms in lupus nephritis: Nucleosomes bind aberrant laminin beta1 with high affinity and colocalize in the electron-dense deposits / A.I. Olin, M. Morgelin, L. Truedsson [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* — 2014. — Vol. 66. — P. 397-406.
27. Feng D. The role of alpha-actinin-4 in human kidney disease / D. Feng, C. DuMontier, M.R. Pollak // *Cell & bioscience.* — 2015. — Vol. 5. — P. 44.
28. Differential binding of cross-reactive anti-DNA antibodies to mesangial cells: the role of alpha-actinin / Z. Zhao, B. Deocharan, P.E. Scherer [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 176. — P. 7704-14.
29. Alpha-actinin immunization elicits anti-chromatin autoimmunity in nonautoimmune mice / B. Deocharan, Z. Zhou, K. Antar [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 179. — P. 1313-21.
30. Anti-annexins autoantibodies: their role as biomarkers of autoimmune diseases / L. Iaccarino, A. Ghirardello, M. Canova [et al.] // *Autoimmunity reviews.* — 2011. — Vol. 10. — P. 553-8.
31. Multi-antibody composition in lupus nephritis: isotype and antigen specificity make the difference / A. Bonanni, A. Vaglio, M. Bruschi [et al.] // *Autoimmunity reviews.* — 2015. — Vol. 14. — P. 692-702.
32. Annexin A2 heterotetramer: structure and function / A. Bhardwaj, M. Bydoun, R. Holloway, D. Waisman // *International journal of molecular sciences.* — 2013. — Vol. 14. — P. 6259-305.
33. Tyrosine phosphorylation of annexin A2 regulates Rho-mediated actin rearrangement and cell adhesion / U. Rescher, C. Ludwig, V. Konietzko [et al.] // *Journal of cell science.* — 2008. — Vol. 121. — P. 2177-85.
34. Annexin A2 autoantibodies in thrombosis and autoimmune diseases / F. Canas, L. Simonin, F. Couturaud, Y. Renaudineau // *Thrombosis research.* — 2015. — Vol. 135. — P. 226-30.
35. Alpha-Enolase, a multifunctional protein: its role on pathophysiological situations / A. Diaz-Ramos, A. Roig-Borrellas, A. Garcia-Melero, R. Lopez-Aleman // *Journal of biomedicine & biotechnology.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 156795.
36. Direct characterization of target podocyte antigens and autoantibodies in human membranous glomerulonephritis: Alfa-enolase and borderline antigens / M. Bruschi, M.L. Carnevali, C. Murtas [et al.] // *Journal of proteomics.* — 2011. — Vol. 74, № 10. — P. 2008-17.
37. Papayannopoulos V. NETs: a new strategy for using old weapons / V. Papayannopoulos, A. Zychlinsky // *Trends in immunology.* — 2009. — Vol. 30. — P. 513-21.
38. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans* / C.F. Urban, D. Ermert, M. Schmid [et al.] // *PLoS pathogens.* — 2009. — Vol. 5. — P. 1000639.
39. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus / G.S. Garcia-Romo, S. Caielli, B. Vega [et al.] // *Sci. Transl. Med.* — 2011. — Vol. 3. — P. 73.
40. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease / J. Leffler, M. Martin, B. Gullstrand [et al.] // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 188. — P. 3522-31.
41. Glomerular antibodies in lupus nephritis / C. Hanrotel-Saliou, I. Segalen, Y. Le Meur [et al.] // *Clinical reviews in allergy & immunology.* — 2011. — Vol. 40. — P. 151-8.
42. Thanei S. Anti-C1q autoantibodies from systemic lupus erythematosus patients activate the complement system via both the classical and lectin pathways / S. Thanei, D. Vanhecke, M. Trendelenburg // *Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 160. — P. 180-7.
43. Complement Alternative Pathways Activation in Patients With Lupus Nephritis / D. Song, W.Y. Guo, F.M. Wang [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* — 2017. — Vol. 353. — P. 247-57.
44. Thurman J.M. All Things Complement / J.M. Thurman, C.M. Nester // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2016. — Vol. 11. — P. 1856-66.

45. Bao L. Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives / L. Bao, P.N. Cunningham, R.J. Quigg // *Kidney diseases (Basel, Switzerland)*. — 2015. — Vol. 1. — P. 91-9.
46. Mikdashi J. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research / J. Mikdashi, O. Nived // *Res. Ther.* — 2015. — Vol. 17. — P. 183.
47. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare / D.J. Birmingham, F. Irshaid, H.N. Nagaraja [et al.] // *Lupus*. — 2010. — Vol. 19. — P. 1272-80.
48. C1q: A fresh look upon an old molecule / N.M. Thielens, F. Tedesco, S.S. Bohlson [et al.] // *Molecular immunology*. — 2017. — Vol. 89. — P. 73-83.
49. Anti-C1q antibody in patients with lupus nephritic flare: 18-month follow-up and a nested case-control study / A. Fatemi, G. Samadi, Z. Sayedbonakdar, A. Smiley // *Mod. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 26. — P. 233-9.
50. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus / A.M. Orbai, L. Truedsson, G. Sturfelt [et al.] // *Lupus*. — 2015. — Vol. 24. — P. 42-9.
51. Bock M. Anti-C1q antibodies as a follow-up marker in SLE patients / M. Bock, I. Heijnen, M. Trendelenburg // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10. — P. 0123572.
52. Bao L. Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis / L. Bao, M. Haas, R.J. Quigg // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 2011. — Vol. 22. — P. 285-95.
53. Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5 / Y. Wang, Q. Hu, J.A. Madri [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1996. — Vol. 93. — P. 8563-8.
54. Membrane attack complex (mac) deposition in lupus nephritis is associated with hypertension and poor clinical response to treatment / S. Wang, M. Wu, L. Chiriboga [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2018. — Vol. 48, № 2. — P. 256-262.
55. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence / S. Sciascia, M. Radin, J. Yazdany [et al.] // *Rheumatology international*. — 2017. — Vol. 37. — P. 1249-55.
56. Mårtensson J. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury / J. Mårtensson, R. Bellomo // *Blood purification*. — 2014. — Vol. 37. — P. 304-10.
57. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis / M. Suzuki, K.M. Wiers, M.S. Klein-Gitelman [et al.] // *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. — 2008. — Vol. 23. — P. 403-12.
58. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis / T. Rubinstein, M. Pitashny, B. Levine [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2010. — Vol. 49. — P. 960-71.
59. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict renal response after induction therapy in active lupus nephritis / B. Satirapoj, C. Kitiyakara, A. Leelahavanichkul [et al.] // *BMC Nephrol.* — 2017. — Vol. 18. — P. 263.
60. Spiegelmer inhibition of CCL2/MCP-1 ameliorates lupus nephritis in MRL-(Fas)lpr mice / O. Kulkarni, R.D. Pawar, W. Purschke [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 2007. — Vol. 18. — P. 2350-8.
61. Gupta R. Longitudinal assessment of monocyte chemoattractant protein-1 in lupus nephritis as a biomarker of disease activity / R. Gupta, A. Yadav, A. Aggarwal // *Clinical rheumatology*. — 2016. — Vol. 35. — P. 2707-14.
62. Urinary MCP-1 as diagnostic and prognostic marker in patients with lupus nephritis flare / R.G. Singh, S.S. Rathore, S.K. Behura, N.K. Singh // *Lupus*. — 2012. — Vol. 21. — P. 1214-8.
63. Role of TWEAK in lupus nephritis: a bench-to bedside review / J.S. Michaelson, N. Wisniacki, L.C. Burkly, C. Putterman // *J. Autoimmun.* — 2012. — Vol. 39. — P. 130-42.
64. Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis / N. Schwartz, L. Su, L.C. Burkly [et al.] // *J. Autoimmun.* — 2006. — Vol. 27. — P. 242-50.
65. Urinary TWEAK level as a marker of lupus nephritis activity in 46 cases / Z. Xuejing, T. Jiazhen, L. Jun [et al.] // *J. Biomed. Biotechnol.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 359647.
66. A composite urine biomarker reflects interstitial inflammation in lupus nephritis kidney biopsies / X. Zhang, H.N. Nagaraja, T. Nadasdy [et al.] // *Kidney international*. — 2012. — Vol. 81. — P. 401-6.
67. Predicting decline of kidney function in lupus nephritis using urine biomarkers / K.M. Abulaban, H. Song, X. Zhang [et al.] // *Lupus*. — 2016. — Vol. 25. — P. 1012-8.
68. SERPINA3 (aka alpha-1-antichymotrypsin) / C. Baker, O. Belbin, N. Kalsheker, K. Morgan // *Front Biosci.* — 2007. — Vol. 12. — P. 2821-35.
69. Urinary haptoglobin, alpha-1 anti-chymotrypsin and retinol binding protein identified by proteomics as potential biomarkers for lupus nephritis / A. Aggarwal, R. Gupta, V.S. Negi [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2017. — Vol. 188. — P. 254-62.
70. Development of Biomarker Models to Predict Outcomes in Lupus Nephritis / B.J. Wolf, J.C. Spainhour, J.M. Arthur [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* — 2016. — Vol. 68. — P. 1955-63.
71. Cleaved Form of Osteopontin in Urine as a Clinical Marker of Lupus Nephritis / K. Kitagori, H. Yoshifuji, T. Oku [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11. — P. 0167141.
72. Alterations in urinary collagen peptides in lupus nephritis subjects correlate with renal dysfunction and renal histopathology / R. Wei, B. Gao, F. Shih [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2017. — Vol. 32. — P. 1468-77.
73. Birmingham D.J., Merchant M., Waikar S.S. et al. Biomarkers of lupus nephritis histology and flare: deciphering the relevant amidst the noise / D.J. Birmingham, M. Merchant, S.S. Waikar [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2017. — Vol. 32. — P. i71-i9.
74. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function / D.P. Bartel // *Cell*. — 2004. — Vol. 116. — P. 281-97.
75. Isolation and characterization of urinary extracellular vesicles: implications for biomarker discovery / M.L. Merchant, I.M. Rood, J.K. Deegens, J.B. Klein // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2017. — Vol. 13. — P. 731-49.
76. Identification, Confirmation, and Replication of Novel Urinary MicroRNA Biomarkers in Lupus Nephritis and Diabetic Nephropathy / M. Cardenas-Gonzalez, A. Srivastava, M. Pavkovic [et al.] // *Clinical chemistry*. — 2017. — Vol. 63. — P. 1515-26.
77. Urinary levels of sirtuin-1 associated with disease activity in lupus nephritis / D. Olivares, J. Perez-Hernandez, M.J. Forner [et al.] // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2018. — Vol. 132. — P. 569-79.
78. Aberrant expression pattern of histone acetylation modifiers and mitigation of lupus by SIRT1-siRNA in MRL/lpr mice / N. Hu, H. Long, M. Zhao [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 38. — P. 464-71.

79. The correlation of urinary podocytes and podocalyxin with histological features of lupus nephritis / D. Ikuma, K. Hiromura, H. Kajiyama [et al.] // *Lupus*. — 2018. — Vol. 27. — P. 484-93.
80. Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus / R.R. Graham, C. Kyogoku, S. Sigurdsson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104. — P. 6758-63.
81. Identification of a new putative functional IL18 gene variant through an association study in systemic lupus erythematosus / E. Sanchez, R.J. Palomino-Morales, N. Ortego-Centeno [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — Vol. 18. — P. 3739-48.
82. Evaluation of imputation-based association in and around the integrin- α -M (ITGAM) gene and replication of robust association between a nonsynonymous functional variant within ITGAM and systemic lupus erythematosus (SLE) / S. Han, X. Kim-Howard, H. Deshmukh [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — Vol. 18. — P. 1171-80.
83. Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies / I.T. Harley, K.M. Kaufman, C.D. Langefeld [et al.] // *Nat. Rev. Genet.* — 2009. — Vol. 10. — P. 285-90.
84. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus / V. Gateva, J.K. Sandling, G. Hom [et al.] // *Nat. Genet.* — 2009. — Vol. 41. — P. 1228-33.
85. ABINs: A20 binding inhibitors of NF-kappa B and apoptosis signaling / L. Verstrepen, I. Carpentier, K. Verhelst, R. Beyaert // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 78. — P. 105-14.
86. ABIN1 Dysfunction as a Genetic Basis for Lupus Nephritis / D.J. Caster, E.A. Korte, S.K. Nanda [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 24, № 11. — P. 1743-54.
87. Neutrophil exocytosis induces podocyte cytoskeletal reorganization and proteinuria in experimental glomerulonephritis / D.J. Caster, E.A. Korte, M. Tan [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2018. — Vol. 315, № 3. — P. 595-606.
88. Association of a functional variant downstream of TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus / I. Adrianto, F. Wen, A. Templeton [et al.] // *Nat. Genet.* — 2011. — Vol. 43. — P. 253-8.
89. Phenotypic associations of genetic susceptibility loci in systemic lupus erythematosus / E. Sanchez, A. Nadig, B.C. Richardson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70. — P. 1752-7.
90. Role of the Fc γ receptor IIIA-V/F158 polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis / L.H. Li, H. Yuan, H.F. Pan [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 39. — P. 148-54.
91. Meta-analysis and imputation identifies a 109 kb risk haplotype spanning TNFAIP3 associated with lupus nephritis and hematologic manifestations / J.S. Bates, C.J. Lessard, J.M. Leon [et al.] // *Genes Immun.* — 2009. — Vol. 10. — P. 470-7.
92. Role of MYH9 and APOL1 in African and non-African populations with lupus nephritis / C.P. Lin, I. Adrianto, C.J. Lessard [et al.] // *Genes and immunity.* — 2012. — Vol. 13. — P. 232-8.
93. A replication study from Chinese supports association between lupus-risk allele in TNFSF4 and renal disorder / X.J. Zhou, F.J. Cheng, Y.Y. Qi [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 597921.
94. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1 / B.I. Freedman, C.D. Langefeld, K.K. Andringa [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* — 2014. — Vol. 66. — P. 390-6.
95. Munroe M.E. Genetics of Lupus Nephritis: Clinical Implications / M.E. Munroe, J.A. James // *Semin. Nephrol.* — 2015. — Vol. 35. — P. 396-409.
96. ABIN1 Determines Severity of Glomerulonephritis via Activation of Intrinsic Glomerular Inflammation / E.A. Korte, D.J. Caster, M.T. Barati [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2017. — Vol. 187. — P. 2799-810.
97. Novel risk genes for systemic lupus erythematosus predicted by random forest classification / J.C. Almlöf, A. Alexsson, J. Imgenberg-Kreuz [et al.] // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — P. 6236.

Получено 18.02.2019 ■

Головач І.Ю.¹, Єгудіна Є.Д.²

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

²Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Прецизійна діагностика люпус-нефриту: можливості та роль біомаркерів

Резюме. Найчастішим ускладненням у пацієнтів із системним червоним вовчаком є вовчаковий нефрит — люпус-нефрит (ЛН), стан, що може призвести до термінальної стадії захворювання нирок. Останніми роками було запропоновано безліч біомаркерів сироватки крові і сечі, генетичні дослідження для ранньої діагностики ЛН, проте жодний не увійшов до рекомендацій для клінічного використання. Більшість досліджень, проведених у цьому напрямку, були одноцентровими зі значною варіабельністю в когортах, аналізах і зберіганні зразків, що призвело до непереконливих результатів. На сьогодні немає єдиного біомаркера, достатнього і валідного для діагностики ЛН, виявлення загострення патологічного процесу і визначення реакції на терапію та прогноз. Більш вірогідний сценарій майбутньої діагностики — комплексний підхід із визначенням панелі біомаркерів сечі, сироватки крові, ниркової тканини і генетичних біомаркерів. В огляді узагальнені дані щодо традиційних і нових сироваткових, сечових і генетичних біомаркерів, обговорена доцільність їх ви-

користання в клінічній практиці і можливості імплементації для більш точної діагностики ЛН. Кожна панель біомаркерів забезпечить унікальне розуміння різних клінічних питань розвитку та прогресування хвороби. Так, генетична панель може визначити ймовірність розвитку у пацієнта із системним червоним вовчаком нефриту і які саме запальні шляхи будуть залучені до реалізації розвитку ЛН. Панель біомаркерів сечі може допомогти розрізнити запалення і фіброз, усуваючи необхідність повторних ниркових біопсій. Панель біомаркерів сироватки допомагає ідентифікувати нефритогенні автантитіла, які збільшують кількість загострень, обумовлюють їх тяжкість і погіршують відповідь на лікування. Більш систематичний і цілеспрямований підхід до дослідження біомаркерів дозволить прецизійній діагностиці стати реальністю для пацієнтів з ЛН.

Ключові слова: системний червоний вовчак; люпус-нефрит; нирки; сироваткові і сечові біомаркери; генетичні біомаркери; система комплементу; гостре ниркове ушкодження

I.Yu. Golovach¹, Ye.D. Yehudina²

¹Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

²State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Precision diagnosis of lupus nephritis: opportunities and role of biomarkers

Abstract. The most common complication in patients with systemic lupus erythematosus is lupus nephritis (LN), a condition that can lead to end-stage kidney disease. In recent years, many serum and urine biomarkers, genetic studies have been proposed for the diagnosis of LN, but none of them entered into guidelines for clinical use. The majority of studies have been single-center with significant variability in cohorts, assays, and sample storage, leading to inconclusive results. It has become clear that no single biomarker is likely to be sufficient to diagnose LN, identify flares, and define the response to therapy and prognosis. A more likely scenario for future diagnostics is a panel of biomarkers for urine, serum, kidney tissue, and genetic biomarkers. The review summarizes the data on traditional and new serum, urinary and genetic biomarkers, discusses the feasibility of their use in clinical practice and the possibility of implementation for a more accurate diagnosis of LN.

Each "panel" of biomarkers will provide a unique understanding of the various clinical issues of disease development and progression. Thus, the genetic panel can determine the likelihood of nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus and which inflammatory pathways will be involved in the LN development. A urine biomarker panel can help distinguish between inflammation and fibrosis, eliminating the need for repeated biopsies. A serum biomarker panel can identify nephritogenic autoantibodies that increase the number of exacerbations, cause their severity and worsen the response to treatment. A more systematic and focused approach to the study of biomarkers will allow precision diagnosis to become a reality for patients with LN.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; kidneys; serum and urinary biomarkers; genetic biomarkers; complement system; acute kidney damage

УДК 616.61-8:614.2

DOI: 10.22141/2307-1257.8.2.2019.166667

Кушніренко С.В.

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

Модалність нирково-замісної терапії і виживаність в популяції дітей з термінальною стадією ниркової недостатності

Резюме. Актуальність. Виживаність в популяції дітей з термінальною стадією ниркової недостатності є багатофакторною і залежить від різних характеристик пацієнта і лікування, а також від ступеня економічного добробуту країни, в якій проходить лікування. Хоча інші пов'язані з пацієнтом наслідки, такі як зріст, психосоціальний розвиток і якість життя, мають велике значення, подовження виживаності пацієнта, можливо, є найбільш важливою клінічною метою. **Мета дослідження:** проаналізувати модалність нирково-замісної терапії і виживаність в популяції дітей з термінальною стадією ниркової недостатності, ґрунтуючись на базі даних дітей м. Києва, які отримували нирково-замісну терапію за період з 2006 по 2018 р., на прикладі Київського міського дитячого нефрологічного центру. **Матеріали та методи.** У 40 дітей з хронічною хворобою нирок 5-ї ст., які перебували на нирково-замісній терапії, аналізувались модалність методів нирково-замісної терапії, первинні ниркові захворювання, гендерні і вікові особливості, антропометричні дані, швидкість клубочкової фільтрації на старті нирково-замісної терапії, наявність залишкової функції нирок, коморбідність та їх вплив на виживаність пацієнтів. **Результати.** У 40 пацієнтів, які розпочали нирково-замісну терапію за період з 2006 по 2018 р. в Київському міському дитячому нефрологічному центрі, модалність на старті представлена у 80 % гемодіалізом, у 12,5 % — додіалізною трансплантацією нирки, у 7,5 % — перитонеальним діалізом. Час перебування на нирково-замісній терапії коливався від 28 до 199 місяців. Переважна кількість пацієнтів розпочала лікування гемодіалізом у віковій категорії 10–14 років (42,9 %). Проведення трансплантації нирки у дітей переважно відбувалось у віковому діапазоні 15–17 років (33,3 %). Загалом кількість осіб жіночої статі на нирково-замісній терапії (гемодіаліз і перитонеальний діаліз) становила 57,1 %, а чоловічої — 42,9 %. Серед пацієнтів з трансплантованою ниркою 66,7 % пацієнтів жіночої статі і 33,3 % — чоловічої. У переважній більшості пацієнтів (> 50 %) первинні ниркові захворювання представлені вродженими вадами розвитку нирок і сечової системи; 10 % дітей на нирково-замісній терапії мали множинні вроджені вади розвитку (головного мозку, серця, легенів), синдромний діагноз реєструвався у 7,5 % пацієнтів. Затримка психомоторного розвитку реєструвалась у 12,5 % пацієнтів. Аналіз отриманих даних показав, що 48,6 % дітей, які отримували гемодіаліз і перитонеальний діаліз, відставали у зрості, 51,4 % мали артеріальну гіпертензію. Зі швидкістю клубочкової фільтрації в діапазоні 8–15 мл/хв/1,73 м² розпочали лікування нирково-замісною терапією переважна більшість пацієнтів (55 %). **Висновки.** Виживаність пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності є багатофакторною, значною мірою залежить від доступу до лікування, витрат на охорону здоров'я в країні, етіології захворювання, віку, статі, антропометричних показників, можливості трансплантації і наявності супутніх захворювань. П'ятирічна виживаність пацієнтів на нирково-замісній терапії за 2006–2018 рр. в Київському міському дитячому нефрологічному центрі становила 93,1 %, 10-річна виживаність — 83,3 %.

Ключові слова: нирково-замісна терапія; діти; виживаність

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

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

Для кореспонденції: Кушніренко Стелла Вікторівна, кафедра нефрології і нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: Stella-alex@i.ua

For correspondence: Stella Kushnirenko, Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: Stella-alex@i.ua

Вступ

Приблизно дев'ять із кожного мільйона дітей віком до 20 років у розвинутих країнах потребують проведення нирково-замісної терапії (НЗТ) для лікування термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН) [1]. Вживаність в популяції дітей з ТСНН значно покращилась останнім часом. Однак смертність залишається як мінімум у 30 разів вищою, ніж у здорових однолітків [2, 3]. Вживаність пацієнтів є багатофакторною і залежить від різних характеристик пацієнта і лікування, а також від ступеня економічного добробуту країни, в якій проходить лікування. Хоча інші пов'язані з пацієнтом наслідки, такі як зріст, психосоціальний розвиток і якість життя, мають велике значення, подовження виживаності пацієнта, можливо, є найбільш важливою клінічною метою. Оскільки ТСНН у дітей є рідкісним захворюванням, статистична потужність, необхідна для точної оцінки виживання, була обмеженою. Останнім часом (інтер)національні реєстри надали достатню кількість даних для просунення епідеміологічних досліджень і розширення фактичних даних щодо результатів і керівних принципів лікування для цієї групи населення. Реєстр Європейського товариства дитячих нефрологів/Європейської ниркової асоціації-Європейської асоціації з діалізу і трансплантації (ESPN/ERA-EDTA) перший офіційний звіт опублікував у 2006 році, ґрунтуючись на інформації, наданої 22 країнами (Іспанія надала окремо інформацію за 5 регіонами — Андалузія, Арагон, Країна Басків, Каталонія, Валенсія) [4]. Перший звіт реєстру містив інформацію про кількість дітей віком від 0 до 15 років, які розпочали НЗТ в 2006 році (449), загальну кількість дітей, які отримували методи НЗТ (2375), поширеність НЗТ у педіатричних пацієнтів (23,2 на 1 млн дитячого населення) з урахуванням віку і гендерних особливостей. З 2008 року до реєстру ESPN/ERA-EDTA долучилась Україна, повідомивши про 11 нових педіатричних пацієнтів, які розпочали НЗТ у 2008 році. Звіт 2008 року містив додатково також інформацію про модальність НЗТ, первинні ниркові захворювання на старті НЗТ, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) на старті НЗТ, кількість пацієнтів на епотерапії, причини смерті, результати 2-річної виживаності на НЗТ [5]. В останньому звіті, опублікованому в 2018 році з інформацією за 2016 рік, кількість дітей, які розпочали НЗТ, дорівнювала 492, поширеність НЗТ серед нових педіатричних пацієнтів дорівнювала 5,6 на 1 млн дитячого населення, загальна кількість дітей на НЗТ віком від 0 до 14 років становила 3047, поширеність НЗТ — 34,9 на 1 млн дитячого населення. Висвітлені статистичні дані щодо наявності артеріальної гіпертензії (АГ) і відхилень у зрості у даній категорії пацієнтів, наведені дані 5-річної виживаності пацієнтів на НЗТ. Україна повідомила про 26 нових педіатричних пацієнтів, які розпочали НЗТ у 2016 році, загальну кількість дітей, які отримували НЗТ, — 86, віком від 0 до 14 років, поширеність НЗТ серед педіатричних пацієнтів, що дорівнювала 13,2 на 1 млн дитячого населення на відміну від Фінляндії, Ірландії та Швеції, де відповідний показник становив 80,4; 75,5 і 57,5 на 1 млн дитя-

чого населення відповідно. Поширеність трансплантації в Україні станом на 31 грудня 2016 року серед дітей віком 0—14 років дорівнювала 6,6 на 1 млн дитячого населення, випереджаючи за даним показником Румунію (1,3), Грузію (3,9), Албанію (3,9), Словачію (4,8), Болгарію (5,0), Боснію та Герцеговіну (5,5) і значно поступаючись таким країнам, як Фінляндія (74,9), Ірландія (56,6), Норвегія (54,5), Швеція (47,2) [6].

Мета дослідження: проаналізувати модальність нирково-замісної терапії і виживаність в популяції дітей з термінальною стадією ниркової недостатності, ґрунтуючись на базі даних дітей м. Києва, які отримували нирково-замісну терапію за період з 2006 по 2018 р., на прикладі Київського міського дитячого нефрологічного центру.

Матеріали та методи

Вперше в Україні аналізується модальність НЗТ і виживаність в популяції дітей з ТСНН, ґрунтуючись на базі даних дітей м. Києва, які отримували НЗТ за період з 2006 по 2018 р., на прикладі Київського міського дитячого нефрологічного центру (КМДНЦ), аналізуючи модальність методів НЗТ, первинні ниркові захворювання, гендерні і вікові особливості, антропометричні дані, швидкість клубочкової фільтрації на старті НЗТ, наявність залишкової функції нирок, коморбідність та їх вплив на виживаність пацієнтів.

За період з 2006 по 2018 рік 40 дітей з хронічною хворобою нирок (ХХН) 5-ї ст. перебували на НЗТ. Серед них 32 отримували гемодіаліз (ГД), 3 — перитонеальний діаліз (ПД), 12 дітям проведена трансплантація нирки (Тн), в тому числі 5 — додіалізна Тн. Серед загальної кількості дітей на НЗТ протягом 2006—2018 рр. 6 померло. Дані наведені в табл. 1.

Результати та обговорення

Модальність НЗТ

Добре відомо, що додіалізна Тн забезпечує більшу ймовірність виживання, ніж діаліз [7, 8]. Однак близько 80 % педіатричних пацієнтів або починають діаліз, щоб скоротити час підготовки, необхідний для трансплантації, або потребують діалізу після втрати трансплантації [3]. Порівняння виживаності при використанні методу діалізу в рандомізованих клінічних дослідженнях виявилось надзвичайно тяжким [9]. Отже, порівняння виживаності залишається залежним від спостережних досліджень [10—12]. У дорослих спостерігається стійка тенденція до збільшення виживаності в перші декілька років ПД, особливо у молодих, недіабетичних пацієнтів [13—16]. У педіатричній діалізній популяції останні дані реєстрації із Європи і США демонструють зниження смертності на 21—32 % у дітей, які починають лікуватися ПД [10, 11]. У США цей ефект лікування був присутнім тільки у дітей < 5 років, тоді як в Європі цей ефект був менш вираженим у дітей < 5 років і відсутній у малюків [10].

У 40 пацієнтів, які розпочали НЗТ за період з 2006 по 2018 р. в КМДНЦ, модальність на старті представлена у 80 % ГД, у 12,5 % — додіалізною Тн, у 7,5 % — ПД (табл. 1). За даними реєстру ESPN/ERA-EDTA за 2016

рік, розподіл модальності НЗТ на старті наведено наступним чином: ГД — 41,4 %, ПД — 38,0 %, додіалізна Тн — 20,3 %. Модальність НЗТ на старті у 6 померлих дітей в КМДНЦ була представлена ГД.

Час перебування на НЗТ коливався від 28 до 199 місяців. П'ятирічна виживаність пацієнтів на НЗТ за 2006–2018 рр. становила 93,1 %, 10-річна виживаність — 83,3 %. Дані наведені на рис. 1.

В Європі виживаність коливається від 82 до 96 % за 10 років і від 76 до 89 % за 20 років. Довгострокова вигодність виживаності для європейських пацієнтів наведена за віковими групами і методами ініціального лікування в табл. 2 (реєстр ERA-EDTA, 25 січня 2017 р.).

Вік початку діалізу є ключовим фактором виживання пацієнта. Розподіл пацієнтів за віком, згідно з реєстром ESPN/ERA-EDTA, з додаванням вікової групи 15–17 років на старті НЗТ наведено в табл. 4. Переважна кількість пацієнтів розпочала лікування ГД у віковій категорії 10–14 років (42,9 %) і 15–17 років (37,1 %). Найменша кількість (8,6 % пацієнтів) НЗТ розпочала у віці від 0 до 4 років, 2 пацієнти стартували з ПД.

Проведення Тн у дітей, хворих на ХХН, переважно відбувалось у віковому діапазоні 15–17 років (33,3 %). Однак 25 % дітей серед загальної кількості були представниками вікової групи 0–4 роки з уродженим нефротичним синдромом, синдромом Деніса — Драша, дисплазією нирок. Дані наведені в табл. 5. Із 12 дітей 5 пацієнтам проведена додіалізна Тн. Серед інших 7 дітей з ХХН 5-ї ст. у п'ятьох термін від початку ГД або ПД і до проведення Тн становив від 3 до 8 місяців, а у 2 пацієнтів — 1,5–3 роки.

Серед 6 померлих дітей вік на старті НЗТ (ГД) становив: 2 роки (1 дитина), 9 років (1 дитина), 11 років (3 дитини) і 15 років (1 дитина).

Дані реєстру ESPN/ERA-EDTA послідовно демонструють, що порівняно з підлітками ризик смертності приблизно в 4 рази вищий у дітей віком до 5 років на момент початку діалізу і в 1,5 рази вищий у дітей віком > 5 років [7, 17, 18]. Ризик смертності залишається найвищим у новонароджених і малюків, які знаходяться на діалізі [18, 19], яких технічно складно лікувати через невеликий розмір тіла, високий ризик інфекції, труднощі з харчуванням і зростом, а також через високу поширеність (тяжких) супутніх захворювань [20]. Ці проблеми

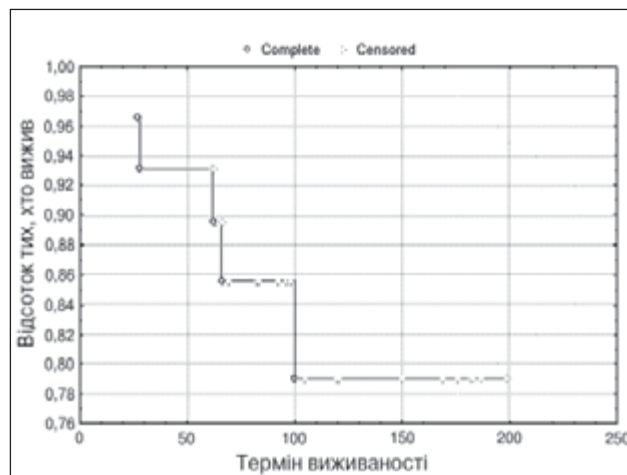


Рисунок 1. Виживаність пацієнтів на НЗТ за період 2006–2018 рр.

Таблиця 1. Модальність НЗТ на старті за період 2006–2018 рр.

Модальність НЗТ	Абс. к-сть (n)	Відносна к-сть (%)
ГД	32	80
ПД	3	7,5
Додіалізна трансплантація	5	12,5
Усього	40	100

Таблиця 2. Довгострокова загальна виживаність (%) для пацієнтів, які розпочали НЗТ у період між 1990 і 2014 р., у розбивці за віковими групами і типом ініціального лікування, за даними ERA-EDTA для Австрії, Боснії і Герцеговини, Данії, Іспанії, Фінляндії, Франції, Греції, Ісландії, Нідерландів, Норвегії, Румунії, Сербії, Швеції і Шотландії (персональне повідомлення, Anneke Kramer, 25 січня 2017 р.)

Вік і тип НЗТ	5-річна	10-річна	15-річна	20-річна
Загалом	94	90	87	83
Вік				
0–1	85	82	79	76
2–5	92	88	83	81
6–12	95	93	90	85
13–18	95	92	88	85
Перший тип НЗТ				
ГД	94	90	86	82
ПД	92	88	85	82
Тн	97	96	93	89

та ймовірна неприйнятна якість життя є важливими факторами при прийнятті рішення про відмову або припинення лікування у деяких з цих дітей [20–23]. Крім того, трансплантація часто нездійсненна через маленький розмір дитини порівняно з великою донорською ниркою і зазвичай рекомендується після 18 місяців або за умови наявності маси тіла не менше ніж 10 кг. Затримка росту, яка дуже поширена у цих дітей, ще більше відстрочує трансплантацію і, як наслідок, збільшує час діалізу, що, в свою чергу, збільшує ризик смертності в цій і без того уразливій групі населення [20, 24]. Однак відносно добрі клінічні результати були зареєстровані, і виживаність значно покращилась в цій групі. Міжнародне співробітництво нещодавно продемонструвало 5-річну виживаність 76 % і вірогідність пересадки 55 %, зробило висновки, що відносно добра виживаність може бути досягнута у новонароджених, незважаючи на високу поширеність (73 %) супутніх захворювань [25].

Стать

У жодному дослідженні не було конкретно вивчено можливий вплив статі на смертність в педіатричній популяції з ТСНН, але дівчата мають більш високий

ризик смертності, ніж хлопчики [2]. Результати нашого дослідження продемонстрували, що серед померлих на НЗТ 66,7 % становили дівчата, а 33,3 % — хлопчики. Загалом кількість осіб жіночої статі на НЗТ (ГД і ПД) становила 57,1 %, а чоловічої — 42,9 %. Серед пацієнтів з Тн 66,7 % пацієнтів жіночої статі і 33,3 % — чоловічої. Дані наведені в табл. 6.

У США дівчата старші від 5 років на діалізі мали підвищений ризик смертності на 27 % порівняно з хлопчиками, хоча цей ефект був менш вираженим у дітей молодшого віку [17]. У дівчат на 18 % вищий ризик серцево-судинних захворювань і на 37 % вищий ризик смертності від інфекцій порівняно з хлопчиками [26]. Потенціальне пояснення було запропоноване європейським дослідженням, що продемонструвало на 23 % знижену імовірність переважної трансплантації у дівчат порівняно з хлопчиками. Ця невідповідність пояснювалась в основному тим фактом, що дівчата мали тенденцію до швидкого прогресування при ТСНН, а також відмінностями у віці і поширеності первинних захворювань нирок. Інші потенціальні немедичні фактори, такі як ставлення пацієнта, батьків і лікаря до трансплантації, також можуть відігравати роль [27].

Таблиця 3. П'ятирічна загальна вірогідність виживаності при педіатричній НЗТ за країнами і періодом

Країна/територія	Період (роки)	Виживаність (%)
Австралія і Нова Зеландія	1963–2002	83
США	2004–2008	89
Канада	1992–2007	92
Європа ¹	2009–2011	94
Японія	2006–2011	92
Тайвань ²	1995–2004	88

Примітки: ¹ — вірогідність 4-річної виживаності; ² — тільки діалізні пацієнти.

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів за віком на старті НЗТ (ГД і ПД) за 2006–2018 рр.

Загальна к-ть	0–4 роки		5–9 років		10–14 років		15–17 років	
	Абс. к-сть (n)	Від. к-сть (%)	Абс. к-сть (n)	Від. к-сть (%)	Абс. к-сть (n)	Від. к-сть (%)	Абс. к-сть (n)	Від. к-сть (%)
35	3	8,6	4	11,4	15	42,9	13	37,1

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів за віком на старті НЗТ (Тн) за 2006–2018 рр.

Загальна к-ть	0–4 роки		5–9 років		10–14 років		15–17 років	
	Абс. к-сть (n)	Від. к-сть (%)	Абс. к-сть (n)	Від. к-сть (%)	Абс. к-сть (n)	Від. к-сть (%)	Абс. к-сть (n)	Від. к-сть (%)
12	3	25	2	16,7	3	25	4	33,3

Таблиця 6. Розподіл пацієнтів на НЗТ за статтю

Модальність НЗТ	Стать			
	Чоловіча		Жіноча	
	Абс. к-сть (n)	Відносна к-сть (%)	Абс. к-сть (n)	Відносна к-сть (%)
ГД і ПД	15	42,9	20	57,1
Тн	4	33,3	8	66,7

Первинне ниркове захворювання

Вроджені вади розвитку нирок і сечової системи (ВВРНС), які в англomовній літературі інтерпретуються як САКУТ-синдром, і гломерулонефрит формують найбільш поширену етіологію ниркових захворювань у дітей, складаючи, за даними Chesnaye зі співавт. (2014) і даними звіту USRDS 2015 року (United States Renal data System), щонайменше половину всіх педіатричних хворих з ТСНН [3, 28].

Серед 35 пацієнтів на НЗТ (ГД і ПД) в КМДНЦ: 20 з ВВРНС (57,1 %); 5 з хронічним гломерулонефритом (ХГН) змішаної форми (14,3 %); 4 з кістозними захворюваннями нирок (11,4 %) — 2 з полікістозною хворобою нирок (ПХН), 2 — з нефронофтизом Фанконі; 2 — з синдромом Деніса — Драша; 2 — з хронічним тубулоінтерстиціальним нефритом (ХТІН) (1 — наслідок гострого ураження нирок (ГУН), 1 — ускладнення ювенільного ревматоїдного артриту); зі спадковою нефропатією (синдром Альпорта) — 1; 1 — з синдромом Лоуренса — Муна — Барде — Бідля. Дані наведені в табл. 7. У пацієнтів з Тн первинні ниркові захворювання представлені: ВВРНС — 6 пацієнтів, ХГН змішаної форми — 2 пацієнти, кістозні захворювання нирок — 2 пацієнти, синдром Деніса — Драша — 2 пацієнти.

Пацієнти з САКУТ мають кращу ймовірність виживання серед усіх первинних груп ниркових захворювань, хоча виживаність варіює залежно від етіології [17, 19, 29]. У малюків і новонароджених з гіпо/дисплазією нирок, вродженим нефротичним синдромом, ПХН та іншими/невідомими причинами ризик смертності, за даними W.A. Carey і співавт., був у 2–4 рази вищий, ніж у дітей з обструктивною уропатією [30]. Погана виживаність пацієнтів була також описана у пацієнтів із вторинним гломерулонефритом, васкулітом, системним червоним вовчаком і первинною гіпероксалурією [29, 31, 32]. Се-

ред померлих 6 пацієнтів на НЗТ в КМДНЦ тільки 2 із 6 мали ВВРНС, решта — ХТІН (1), синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бідля (1), ХГН змішаної форми (2).

Коморбідність

Екстрауренальна коморбідність часто зустрічається у дітей з ТСНН. Отримані результати продемонстрували, що серед усіх дітей на НЗТ (n = 40) 10 % мали множинні вроджені вади розвитку (головного мозку, серця, легенів), синдромний діагноз реєструвався у 7,5 % пацієнтів (синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бідля — в 1 дитини, синдром Деніса — Драша — у 2). Затримка психомоторного розвитку реєструвалась у 12,5 % пацієнтів. Серед 6 померлих дітей, які отримували НЗТ, 2 з множинними вродженими вадами розвитку і, відповідно, з затримкою психомоторного розвитку і розладами когнітивних функцій. У той же час Британський нирковий реєстр (UK Renal Registry) повідомив, що на початку НЗТ (2009–2013 рр.) у 19,3 % педіатричних пацієнтів відмічалось як мінімум одна, а у 9,5 % — дві або понад супутніх патологій. Синдромний діагноз (8 %), затримка розвитку (7 %) і вроджені вади (7 %) найчастіше зустрічались [45]. Численні дослідження демонструють, що супутня патологія є важливим предиктором смертності [17, 33], особливо у пацієнтів з когнітивними (5-річна ймовірність виживання 63 %), серцевими (73 %) і легеневиими (50 %) відхиленнями [34]. В одноцентровому дослідженні, проведеному в Великій Британії, 76 % померлих пацієнтів на діалізі мали коморбідну патологію, що призвело до збільшення смертності в 7,5 рази порівняно з пацієнтами без супутніх захворювань [35]. Декілька досліджень демонструють, що у наймолодших пацієнтів з коморбідними станами підвищений ризик смертності, особливо з легеневою гіпоплазією [36–38].

Таблиця 7. Розподіл за первинними нирковими захворюваннями на старті НЗТ

Первинне ниркове захворювання	ГД і ПД		Тн	
	Абс. к-сть (n)	Від. к-сть (%)	Абс. к-сть (n)	Від. к-сть (%)
САКУТ-синдром	20	57,1	6	50
Гломерулонефрит	5	14,3	2	16,7
Кістозні захворювання нирок	4	11,4	2	16,7
Спадкова нефропатія	1	2,9	–	–
Метаболічні і тубулоінтерстиціальні розлади	–	–	–	–
Токсична/ішемічна ниркова недостатність	–	–	–	–
ГУС	–	–	–	–
Судинні	–	–	–	–
Інші				
Синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бідля	1	2,9		
ХТІН	2	5,7		
Синдром Деніса — Драша	2	5,7	2	16,7
Невідомі	–	–	–	–
Усього	35	100	12	100

Антропометрія

Діти з недостатньою масою тіла або ожирінням на початку ТСНН мають підвищений ризик смертності. У США ця U-подібна асоціація спостерігалась як у пацієнтів, які отримували діаліз, так і у пацієнтів з трансплантацією, при цьому ризик смертності збільшувався на 26 % при кожному збільшенні або зменшенні на 2 стандартних відхилення (SD) порівняно з еталонним показником стандартного відхилення індексу маси тіла 0,5 [39].

Особливості антропометричних даних, отриманих у пацієнтів на НЗТ у КМДНЦ, виглядали наступним чином: ожиріння зареєстроване тільки у 3 пацієнтів (8,6 %), які отримували ГД і ПД, а дефіцит маси тіла — у 7 пацієнтів (20 %). Жоден пацієнт з Тн не мав надлишкової ваги, 2 — з дефіцитом маси тіла (16,7 %).

Низький рівень сироваткового альбуміну (< 3,5 г/дл) — маркера білково-енергетичної недостатності або запалення — також пов'язаний з підвищеним ризиком смерті на 90 %. У дітей з ожирінням (збільшення на 17 %), як і у дітей з недостатньою вагою (збільшення на 26 %), підвищений ризик смертності [40]. Відставання в рості в дитячій групі НЗТ може відображати тяжкість захворювання і пов'язане з підвищенням смертності [41]. У США кожне зниження росту SDS збільшувало ризик смертності на 14 %. Цей ефект особливо наочний у дітей молодших за 14 років, але був схожим за всіма методами лікування [39].

Аналіз отриманих даних показав, що 48,6 % дітей, які отримували ГД і ПД, відставали у зрості, 51,4 % мали артеріальну гіпертензію. Перед проведенням Тн відставання у зрості і АГ реєструвались у 33,0 % пацієнтів. Дані наведені в табл. 8.

Серед 6 померлих дітей всі 6 мали АГ і 2 — відставання у зрості.

Звіт Північноамериканських педіатричних досліджень нирок і сумісних досліджень (NAPRTCS) також продемонстрував, що ризик смертності був вдвічі вищим у дітей з SDS росту < 2,5 порівняно з таким нормального росту. Як низький (< 3-го перцентіля), так і високий (> 3-го перцентіля) ріст на початку НЗТ був пов'язаний з підвищеним ризиком смерті, хоча висо-

кий ріст спостерігався тільки у невеликої групи білих дітей із підвищеним індексом маси тіла (> 95-го перцентіля) [42].

Залишкова ниркова функція

У дорослих пацієнтів на ГД зниження залишкової функції нирок пов'язане зі збільшенням ризику смертності [43, 44]. Дані відсутні в педіатричній популяції. Два одноцентрових дослідження в США показали, що діти з олігоанурією мали більш високий ризик смертності порівняно з дітьми з залишковою функцією нирок [38, 45], а інші продемонстрували позитивний вплив залишкової функції нирок на зріст і харчування [46–48]. За даними, отриманими в процесі спостереження за дітьми з ХХН 5-ї ст., двоє з шести померлих дітей зберігали мінімальну залишкову ниркову функцію.

ШКФ на старті НЗТ також є предметом обговорення як фактор впливу на виживаність пацієнтів на НЗТ. Дослідження, проведене в США, показало, що діти з більш високою ШКФ на старті діалізу мали знижений ризик госпіталізації з приводу АГ і набряку легенів [49]. В іншому дослідженні не визначено відмінностей у виживаності між пізнім і раннім початком. Навпаки, відтермінування діалізу на 6 місяців інтерпретувалось як сприятливе як для пацієнтів, так і для витрат на медичне забезпечення [50]. ШКФ на старті досліджуваних пацієнтів наведено у табл. 9. Тільки 5 пацієнтів, яким була проведена додіалізна Тн на старті НЗТ, мали ШКФ > 15 мл/хв/1,73 м². Зі ШКФ в діапазоні 8–15 мл/хв/1,73 м² розпочала лікування НЗТ переважна більшість пацієнтів (55 %); 32,5 % хворих на початку НЗТ мали ШКФ < 8 мл/хв/1,73 м².

Причини смерті пацієнтів на НЗТ, згідно зі списком кодування ERA-EDTA за період з 2006 по 2018 р., наведені в табл. 10. У структурі причин смерті дітей на НЗТ в КМДНЦ домінували серцева недостатність (33,3 %) і інфекція (33,3 %). Серцево-судинні захворювання та інфекції — основні причини смертності серед дітей на НЗТ, що становить відповідно 30 і 20 %, хоча показники сильно різняться залежно від країни, віку, раси, методу лікування [3, 51–53]. В Європі інфекції були основною

Таблиця 8. Артеріальна гіпертензія і зріст дітей на НЗТ

Показник	Діаліз	Трансплантація
Процент пацієнтів з АГ	51,4	33,3
Середнє значення z-score систолічного АТ	1,36 (1,24–1,47)	0,83 (0,79–0,86)
Середнє значення z-score діастолічного АТ	1,17 (1,12–1,23)	0,66 (0,62–0,71)
Процент пацієнтів зі зростом z-score ≤ 2	48,6	33,3
Середнє значення z-score зросту ¹	–1,84 (–1,90; –1,78)	–1,69 (–1,75; –1,63)

Примітка: ¹ — z-показник зросту розраховувався на підставі національних еталонних карт і з 2012 року — розроблених еталонних карт для Північної і Південної Європи (Bonthuis et al. // PLoS ONE. — 7(8). — P. e42506. doi: 10.1371 / journal.pone.0042506).

Таблиця 9. ШКФ на старті НЗТ

ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	Абс. к-сть (n)	Відносна к-сть (%)
< 8	13	32,5
8–15	22	55
> 15	5	12,5
Усього	40	100

Таблиця 10. Причини смерті згідно зі списком кодування ERA-EDTA за період з 2006 по 2018 р.

Причина смерті	Абс. к-сть (n)	Відносна к-сть (%)
Міокардіальна ішемія й інфаркт	–	–
Серцева недостатність	2	33,3
Зупинка серця/раптова смерть з іншої причини	1	16,7
Порушення мозкового кровообігу (інсульт)	1	16,7
Інфекція	3	33,3
Суїцид/відмова або припинення лікування	–	–
Відміна лікування	–	–
Онкологічні захворювання	–	–
Інша встановлена причина смерті	–	–
Причина смерті невідома/не встановлена	–	–
Усього	6	100

причиною смертності серед пацієнтів на ПД, у той час як серцево-судинні причини переважали у пацієнтів, які отримували ГД [3]. У США в 4,5 раза підвищений ризик смертності від серцево-судинних захворювань на діалізі порівняно з пацієнтами, які перенесли трансплантацію [51].

Висновки

Останніми десятиріччями виживаність пацієнтів значно зросла як в діалітичних, так і в трансплантаційних популяціях, і хоча наймолодші пацієнти несуть найбільший ризик смертності, вони також демонструють поліпшення виживаності з плином часу. Виживаність пацієнтів є багатофакторною, значною мірою залежить від доступу до лікування, витрат на охорону здоров'я в країні, етіології захворювання, віку, статі, антропометричних показників, можливості трансплантації і наявності супутніх захворювань. П'ятирічна виживаність пацієнтів на НЗТ в Київському міському дитячому нефрологічному центрі за 2006–2018 рр. становила 93,1 %, 10-річна виживаність — 83,3 %.

Оскільки економічний добробут є ключовим фактором, що визначає здоров'я і доступ до медичних послуг, в країнах з низьким і середнім рівнем доходу забезпечення хронічної НЗТ пов'язане з труднощами. Складність і вартість, пов'язані з нирковою допомогою, дефіцит фінансових і людських ресурсів, різні пріоритети в галузі охорони здоров'я і неадекватна інфраструктура охорони здоров'я мають очевидні наслідки для доступу до НЗТ і ймовірності виживання па-

цієнтів в цих країнах [54, 55]. У 2010 році щонайменше половина з 4,9 млн людей, які потребували проведення НЗТ у всьому світі, померли передчасно за відсутності доступу до лікування [56]. Оскільки тільки частина дітей, які потребують проведення НЗТ у всьому світі, дійсно отримує лікування і універсальне забезпечення дорогої НЗТ у короткостроковій перспективі нереальне, найбільший приріст у виживаності, ймовірно, буде досягнуто шляхом затримки прогресування ХХН і запобігання ТСНН.

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

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

Список літератури

1. Harambat J. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K.J. van Stralen, J.J. Kim, E.J. Tizard // *Pediatr. Nephrol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 363-373. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1.
2. Chavers B.M. One-year mortality rates in US children with end-stage renal disease / B.M. Chavers, J.T. Molony, C.A. Solid [et al.] // *Am. J. Nephrol.* — 2015. — Vol. 41. — P. 121-128. doi: 10.1159/000380828.
3. Chesnaye N. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: A report of the ESPN/ERA-EDTA registry /

- N. Chesnaye, M. Bonthuis, F. Schaefer [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2014. — Vol. 29. — P. 2403-2410. doi: 10.1007/s00467-014-2884-6.
4. ESPN/ERA-EDTA Registry. 2006 // ESPN Registry <http://www.espn.org>.
5. ESPN/ERA-EDTA Registry. 2008 // ESPN Registry <http://www.espn.org>.
6. ESPN/ERA-EDTA Registry. 2016 // ESPN Registry <http://www.espn.org>.
7. McDonald S.P. Long-term survival of children with end-stage renal disease / S.P. McDonald, J.C. Craig // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 2654-2662. doi: 10.1056/NEJMoa031643.
8. Amaral S. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease / S. Amaral, B.A. Sayed, N. Kutner, R.E. Patzer // *Kidney Int.* — 2016. — Vol. 90. — P. 1100-1108. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.028.
9. Korevaar J.C. NECOSAD Study Group Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: A randomized controlled trial / J.C. Korevaar, G.W. Feith, F.W. Dekker [et al.] // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64. — P. 2222-2228. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00321.x.
10. Chesnaye N.C. Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis / N.C. Chesnaye, F. Schaefer, J.W. Groothoff [et al.] // *Kidney Int.* — 2016. — Vol. 89. — P. 1355-1362. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.016.
11. Vidal E. ESPN/ERA-EDTA Registry Infants requiring maintenance dialysis: outcomes of hemodialysis and peritoneal dialysis / E. Vidal, K.J. van Stralen, N.C. Chesnaye [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2017. — Vol. 69(5). — P. 617-625. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.024.
12. Chang H.J. Outcomes of chronic dialysis in Korean children with respect to survival rates and causes of death / H.J. Chang, K.H. Han, M.H. Cho [et al.] // *Korean J. Pediatr.* — 2014. — Vol. 57. — P. 135-139. doi: 10.3345/kjp.2014.57.3.135.
13. Van de Luijngaarden M.W.M. Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe / M.W.M. van de Luijngaarden, M. Noordzij, V.S. Stel [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — Vol. 26. — P. 2940-2947. doi: 10.1093/ndt/gfq845.
14. Lukowsky L.R. Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: A marginal structural model analysis / L.R. Lukowsky, R. Mehrotra, L. Kheifets [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 8. — P. 619-628. doi: 10.2215/CJN.04810512.
15. Stokes J.B. Peritoneal dialysis is not a superior therapy to hemodialysis: A comparison / J.B. Stokes // *Blood Purif.* — 2012. — Vol. 33. — P. 160-164. doi: 10.1159/000334159.
16. Noordzij M. Patient survival on dialysis in Korea: A different story? / M. Noordzij, K.J. Jager // *Kidney Int.* — 2014. — Vol. 86. — P. 877-880. doi: 10.1038/ki.2014.194.
17. Mitsnefes M.M. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990–2010 / M.M. Mitsnefes, B.L. Laskin, M. Dahhou [et al.] // *JAMA* — 2013. — Vol. 309. — P. 1921-1929. doi: 10.1001/jama.2013.4208.
18. NAPRTCS (2011) NAPRTCS 2011 annual report. Available at www.naprtcs.org.
19. Alexander R.T. Survival and transplantation outcomes of children less than 2 years of age with end-stage renal disease / R.T. Alexander, B.J. Foster, M.A. Tonelli [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 1975-1983. doi: 10.1007/s00467-012-2195-8.
20. Mekahli D. Long-term outcome of infants with severe chronic kidney disease / D. Mekahli, V. Shaw, S.E. Ledermann, L. Rees // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 5. — P. 10-17. doi: 10.2215/CJN.05600809.
21. Kari J.A. Outcome and growth of infants with severe chronic renal failure / J.A. Kari, C. Gonzalez, S.E. Ledermann [et al.] // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 57. — P. 1681-1687. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00013.x.
22. Shooter M. The ethics of withholding and withdrawing dialysis therapy in infants / M. Shooter, A. Watson // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 347-351. doi: 10.1007/s004670050773.
23. Zurowska A.M. Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5) / A.M. Zurowska, M. Fischbach, A.R. Watson [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2013. — Vol. 28. — P. 1739-1748. doi: 10.1007/s00467-012-2300-z.
24. Pollack S. Long-term hemodialysis therapy in neonates and infants with end-stage renal disease: A 16-year experience and outcome / S. Pollack, I. Eisenstein, M. Tarabeih [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2015. — Vol. 31. — P. 305-313. doi: 10.1007/s00467-015-3214-3.
25. Van Stralen K.J. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period / K.J. van Stralen, D. Borzych-Dużalka, H. Hataya [et al.] // *Kidney Int.* — 2014. — Vol. 86. — P. 168-174. doi: 10.1038/ki.2013.561.
26. Foster B.J. Change in mortality risk over time in young kidney transplant recipients / B.J. Foster, M. Dahhou, X. Zhang [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2011. — Vol. 11. — P. 2432-2442. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03691.x.
27. Hogan J. Gender disparities in access to pediatric renal transplantation in Europe: Data from the ESPN/ERA-EDTA registry / J. Hogan, C. Couchoud, M. Bonthuis [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2016. — Vol. 16. — P. 2097-2105. doi: 10.1111/ajt.13723.
28. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2015) United States Renal Data System. 2015USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Available at <https://www.usrds.org/>.
29. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2008) U.S. Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Available at <https://www.usrds.org/>.
30. Carey W.A. Outcome of patients initiating chronic peritoneal dialysis during the first year of life / W.A. Carey, K.L. Martz, B.A. Warady // *Pediatrics.* — 2015. — Vol. 136. — P. 615-622. doi: 10.1542/peds.2015-0980.
31. Sule S. Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus / S. Sule, B. Fivush, A. Neu, S. Furth // *Pediatr. Nephrol.* — 2011. — Vol. 26. — P. 93-98. doi: 10.1007/s00467-010-1640-9.
32. Harambat J. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy / J. Harambat, K.J. van Stralen, L. Espinosa [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 458-465. doi: 10.2215/CJN.07430711.
33. Tsai H. Outcome and risk factors for mortality in pediatric peritoneal dialysis / H. Tsai, L. Yang, T. Chin [et al.] // *Perit. Dial. Int.* — 2010. — Vol. 30. — P. 233-239. doi: 10.3747/pdi.2008.00278.
34. Neu A.M. Comorbidities in chronic pediatric peritoneal dialysis patients: A report of the international pediatric peritoneal dialysis network / A.M. Neu, A. Sander, D. Borzych-Dużalka [et al.] //

Perit. Dial. Int. — 2012. — Vol. 32. — P. 410-418. doi: 10.3747/pdi.2012.00124.

35. Shroff R. Long-term outcome of chronic dialysis in children / R. Shroff, L. Rees, R. Trompeter [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 257-264. doi: 10.1007/s00467-005-2067-6.

36. Wood E.G. Risk factors for mortality in infants and young children on dialysis / E.G. Wood, M. Hand, D.M. Briscoe [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2001. — Vol. 37. — P. 573-579. doi: 10.1053/ajkd.2001.22083.

37. Ledermann S.E. Long-term outcome of peritoneal dialysis in infants / S.E. Ledermann, M.E. Scanes, O.N. Fernando [et al.] // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 136. — P. 24-29. doi: 10.1016/S0022-3476(00)90044-1.

38. Hijazi R. Twenty-five years of infant dialysis: A single center experience / R. Hijazi, C.L. Abitbol, J. Chandar [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 155. — P. 111-117. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.007.

39. Wong C.S. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease / C.S. Wong, D.S. Gipson, D.L. Gillen [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — Vol. 36. — P. 811-819. doi: 10.1053/ajkd.2000.17674.

40. Ku E. Association of Body Mass Index with patient-centered outcomes in children with ESRD / E. Ku, D. Glidden, C.Y. Hsu [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2016. — Vol. 27. — P. 551-558. doi: 10.1681/ASN.2015010008.

41. Furth S.L. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease / S.L. Furth, W. Hwang, C. Yang [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2002. — Vol. 17. — P. 450-455. doi: 10.1007/s00467-002-0838-x.

42. Ku E. Height at first RRT and mortality in children / E. Ku, R.N. Fine, C. Hsu [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2016. — Vol. 11. — P. 832-839. doi: 10.2215/CJN.08250815.

43. Bargman J.M. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: A reanalysis of the CANUSA study / J.M. Bargman, K.E. Thorpe, D.N. Churchill // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 2158-2162.

44. Liao C.-T. Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis / C.-T. Liao, Y.-M. Chen, C.-C. Shiao [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24. — P. 2909-2914. doi: 10.1093/ndt/gfp056.

45. Pruthi R. UK renal registry 15th annual report: Chapter 4 demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2011 / R. Pruthi, C. O'Brien, A. Casula [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* — 2013. — Vol. 123(Suppl.). — P. 81-92.

46. Guzzo I. Residual renal function and nutrition in young patients on chronic hemodialysis / I. Guzzo, E. Mancini, Wafo S. Kengne [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1391-1397. doi: 10.1007/s00467-009-1144-7.

47. Chadha V. Is growth a valid outcome measure of dialysis clearance in children undergoing peritoneal dialysis? / V. Chadha, D.L. Blowey, B.A. Warady // *Perit. Dial. Int.* — 2001. — Vol. 21 (Suppl. 3). — P. 179-S184.

48. Borzych D. International Pediatric PD Network (IPPN) The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis / D. Borzych, L. Rees, I.S. Ha [et al.] // *Kidney Int.* — 2010. — Vol. 78. — P. 1295-1304. doi: 10.1038/ki.2010.316.

49. Atkinson M.A. Predictors and consequences of higher estimated glomerular filtration rate at dialysis initiation / M.A. Atkinson, P.C. Oberai, A.M. Neu [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 1153-1161. doi: 10.1007/s00467-010-1459-4.

50. Cooper B.A. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis / B.A. Cooper, P. Branley, L. Bulfone [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 609-619. doi: 10.1056/NEJMoa1000552.

51. Parekh R.S. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease / R.S. Parekh, C.E. Carroll, R.A. Wolfe, F.K. Port // *J. Pediatr.* — 2002. — Vol. 141. — P. 191-197. doi: 10.1067/mpd.2002.125910.

52. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2011) U.S. Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Available at <https://www.usrds.org/>.

53. Groothoff J.W. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: A Dutch cohort study / J.W. Groothoff, M.P. Gruppen, M. Offringa [et al.] // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61. — P. 621-629. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00156.x.

54. Luyckx V.A. Equity and economics of kidney disease in sub-Saharan Africa / V.A. Luyckx, S. Naicker, M. McKee // *Lancet.* — 2013. — Vol. 382. — P. 103-104. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60817-X.

55. Sinha A. Maintenance dialysis in developing countries / A. Sinha, A. Bagga // *Pediatr. Nephrol.* — 2014. — P. 211-219.

56. Liyanage T. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review / T. Liyanage, T. Ninomiya, V. Jha [et al.] // *Lancet.* — 2015. — Vol. 385. — P. 1975-1982. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9.

Отримано 12.03.2019 ■

Кушниренко С.В.

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

Модальность почечно-заместительной терапии и выживаемость в популяции детей с терминальной стадией почечной недостаточности

Резюме. Актуальность. Выживаемость в популяции детей с терминальной стадией почечной недостаточности многофакторная и зависит от разных характеристик пациента и лечения, а также от степени экономического благополучия страны, в которой проходит лечение. Хотя другие связанные с пациентом аспекты, такие как рост, психосоциальное развитие и качество жизни, имеют большое значение, продление выживаемости пациента, возможно, является наиболее важной клинической задачей. **Цель исследования:** проана-

лизировать модальность почечно-заместительной терапии и выживаемость в популяции детей с терминальной стадией почечной недостаточности, основываясь на базе данных детей г. Киева, находящихся на почечно-заместительной терапии за период с 2006 по 2018 г., на примере Киевского городского детского нефрологического центра. **Материалы и методы.** У 40 детей с хронической болезнью почек 5-й ст. на почечно-заместительной терапии анализировались модальность методов почечно-заместительной терапии, пер-

вичные почечные заболевания, гендерные и возрастные особенности, антропометрические данные, скорость клубочковой фильтрации на старте почечно-заместительной терапии, наличие остаточной функции почек, коморбидность и их влияние на выживаемость пациентов. **Результаты.** У 40 пациентов, начавших почечно-заместительную терапию за период с 2006 по 2018 г. в Киевском городском детском нефрологическом центре, модальность на старте представлена у 80 % гемодиализом, у 12,5 % — додиализной трансплантацией почки, у 7,5 % — перитонеальным диализом. Время пребывания на почечно-заместительной терапии составило от 28 до 199 месяцев. Превалирующее количество пациентов начало лечение гемодиализом в возрастной категории 10–14 лет (42,9 %). Проведение трансплантации почки у детей преимущественно происходило в возрастном диапазоне 15–17 лет (33,3 %). В общей сложности количество лиц женского пола на почечно-заместительной терапии (гемодиализ и перитонеальный диализ) составило 57,1 %, а мужского — 42,9 %. Среди пациентов с трансплантированной почкой 66,7 % пациентов женского пола и 33,3 % — мужского. У доминирующего количества пациентов (> 50 %) первичные почечные заболевания представлены врожденными анома-

лиями развития почек и мочевой системы; 10 % детей на почечно-заместительной терапии имели множественные врожденные пороки развития (головного мозга, сердца, легких), синдромный диагноз регистрировался у 7,5 % пациентов. Задержка психомоторного развития отмечена у 12,5 % пациентов. Анализ полученных результатов продемонстрировал, что 48,6 % детей на гемодиализе и перитонеальном диализе отставали в росте, 51,4 % имели артериальную гипертензию. Со скоростью клубочковой фильтрации в диапазоне 8–15 мл/мин/1,73 м² начали лечение почечно-заместительной терапией 55 % пациентов. **Выводы.** Выживаемость пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности многофакторная, в значительной степени зависит от доступа к лечению, затрат на здравоохранение в стране, этиологии заболевания, возраста, пола, антропометрических показателей, возможности трансплантации и наличия сопутствующих заболеваний. Пятилетняя выживаемость пациентов на почечно-заместительной терапии за 2006–2018 гг. в Киевском городском детском нефрологическом центре составила 93,1 %, 10-летняя выживаемость — 83,3 %.

Ключевые слова: почечно-заместительная терапия; дети; выживаемость

S.V. Kushnirenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Modality of renal replacement therapy and survival in the population of children with end-stage renal disease

Abstract. Background. Survival in the population of children with end-stage renal disease is multifactorial and depends on the different characteristics of the patient and treatment, as well as on the degree of economic well-being of the country in which the treatment is taking place. While other patient-related aspects, such as growth, psychosocial development and quality of life, are important, extending patient survival is perhaps the most important clinical task. The aim of the study was to analyze the modality of renal replacement therapy and survival in the population of children with end-stage renal disease, based on a database of children in Kyiv who received renal replacement therapy from 2006 to 2018, using the example of the Kyiv Municipal Children's Nephrology Centre. **Materials and methods.** In 40 children with chronic kidney disease stage 5 who received renal replacement therapy, modality of renal replacement therapy methods, primary renal diseases, gender and age characteristics, anthropometric data, glomerular filtration rate at the beginning of renal replacement therapy, residual kidney function, comorbidity and their effect on patients' survival were analyzed. **Results.** Among 40 patients who started renal replacement therapy from 2006 to 2018 in Kyiv Municipal Children's Nephrology Centre, the modality at baseline is represented by hemodialysis in 80 %, by preemptive kidney transplantation — in 12.5 %, by peritoneal dialysis — in 7.5 % of cases. The duration of renal replacement therapy ranged from 28 to 199 months. The majority

of patients began treatment with hemodialysis at the age of 10–14 years (42.9 %). Kidney transplantation in children mainly occurred in 15–17 years (33.3 %). In total, the number of female patients on renal replacement therapy (hemodialysis and peritoneal dialysis) was 57.1 %, and that of men — 42.9 %. Among the patients with a transplanted kidney, 66.7 % are females and 33.3 % are males. In the majority of patients (> 50 %), primary renal diseases are represented by congenital anomalies of the kidney and the urinary tract; 10 % of children on renal replacement therapy had multiple congenital malformations (of the brain, heart, lungs), the syndromic diagnosis was recorded in 7.5 % of patients. Delayed psychomotor development was noted in 12.5 % of patients. Analysis of the obtained results showed that 48.6 % of children on hemodialysis and peritoneal dialysis were stunted, 51.4 % had arterial hypertension. With a glomerular filtration rate in the range of 8–15 ml/min/1.73 m², 55 % of patients started treatment with renal replacement therapy. **Conclusions.** Survival of patients with end-stage renal disease is multifactorial, largely depends on access to treatment, health care costs in the country, etiology of the disease, age, sex, anthropometric parameters, the possibility of transplantation and the presence of concomitant diseases. Five-year survival rate of patients on renal replacement therapy for 2006–2018 in Kyiv Municipal Children's Nephrology Centre was 93.1 %, 10-year survival rate — 83.3 %.

Keywords: renal replacement therapy; children; survival

Іванов Д.Д.

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

Діуретики в сучасній нефрології

Резюме. У роботі розглянута проблема використання петльових діуретиків у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, що поєднується з кардіоваскулярними ризиками, а саме: серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією, набряковим синдромом, у тому числі на тлі цукрового діабету. Подані три терапевтичних інтервали торасеміду й ксипаміду, який можна додавати до торасеміду для посилення діуретичного ефекту. Наведено схеми їх призначення й дозування торасеміду. На конкретних клінічних прикладах визначені причини й клінічні ситуації затримки рідини при хворобах нирок, висвітлена роль затримки рідини у формуванні кардіоваскулярних ускладнень. Дана порівняльна характеристика ефективності різних доз торасеміду, що найчастіше використовуються в сучасній нефрології. Подана практика й особливості їх призначення в окремих нефрологічних ситуаціях, послідовність і комплексність у формуванні терапевтичного ефекту залежно від гідратації пацієнта, даних біоімпедансу й діагнозу. Проаналізовано терапевтичний підхід згідно із сучасними настановами із серцевої недостатності. Підкреслена необхідність добору дози торасеміду для досягнення адекватного діурезу. Звертається увага на можливість безперервного призначення торасеміду в пацієнтів, які мають високі значення натрійуретичного пептиду. В інших клінічних ситуаціях використання торасеміду потребує переривчастого призначення з причини формування резистентності до його застосування. Підкреслена необхідність підтримання нормонатріємії в пацієнтів, які тривало отримують діуретики. Вказані найчастіші побічні дії діуретиків, можливість їх уникнення й корекції. Наведено показники, що потребують контролю при призначенні діуретиків. У кінці статті подано практичні рекомендації для лікарів, що дозволяють обґрунтовано призначати петльові діуретики, зокрема торасемід. Акцентовано увагу на широкому діапазоні дозування торасеміду залежно від клінічної ситуації й розрахункової швидкості клубочкової фільтрації в пацієнта з хронічною хворобою нирок та супутніми клінічними станами. Рекомендоване переважне застосування торасеміду, ксипаміду, антагоністів альдостерону.

Ключові слова: діуретики; хронічна хвороба нирок; петльові діуретики; торасемід; ксипамід

Кардіоваскулярні ризики хронічної хвороби нирок реалізуються в підвищенні артеріального тиску, розвитку хронічної серцевої недостатності, що призводить до серцево-судинної смерті від інфарктів та інсультів [1].

Діуретики є основою терапії при серцевій недостатності з гіпергідратацією. Асоціація із серцевої недостатності при Європейській асоціації кардіологів у 2019 році видала документ, що визначив можливості діуретиків у сучасних умовах [2] (рис. 1).

Ці завдання вирішуються переважно за допомогою петльових діуретиків, що в нефрології комбінуються з

ксипамідом [3] (табл. 1). Зверніть увагу, який рівень діурезу пропонується як цільовий у вищенаведених рекомендаціях.

Для пацієнтів із цукровим діабетом, серцевою недостатністю (СН) і хронічною хворобою нирок (ХХН) також рекомендовані гліфлозини — інгібітори натрій-глюкозних котранспортерів (sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors) [4].

На сьогодні добре відомо, що торасемід має безперечні переваги над фуросемідом щодо зменшення кардіоваскулярної смертності [5, 6]. Клінічні переваги торасеміду фіксуються в усьому діапазоні клубочкової

фільтрації приблизно до 30 мл/хв. При більш низьких значеннях функції нирок кращий ефект може спостерігатися при застосуванні фуросеміду. Відзначимо також, що падіння швидкості клубочкової фільтрації також вимагає відміни блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і гліфлозинів з причини їх неефективності [3].

Практика використання діуретиків у нашій клініці подана на рис. 2 [3, 7].

Дуже важливим є визначення терапевтичних інтервалів торасеміду й ксипаміду.

Торасемід:

— 5–10 мг щоденно — вазодилатація;

— 20–40 (60) мг тричі на тиждень — набряки;

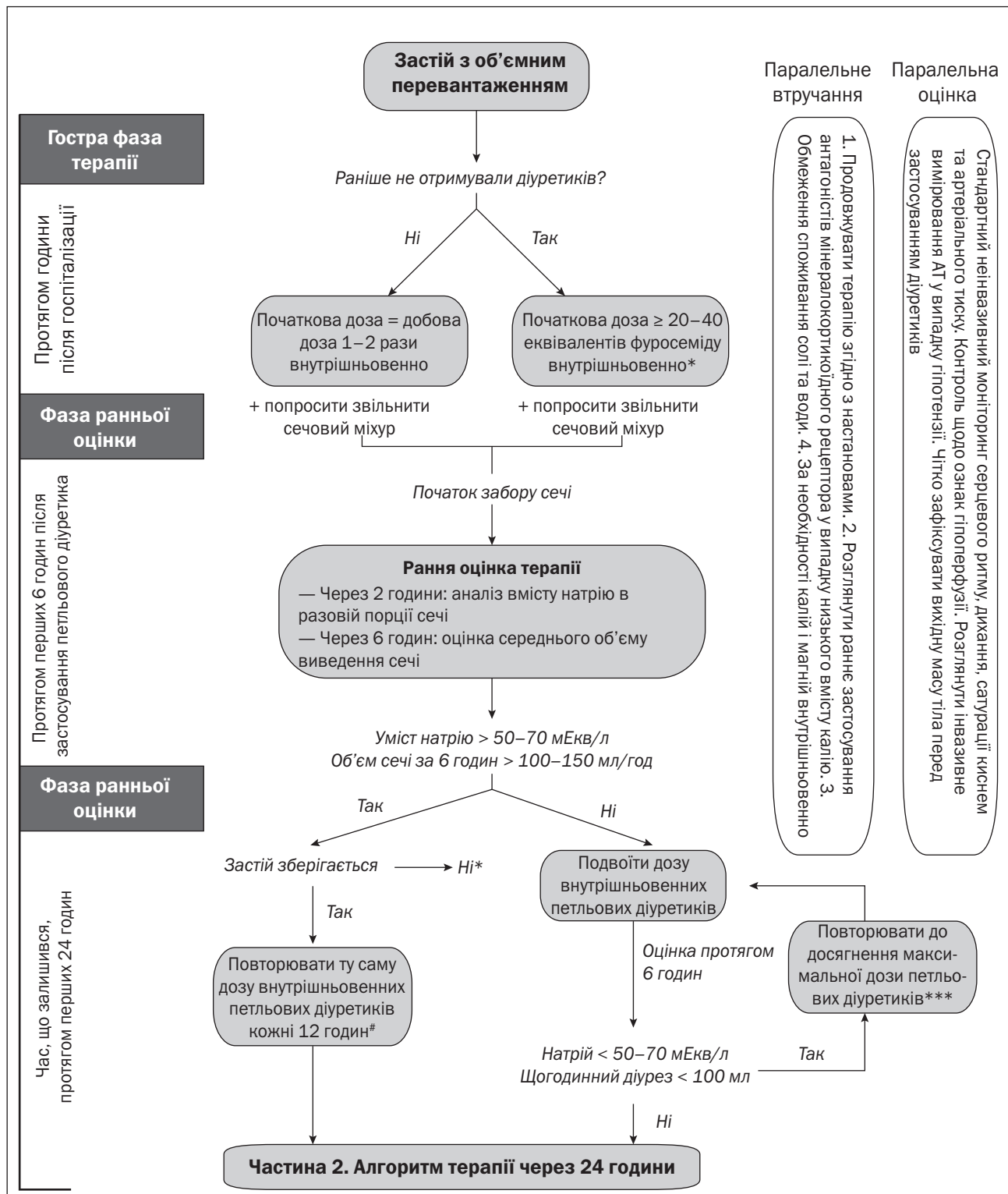


Рисунок 1

— 50–100 мг: 6 днів, один день перерви — набряки при діабетичній хворобі нирок;
 — 100–200 (300) мг: два дні прийому, два дні перерви — набряки нефротичного рівня.

Ксипамід:

— 10 мг — вазодилатація;
 — 20–40 мг — набряки;
 — 40–80 мг — ниркова недостатність, резистентні набряки.

Клінічний випадок 1

Чоловік, 52 років, індекс маси тіла (ІМТ) 31, після прийому понад 2 келехів пива з'являються скарги на головний біль. Обстеження: біохімічний аналіз крові й загальний аналіз сечі — норма. Ультразвукове дослідження (УЗД) серця: гіпертрофія лівого шлуночка. Електрокардіограма (ЕКГ): елевація й асиметрія зубця Т. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) — 62 мл/хв/1,73 м², мікроальбумінурія (МАУ) — 152 мг/л, співвідношення альбуміну/креатиніну сечі (САК) — 22. Амбулаторний артеріальний тиск (АТ) 148–156/82–86 мм рт.ст.

Діагноз: артеріальна гіпертензія (АГ) 1–2-го ступеня, ускладнена, ризик 2. Хронічна хвороба нирок 2-го ступеня, рШКФ (ЕРІ) — 62 мл/хв/1,73 м².

Мета: нормалізація АТ, зниження альбумінурії.

Лікування: торасемід 5–10 мг або лерканідипін 10 мг двічі + раміприл 5 мг.

Результат лікування через місяць: АТ 130–132/78–80 мм рт.ст., МАУ 76 мг/л, індекс атерогенності 3,7.

Проте зі зменшенням швидкості клубочкової фільтрації збільшується тенденція до затримки рідини, що потребує інтенсифікації діуретичної терапії.

Клінічний випадок 2

Чоловік, 52 років, ІМТ 31, після прийому понад 2 келехів пива з'являються скарги на головний біль. Обстеження: набряки на нижніх кінцівках, біохімічний аналіз крові й загальний аналіз сечі — норма, крім підвищеного рівня креатиніну, сечовини й індексу атерогенності — 5,2. УЗД серця: гіпертрофія лівого шлуночка, фракція викиду 45 %. ЕКГ: елевація й асиметрія зубця Т. рШКФ — 45 мл/хв/1,73 м², МАУ — 290 мг/л, САК — 32. Амбулаторний АТ 158–166/92–102 мм рт.ст. Імпеданс: 4 % маси у вигляді надмірної рідини.

Діагноз: АГ 2-го ступеня, ускладнена, ризик 4. Хронічна хвороба нирок 3а ступеня, рСКФ (ЕРІ) — 45 мл/хв/1,73 м², СН 2.

Мета: нормалізація АТ, зниження альбумінурії, ліквідація набряків.

Лікування: торасемід 20 мг, 6 днів — прийом, один день — перерва, лерканідипін — 10 мг двічі + БРА двічі + статин.

Результат лікування через місяць: АТ 130–138/87–92 мм рт.ст., МАУ 186 мг/л, індекс атерогенності 3,8, імпеданс: надлишок рідини 0,5 %.

Клінічний випадок 3

Чоловік, 52 років, ІМТ 36, цукровий діабет 2-го типу. Обстеження: виражені набряки на нижніх кінцівках, обличчі. УЗД серця: гіпертрофія лівого шлуночка, фракція викиду 42 %. ЕКГ: елевація й асиметрія зубця Т. рШКФ — 42 мл/хв/1,73 м², МАУ — 390 мг/л, САК — 39. Амбулаторний АТ 158–166/98–112 мм рт.ст. Імпеданс: 12 % маси у вигляді надмірної рідини.

Діагноз: АГ 2-го ступеня, ускладнена, ризик 4. Хронічна хвороба нирок 3а ступеня, рСКФ (ЕРІ) — 45 мл/хв/1,73 м², СН 2.

Мета: нормалізація АТ, зниження альбумінурії, ліквідація набряків, покращання прогнозу.

Наявність цукрового діабету з вираженими набряками вимагає призначення великих доз торасеміду в комбінації з ксипамідом.

Лікування: торасемід 100 мг на добу, два дні прийому, один день перерви, ксипамід 20 мг щодня 9 діб, один — перерва, лерканідипін 10 мг двічі + БРА + статин.

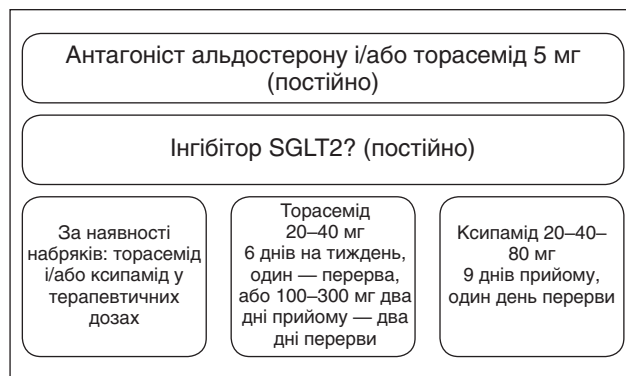


Рисунок 2. Тактика діуретичної терапії при ХХН

Таблиця 1. Дегідратаційна терапія в нефрології

	Петльові діуретики	Антагоністи мінералокортикоїдного рецептора
Локалізація дії	Висхідна петля Генле	
Початкова доза/звичайна постійна доза	Фуросемід: 20–40/40–240 мг Буметанід: 0,5–1,0/1–5 мг Торасемід: 5–10/10–20 мг	Спіронолактон: 25/25–50 мг Еплеренон: 25/25–50 мг Канреноат калію: 25–200 мг/мл для постійного застосування
Максимальна рекомендована загальна добова доза	Фуросемід: 400–600 мг Буметанід: 10–15 мг Торасемід: 200–300 мг	50–100 мг (доза до 400 мг застосовують у гепатології)

Результат лікування через 2 тижні: АТ 140–148/87–94, МАУ 286 мг/л, індекс атерогенності 3,8, імпеданс: надлишок рідини 3 %.

Той же пацієнт із натрійуретичним пептидом 320 потребує такого лікування: торасемід 100–200 мг на добу постійно, ксипамід 40 мг постійно, еплеренон 50 мг постійно, небіволл 2,5 мг двічі на добу, лерканідипін 10 мг двічі + БРА двічі + статин.

Високий натрійуретичний пептид обумовлює відсутність формування резистентності до петльових діуретиків, тривалий прийом яких дозволяє знизити ризики гіперкаліємії. Зверніть увагу на необхідність нормонатріємії, тому що жорстке обмеження харчової солі може сприяти зниженню реакції на петльові діуретики. Прийом антигіпертензивних препаратів — по одному кожні 4 години, а не всі разом уранці й увечері.

Контроль показників: натрій, калій, креатинін, сечовина крові.

Контроль гіпергідратації: щоранкова маса тіла (бажано з імпедансом).

Практичні поради

Діуретична терапія петльовим діуретиком є основою лікування застійних явищ із перевантаженням рідиною при СН і ХХН.

Наявні три терапевтичних інтервали торасеміду:

1. Торасемід 5–10 мг щоденно.
2. Торасемід 20–40 (60) мг тричі на тиждень або торасемід 50–100 мг (при діабеті) 6 діб, один день перерви.
3. Торасемід 100–200 (300) мг, два дні прийому, два дні перерви.

Торасемід комбінується з ксипамідом і спіронолактоном/еплереноном.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Іванов Д.Д., Гоженко А.І., Савицька Л.М. Ренопротекція і її взаємозв'язок з рШКФ і функціональним нирковим резервом // *Нирки*. — 2018. — Т. 7, № 4. — С. 238–244.
2. Mullens W., Damman K., Harjola V.P., Mebazaa A., Brunner-La Rocca H.P. et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *European Journal of Heart Failure*. — 2019. doi:10.1002/ehf.1369
3. Ivanov D.D., Rostaing L. Diuretics and advanced features of nephroprotection // *Нирки*. — 2019. — Vol. 8, № 1. — P. 9–13. doi:10.22141/2307-1257.8.1.2019.157790
4. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. Consensus report by the ADA and EASD // *Diabetes Care*. — 2018 Sep. doi: 180033. doi.org/10.2337/dci.18-0033.
5. Cosin J., Diez J.; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // *Eur. J. Heart Fail.* — 2002. — Vol. 4. — P. 507–13.
6. The TORAFIC Investigators Group. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study // *Clinical Therapeutics*. — 2011. — Vol. 33, Issue 9. — P. 1204–1213.
7. Ivanov D.D. RAS antagonists correct hyperfiltration in DKD stage 1 // *NDT*. — 2018. — Vol. 33(5). — P. 515.

Отримано 26.04.2019 ■

Іванов Д.Д.

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

Диуретики в современной нефрологии

Резюме. В работе рассмотрена проблема использования петлевых диуретиков у пациентов с хронической болезнью почек, которая сочетается с сердечно-сосудистыми рисками, а именно: сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, отечным синдромом, в том числе на фоне сахарного диабета. Представлены три терапевтических интервала торасемида и ксипамида, который можно добавлять к торасемиду для усиления диуретического эффекта. Приведены схемы их назначения и дозировки торасемида. На конкретных клинических примерах определены причины и клинические ситуации задержки жидкости при болезнях почек, освещена роль задержки жидкости в формировании сердечно-сосудистых осложнений. Дана сравнительная характеристика эффективности различных доз торасемида, которые чаще всего используются в современной нефрологии. Рассмотрены практика и особенности их назначения в отдельных нефрологических ситуациях, последовательность и комплексность в формировании терапевтического эффекта в зависимости от гидратации пациента, данных биоимпеданса и диагноза. Проанализирован терапевтический подход согласно современным руководствам по сердечной недостаточности. Подчеркнута необходимость подбора дозы торасемида для

достижения адекватного диуреза. Обращается внимание на возможность непрерывного назначения торасемида у пациентов, имеющих высокие значения натрийуретического пептида. В других клинических ситуациях использования торасемида требовалось прерывистое его назначение по причине формирования резистентности к его применению. Подчеркнута необходимость поддержания нормонатриемии у пациентов, длительно получающих диуретики. Указаны частые побочные действия диуретиков, возможность их избегания и коррекции. Представлены показатели, которые требуют контроля при назначении диуретиков. В конце статьи даны практические рекомендации для врачей, которые позволят обоснованно назначать петлевые диуретики, в частности торасемид. Акцентируется внимание на широком диапазоне дозирования торасемида в зависимости от клинической ситуации и расчетной скорости клубочковой фильтрации пациента с хронической болезнью почек и сопутствующими клиническими состояниями. Рекомендовано преимущественное применение торасемида, ксипамида, антагонистов альдостерона.

Ключевые слова: диуретики; хроническая болезнь почек; петлевые диуретики; торасемид; ксипамид

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Diuretics in modern nephrology

Abstract. The paper considers the problem of using loop diuretics in patients with chronic kidney disease associated with cardiovascular risk, such as heart failure, hypertension, edema syndrome, including those against diabetes mellitus. Three therapeutic margins of torasemide and xipamide are presented, the latter can be added to torasemide to enhance the diuretic effect. The schemes of their administration and dosage of torasemide are given. On specific clinical cases, the causes and clinical situations with fluid retention in kidney diseases were identified, and the role of fluid retention in cardiovascular complications was underlined. Comparative analysis of the effectiveness of various torasemide doses, which are most often used in modern nephrology, is performed. The practice and features of their prescription in different nephrological situations, the sequence and integrity in the formation of the therapeutic effect depending on the patient's hydration, bioimpedance data and diagnosis are presented. The therapeutic approach according to modern guidelines on cardiac insufficiency is analyzed. The need to choose torasemide dose to achieve adequate diuresis is empha-

sized. Attention is drawn to the possibility of the continuous administration of torasemide in patients with high levels of natriuretic peptide. In other clinical situations, the use of torasemide requires intermittent administration due to the formation of resistance to its use. It is emphasized the necessity of maintaining normonatremia in patients who are receiving diuretics for a long time. The most common side effects of diuretics, the possibility of their avoidance and correction are described. Indices that require control when using diuretics are given. At the end of the article, there are practical recommendations for physicians, which will allow reasonably prescribe loop diuretics, in particular torasemide. The attention is focused on the wide range of torasemide doses depending on the clinical situation and estimated glomerular filtration rate in a patient with chronic kidney disease and concomitant clinical conditions. The preferred use of torasemide, xipamide, and aldosterone antagonists is recommended.

Keywords: diuretics; chronic kidney disease; loop diuretics; torasemide; xipamide

ТОРАСЕМІД САНДОЗ® (Torasemide)

Лікування АГ та набряків, спричинених СН¹



- ✓ ЗНИЖУЄ АКТИВНІСТЬ РААС³
- ✓ СИСТЕМНА БІОДОСТУПНІСТЬ 80–90 %¹
- ✓ МІНІМАЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА ДІЯ²
- ✓ ПІДСИЛЮЄ ДІЮ ІНШИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ¹
- ✓ ТРИВАЛА ДІЯ, 1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ¹

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

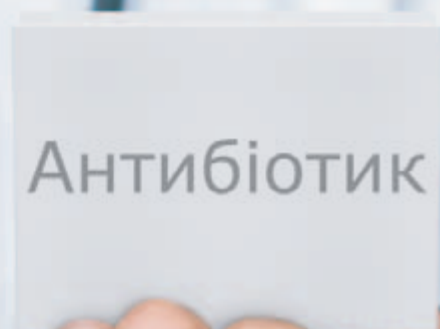
2. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92. Мається на увазі: мінімальна калійуретична дія торасеміду в порівнянні з фуросемідом. 3. Переваги петльового діуретика торасеміду в лікуванні артеріальної гіпертензії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

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®

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

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

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



Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н 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 триметамол) 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: Біоноріка СЕ (Німеччина).

ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Книжний Затон, 9; тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

УДК

Florian M. Wagenlehner^a, Dimitri Abramov-Sommariva^b, Martina Höller^b, Hubert Steindl^b, Kurt G. Naber^c^aClinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University, Giessen, Germany^bBionorica SE, Neumarkt, Germany^cTechnical University of Munich, Straubing, Germany

Порівняння неантибактеріальної терапії лікарськими засобами рослинного походження (BNO 1045) і антибактеріальної терапії (фосфоміцину трометамол) для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе рандомізоване багаточентрове дослідження не меншої ефективності в паралельних групах фази III

Резюме. Актуальність. Це рандомізоване контрольоване клінічне дослідження не меншої ефективності фази III, метою якого було визначити, що терапія препаратом рослинного походження Канефрон® Н (BNO 1045) має не меншу ефективність порівняно з фосфоміцину трометамолом (ФТ) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів (нНЧСШ). **Матеріали та методи.** Жінки віком 18–70 років із типовими симптомами вперше діагностованих гострих нНЧСШ були рандомізовані до групи застосування BNO 1045 (n = 325) або ФТ (n = 334) із відповідним плацебо. Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, які додатково отримували антибактеріальні засоби (АБ) для лікування нНЧСШ у період з 1-го по 38-й день \pm 3 дні. **Результати.** У період з 1-го по 38-й день 238 (83,5%) пацієнтів у групі застосування BNO 1045 і 272 (89,8%) пацієнти в групі прийому ФТ не отримували додатково АБ. З різницею ефективності, що дорівнює 15%, BNO 1045 був не менш ефективним, ніж ФТ, при лікуванні нНЧСШ (різниця в частоті незастосування АБ: $-6,26\%$, 95% ДІ — від $-11,99$ до $-0,53\%$; двосторонній $p = 0,0014$). Частота побічних ефектів між групами була подібною, з більш високими показниками розладів з боку шлунково-кишкового тракту в групі ФТ і піелонефриту — в групі BNO 1045. Під час дослідження жоден пацієнт не помер або не припинив участі через побічні реакції, пов'язані з лікуванням. **Висновки.** BNO 1045 має здатність зменшувати амбулаторне використання антибактеріальних засобів для лікування нНЧСШ і, отже, може суттєво впливати на стратегії використання антимікробної терапії.

Ключові слова: інфекція сечовивідних шляхів; симптоматичне лікування; терапія лікарськими засобами рослинного походження; антибіотики

Вступ

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найбільш поширених інфекційних захворювань, що зустрічаються в загальній практиці [1, 2], причому 80% з них класифікують як неускладнені ІСШ [3]. Нинішні керівні принципи рекомендують використовувати антибактеріальні засоби (АБ) як терапію першого вибору для лікування гострих нНЧСШ [4].

Проте часте застосування АБ може викликати додаткове ушкодження мікрофлори кишечника [5] і збільшити ризик розвитку АБ-резистентності [6].

Приблизно 80% нНЧСШ у здорових жінок викликані *Escherichia coli* (*E.coli*) [2]. Глобальні дані свідчать, що на сьогодні при лікуванні госпітальних захворювань коефіцієнт резистентності *E.coli* для більшості звичайних АБ становить понад 25%, для ципрофлок-

сацину — до 45,5 %, для триметоприму/сульфаметоксазолу — 48,2 % і для амінопеніциліну — 50,4 % [7].

Для боротьби з надмірним використанням АБ і, отже, підвищенням антибактеріальної резистентності важливо визначити, чи існують ефективні замітники АБ при лікуванні нІНСШ. У попередніх дослідженнях порівнювали ефективність альтернативних лікарських засобів, наприклад нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), ібупрофену [8, 9] і диклофенаку [10], з АБ, причому було отримано багатообіцяючі результати щодо ефективності. Проте відсутність переваги ще не встановлено.

Рослинні лікарські препарати є іншою можливою альтернативою застосуванню АБ для лікування нІНСШ. Stange та співавт. [11] нещодавно подали результати клінічного дослідження, у якому порівнювали комбінований препарат рослинного походження, що містить корінь хрону й траву настурції (Ангоцин®), і АБ (ко-тримоксазол) при лікуванні гострих нІНСШ у чоловіків і жінок. Незважаючи на відсутність підтвердження переваги якогось із двох методів лікування, результати дали змогу зрозуміти потенціал лікарських засобів рослинного походження як альтернативи застосуванню АБ.

Канефрон® Н (BNO 1045) є лікарським засобом рослинного походження, зареєстрованим у 28 країнах, зокрема в Німеччині й Україні. BNO 1045 — це таблетка, вкрита оболонкою, що містить порошок трави золототисячнику (*Centaurea herba*), порошок кореня любистку (*Levisticum radix*) і порошок листя розмарину (*Rosmarini folium*). Фармакологічні дані для BNO 1045 підтверджені документально в низці експериментальних моделей *in vivo* та *in vitro*, що вказують на поєднання протизапальної [12, 13], спазмолітичної [14], антиадгезивної [12] й антиноцицептивної [15] дії з діуретичним ефектом [16]. На відміну від АБ, таких як фосфоміцин, що викликають значні зміни в складі мікрофлори кишечника, було доведено, що BNO 1045 здебільшого зберігає її [17]. Це особливо помітно з огляду на наслідки останніх досліджень мікрофлори сечі, які показали, що безсимптомна бактеріурія, схоже, відіграє важливу захисну роль щодо ІСШ і може використовуватися як профілактична терапія при рецидивуючих інфекціях [18].

У попередньому нерандомізованому багатоцентровому відкритому пілотному дослідженні в пацієнтів із гострими неускладненими інфекціями нижніх сечовивідних шляхів було доведено безпеку й ефективність BNO 1045 [19]. У цьому пілотному дослідженні 71,2 % пацієнтів мали клінічну відповідь на лікування препаратом BNO 1045 у вигляді монотерапії, і терапія загалом переносилася добре.

Метою цього клінічного випробування було продемонструвати не меншу ефективність терапії BNO 1045 порівняно з АБ, виміряну часткою пацієнтів, які під час дослідження отримували додатково АБ для лікування гострих нІНСШ, а також для оцінки безпеки й переносимості BNO 1045 у пацієнтів із гострими нІНСШ. Фосфоміцин (у вигляді фосфоміцину трометамолу (ФТ)) обирали як препарат порівняння через те, що в

сучасних рекомендаціях Європейської асоціації урологів (EAU) його рекомендують як препарат першої лінії (при однократній пероральній дозі 3 г) [4].

Матеріали та методи

Дизайн дослідження

Це було рандомізоване багатоцентрове багатонаціональне подвійне сліпе контрольоване з двома плацебо в паралельних групах дослідження не меншої ефективності фази III, проведене в 51 центрі Європи: 16 — у Німеччині, 22 — в Україні й 13 — у Польщі (номер EudraCT 2013-004529-99, номер у реєстрі Clinicaltrials.gov: NCT02639520). Клінічне дослідження було затверджене всіма відповідними компетентними органами й комісіями з питань етики.

Пацієнти

Пацієнтами, які відповідали критеріям включення, були жінки віком 18–70 років із сумою балів > 6 для оцінки 3 основних симптомів нІНСШ (дизурія, полакіурія й невідкладний позив до сечовипускання), про які повідомлялося в стандартному домені гострого симптоматичного циститу (ACSS) у 1-й день, у поєднанні з позитивним результатом аналізу на лейкоцитарну естеразу, що підтверджує наявність лейкоцитурії. У пацієток симптоми повинні були розвиватися протягом 6 днів до 1-го дня; вони повинні були виявити намір утримуватися від прийому супутніх лікарських засобів і продуктів, заборонених протоколом дослідження, бути хірургічно стерилізованими, перебувати в постменопаузі або використовувати високоефективні засоби контрацепції протягом клінічного дослідження. Пацієнтки не відповідали вимогам дослідження, якщо в них спостерігалися будь-які ознаки або симптоми ускладнення ІСШ, пієлонефрит і/або вульвовагініт у перший день, були будь-які умови, що можуть призвести до ускладнення інфекції, або рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів. Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Повний перелік критеріїв включення й виключення можна знайти онлайн у додатковому матеріалі на сторінках 5 і 6 (для всіх онлайн-матеріалів, див. www.karger.com/doi/10.1159/000493368).

Рандомізація й засліплення

Пацієток довільно розподіляли в співвідношенні 1 : 1 або в групу BNO 1045 і ФТ-подібного плацебо, або в групу ФТ і BNO 1045-подібного плацебо. Послідовність рандомізації була створена комп'ютером і згрупована в блоки; номери були заблоковані, а розмір блоку дослідникам не розкривали. Завдання підготовки й перевірки переліку рандомізації виконували за допомогою валідованої комп'ютеризованої системи. Пацієнтки й дослідники не знали про розподіл груп лікування.

Процедури

Контрактна дослідницька організація несе відповідальність за загальне управління клінічним дослідженням, тоді як головний дослідник у кожному центрі від-

повідав за відбір пацієнтів. Пацієнтам повідомляли про рекомендації щодо прийому лікарських засобів у рамках процесу підписання інформованої згоди.

У 1-й день пацієнти в групі ФТ отримували 5,631 г ФТ (еквівалентно 3 г фосфоміцину) у вигляді гранул, розчинених у 100–200 мл води, і негайно проковтували препарат під наглядом персоналу дослідження. Пацієнти в групі BNO 1045 отримували таблетки, вкриті оболонкою, кожна з яких містила порошок трави золототисячнику (*Centaurii herba*) 18 мг, кореня любистку (*Levistici radix*) 18 мг і листя розмарину (*Rosmarini folium*) 18 мг. BNO 1045 приймали перорально по 2 таблетки, вкриті оболонкою, 3 рази на день до або після їжі протягом 7 днів. Рослинні порошки, що використовувалися в досліджуваному лікарському препараті, походять з однієї виробничої серії й отримані з рослин, вирощених і культивованих у визначених і контрольованих умовах відповідно до суворих стандартів якості.

Лікування починалося з 1-го дня і тривало ще 7 днів до 8-го дня (матеріали онлайн-опитування, сторінка 2). Подальше спостереження проводили через 30 днів після останньої дати лікування (38-й день), щоб визначити наявність рецидиву нІНСШ. Перелік вимірів, проведених на кожному етапі, подано онлайн у додатковому матеріалі, сторінка 3. Дослідники заповнили всі форми збору даних.

Єдиним дозволеним супутнім засобом симптоматичної терапії був парацетамол.

Результати

Основна мета клінічного дослідження полягала в доведенні не меншої ефективності препарату BNO 1045 протягом 7 днів лікування порівняно з одноразовою дозою ФТ у жінок із гострими нІНСШ, що вимірюється часткою пацієнтів, які додатково отримали АБ із приводу гострих нІНСШ під час дослідження.

Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності була частота застосування АБ, визначена як частка пацієнтів, які додатково отримували АБ для лікування гострих нІНСШ у період між 1-м і 38-м днем \pm 3 дні. Вторинні кінцеві точки оцінки ефективності включали оцінку за допомогою анкети ACSS у 4, 8 і 38-й день, а також наявність бактеріурії й лейкоцитурії, підтверджених бактеріальним посівом сечі (зразок середньої порції сечі) при кожному відвідуванні центру. Повний перелік вторинних кінцевих точок можна знайти онлайн у додатковому матеріалі, сторінка 4.

Анкета ACSS — це проста й стандартизована анкета для самостійного заповнення з метою діагностики гострого неускладненого циститу, у якій оцінюють типи й диференційовані симптоми, якість життя (QoL) і можливі зміни після терапії [20, 21]. У цьому клінічному дослідженні використовувались дві версії анкети: частина А — у перший день для вихідної оцінки, частина В — для всіх наступних візитів на 4, 8 і 38-й день.

Частина А включала 18 питань, упорядкованих так: типові симптоми (n = 6) нІНСШ (типова ACSS), симптоми (n = 4) для диференціальної діагностики

(диференціальна ACSS), питання (n = 3) стосовно QoL (ACSS-QoL) і будь-які додаткові умови (n = 5), що можуть впливати на терапію (додаткова ACSS). Ці питання оцінювалися за 4-бальною шкалою Лікерта, де 0 — «без симптомів», 1 — «легкі симптоми», 2 — «помірні симптоми», 3 — «тяжкі симптоми», крім додаткової ACSS, у якій використовувались запитання з відповіддю «так/ні».

Частина В включала всі розділи частини А з додатковим розділом, що оцінює зміни симптомів ІСШ під час відповідного відвідування порівняно з першим днем за 5-бальною шкалою, де 0 — «усі симптоми зникли», 1 — «більшість симптомів зникла», 2 — «деякі симптоми залишилися», 3 — «усі симптоми залишилися», 4 — «мій стан погіршився».

Кожен пацієнт використовував версію ACSS, затверджену його рідною мовою (німецькою, польською, українською або російською мовами, www.acss.world).

Оцінка безпеки в цьому дослідженні включала небажані явища, що виникли під час лікування (НЯПЛ); лабораторні параметри безпеки (в аналізі крові й сечі) на 8-й і 38-й день; загальну оцінку переносимості, надану дослідниками й пацієнтами на 8-й і 38-й день; фізикальне обстеження й визначення основних фізіологічних показників на 1, 4, 8 і 38-й день.

Кількість і частку пацієнтів, які приймали парацетамол протягом 24 годин перед візитом, реєстрували й групували за візитом і групою лікування.

Розмір вибірки й підхід до аналізу

Вибірка пацієнтів за протоколом (PPS) включала всіх пацієнтів із повної вибірки пацієнтів для аналізу (FAS), які не мали значних відхилень від протоколу. Первинний аналіз здійснювали на підставі PPS. Розрахунок розміру й потужності вибірки здійснювали відповідно до таких припущень і параметрів дизайну дослідження:

- у групі застосування ФТ частота додаткового застосування антибіотиків нижча від 10 %;
- у групі застосування BNO 1045 частота додаткового застосування антибіотиків нижча від 15 %;
- межа не меншої ефективності становить 15 %;
- множинний рівень односторонньої значущості (групова ймовірність помилки) становить 2,5 %;
- рівномірний і збалансований розподіл пацієнтів у досліджуваних центрах, відсутність впливу центру й відсутність взаємодії центру з терапією;
- майже 20 % пацієнтів зі значними порушеннями протоколу, які не можуть бути включені в первинний аналіз популяції пацієнтів, які виконали вимоги протоколу.

Вибірка для аналізу безпеки включала всіх пацієнтів, які щонайменше один раз отримували лікування з приводу ІСШ. До FAS входили ті самі пацієнти, що й до аналізу безпеки, за винятком потенційно незасліплених пацієнтів. Лікарі можуть будь-коли вимагати звіти мікробіологічних досліджень відповідно до клінічної потреби; у такому випадку засліплення пацієнтів розкривали.

Планувалося, що розмір вибірки становитиме 322 рандомізованих пацієнти в кожній групі лікування (258 пацієнтів у PPS), щоб забезпечити принаймні 90 % потужності для демонстрації не меншої ефективності BNO 1045 порівняно з ФТ при додатковому використанні АБ за допомогою критерію Фаррінгтона й Меннінга для визначення відмінностей.

Статистичний аналіз

Основна мета випробування полягала в дослідженні видів терапії, альтернативних щодо АБ-терапії, для лікування гострих нІНСШ, а дослідження було розроблено як порівняння двох різних механізмів дії: симптоматичного лікування організму-хазяїна за допомогою препарату BNO 1045 й усунення бактерій за допомогою ФТ. Отже, межа не меншої ефективності, що становить 15 %, була виправданію порівняно з межею 10 %, яка зазвичай застосовується. Відповідно до рекомендацій EAU [4] неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів можна вважати доброякісними інфекціями, і, отже, підвищений ризик для пацієнтів відсутній, якщо вони не отримують АБ.

Критерій Фаррінгтона й Меннінга використовували для обчислення відмінностей у частках та оцінці первинної кінцевої точки ефективності з однобічним рівнем значущості $\alpha = 0,025$ для оцінки не меншої ефективності. Обчислювали двосторонній 95% довірчий інтервал (ДІ). Цей критерій також застосували для популяції FAS для перевірки надійності результатів у популяції PPS.

Відмінності між групами лікування в аналізі ACSS оцінювали за допомогою критерію Вілкоксона — Манна — Уїтні (для розподілу досліджуваної вибірки) та ДІ Ходжеса — Лемана (для середньо-незмщеної оцінки медіани популяції). Число бактерій оцінювали за категоріями (колонієутворюючі одиниці (КУО) на 1 мл сечі $< 10^3$, 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 або $> 10^6$) і порівнювали між групами лікування за допомогою критерію хі-квадрат. Порівняння частки пацієнтів, які приймали парацетамол, між групами лікування також проводили за допомогою критерію хі-квадрат.

Під час статистичного аналізу для цього дослідження не враховували множинної перевірки, тому що всі вторинні кінцеві точки аналізували, спираючись на припущення, що ці кінцеві точки є дослідницькими.

Результати

У період із 10 лютого 2016 р. по 5 травня 2017 р. було зараховано загалом 668 пацієнтів, а 659 із них були рандомізовані; 325 були рандомізовані в групу BNO 1045 і ФТ-подібного плацебо, а 334 — у групу ФТ і BNO 1045-подібного плацебо (рис. 1). Дев'ять пацієнтів, які не відповідали всім критеріям включення або задовольняли принаймні одному критерію невиключення, не були рандомізовані й не отримували лікування.

У табл. 1 наведено характеристики учасників PPS, виміряні в 1-й день. Більшість пацієнтів були європеїдної раси (98,6 %) і некурцями (82,3 %). Середній вік становив 44,3 року, середня маса тіла становила 68,6 кг,

середній зріст — 165,0 см. Більшість пацієнтів були в пременопаузі (65,1 %), дітородного віку (60,0 %) і сексуально активними (65,5 %). Приблизно 25 % пацієнтів мали типові симптоми гострих нІНСШ і піурію (див. критерії включення), але в 1-й день результати посіву сечі становили $< 10^3$ КУО/мл.

Більшість пацієнтів у групі BNO 1045 ($n = 238$; 83,5 %) і групі ФТ ($n = 272$; 89,8 %; рис. 2) не мали додаткового застосування АБ у період між 1-м і 38-м днем. Розрахункові відмінності в PPS між групами лікування перебували в межах 15 % (різниця в частоті випадків невикористання АБ: $-6,26$ %; 95% ДІ від $-11,99$ до $-0,53$ %; двостороннє $p = 0,0014$). Надійність результатів підтверджували аналізом не меншої ефективності BNO 1045 щодо ФТ у FAS (різниця в частоті випадків невикористання АБ: $-8,25$ %, 95% ДІ від $-13,82$ до $-2,68$ %, двостороннє $p = 0,0088$). Аналіз чутливості з використанням даних вибірки FAS не показав істотного впливу відсутніх значень у PPS, забезпечуючи подальшу підтримку статистичної значущості первинної кінцевої точки.

Подальший аналіз чутливості з використанням даних вибірки PPS, який здійснювали за допомогою регресійної логістичної моделі з урахуванням статусу пацієнтів щодо застосування АБ («так»/«ні») як залежної змінної, віку як коваріати й типу лікування, статевої активності й лікування гормональними засобами як факторів, не виявив впливу цих факторів на первинну кінцеву точку ($p > 0,05$).

Частоту застосування АБ порівнювали за різними причинами додаткового застосування АБ під час клінічного дослідження (збереження або погіршення симптомів: BNO 1045 — 66,0 % і ФТ — 67,7 %; симптоми рецидиву: BNO 1045 — 23,4 %; ФТ — 25,8 %; відсутність симптомів: BNO 1045 — 10,6 % і ФТ — 6,5 %).

Середні оцінки за типовим доменом анкети ACSS у вибірці FAS були порівнянними між групами у 1-й день (BNO 1045: 10,2; ФТ: 10,1) і значно знижувалися на 4-й день (BNO 1045: 5,1, ФТ: 4,5) до кінця лікування (BNO 1045: 0,8; ФТ: 0,9; рис. 3). Порівняння за допомогою критерію Ходжеса — Лемана середніх оцінок за типовим доменом анкети ACSS між групами показало, що в групі ФТ зниження на 4-й день ($p = 0,0166$) було трохи вищим, але порівнянням у кінці лікування й наприкінці періодів подальшого спостереження ($p > 0,05$).

У цілому результати оцінки анкет ACSS свідчать про тенденцію до зменшення інтенсивності симптомів нІНСШ із часом і покращення QoL відповідно до використання 4-бальної шкали Лікерта при застосуванні BNO 1045. Ці результати порівнювалися зі зменшенням симптомів нІНСШ і покращенням QoL, що спостерігається в пацієнтів, які отримували ФТ (рис. 4).

Частка пацієнтів у FAS без суттєвої бактеріурії ($< 10^3$ КУО/мл) з 1-го дня до закінчення лікування в обох групах збільшилася (BNO 1045: від 25,5 % ($n = 83$) до 31,1 % ($n = 101$); ФТ: від 21,4 % ($n = 71$) до 36,7 % ($n = 122$)). Різниця між групами щодо бактеріурії наприкінці лікування свідчила на користь терапії ФТ

($p = 0,028$). Як повідомлялося, лейкоцитурія з 1-го дня зменшилась приблизно в одній третині пацієнтів у популяції FAS на 8-й день (BNO 1045: від 100,0 % ($n = 325$) до 37,2 % ($n = 121$); ФТ: від 100,0 % ($n = 332$) до 34,9 % ($n = 116$)). Суттєві відмінності між групами щодо частоти випадків лейкоцитурії на 8-й день не спостерігалися.

Понад 95 % пацієнтів в обох групах лікування (FAS) не приймали парацетамол протягом 24 годин до будь-якого візиту; різниця між групами відсутня ($p > 0,05$).

У цілому під час клінічного дослідження у 92 (14,0 %) пацієнтів спостерігалось принаймні 1 НЯПЛ. Їх кількість між групами лікування була подібною (BNO 1045: 49 (15,1 %) пацієнток, ФТ: 43 (12,9 %) пацієнтки, табл. 2).

Найчастішими НЯПЛ були порушення з боку шлунково-кишкового тракту, про які повідомлялося з більшою частотою в групі ФТ (22 пацієнти), ніж у групі BNO 1045 (13 пацієнтів). Упродовж клінічного дослідження 2 пацієнти повідомили про три серйозні НЯПЛ; в одній пацієнтки у групі ФТ спостерігалось загострення хронічного панкреатиту й перелом шийки стегнової кістки, а в одній пацієнтки в групі BNO 1045 спостерігався пієлонефрит середнього ступеня тяжкості. Жодне серйозне НЯПЛ дослідник не вважав пов'язаним із досліджуваним лікарським препаратом.

Загальна частота пієлонефриту була низькою; проте більша кількість пацієнтів у групі BNO 1045 повідомили про пієлонефрит ($n = 5$; 4 випадки легкого ступеня й 1 — середнього ступеня тяжкості), ніж у групі ФТ

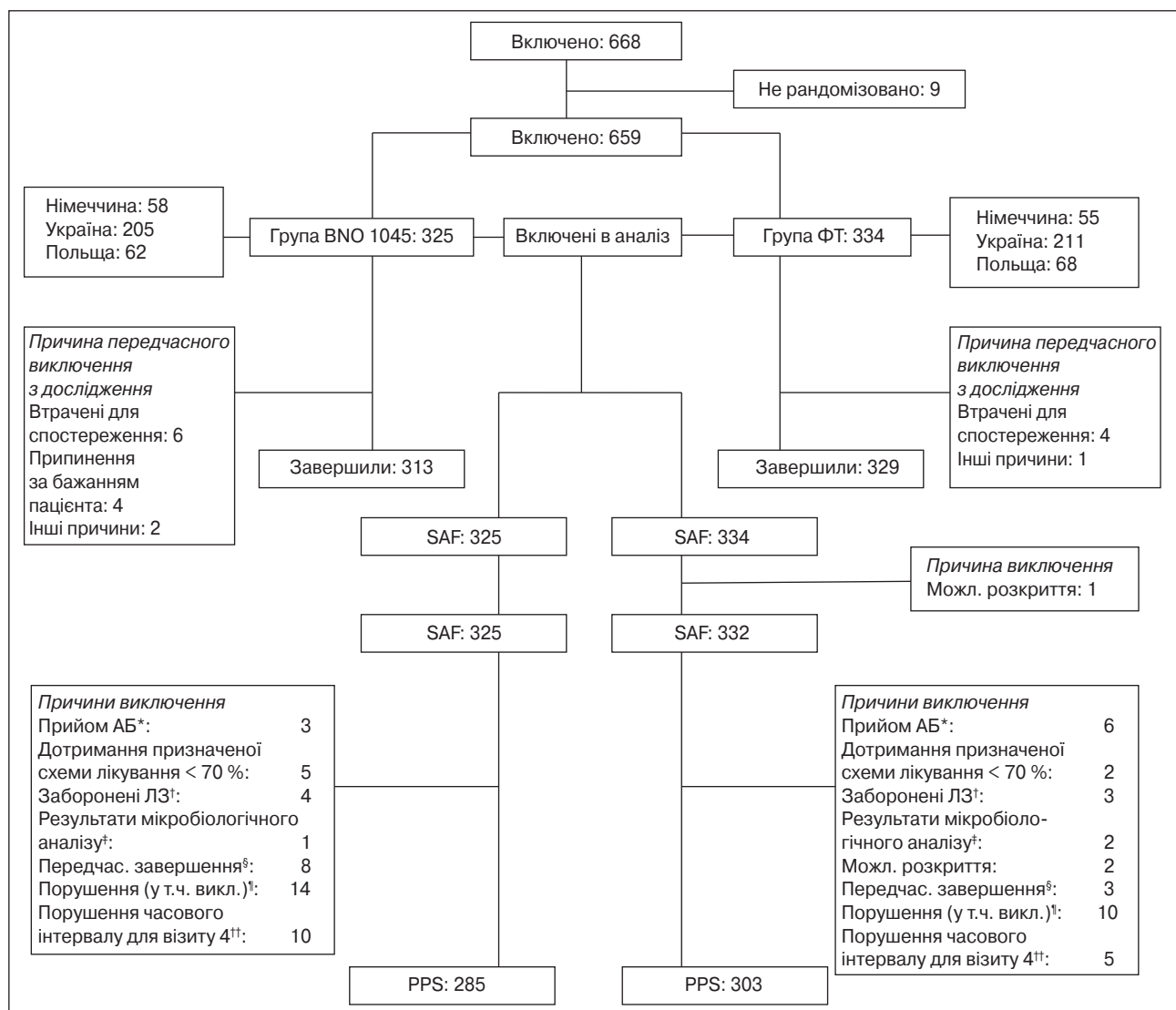


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів

Примітки: * — додаткове використання АБ з можливим впливом на НІНСШ; † — використання заборонених супутніх лікарських засобів; ‡ — запит результатів мікробіологічних досліджень (можливе розкриття призначеного лікування); § — дострокове припинення участі в дослідженні й відсутність документації щодо використання АБ з приводу НІНСШ; ¶ — порушення критеріїв включення/невключення; †† — порушення часового інтервалу для візиту. АБ — антибактеріальний засіб; FAS — повна вибірка для аналізу; ФТ — фосфоміцину трометамол; PPS — вибірка пацієнтів, що відповідають вимогам протоколу; SAF — вибірка для аналізу безпеки.

($n = 1$; легкого ступеня). У групі BNO 1045 три з п'яти випадків пієлонефриту відбулися в той же день (1 явище) або через 1 день після включення у дослідження (2 явища), що вказує на те, що пієлонефрит може розвиватися без різних діагностичних ознак у перший день.

Жоден пацієнт не припинив участі в клінічному дослідженні через виникнення НЯПЛ, і жоден пацієнт не помер під час дослідження.

Обговорення

Це клінічне дослідження великої когорти жінок із гострими нІНСШ демонструє не меншу ефективність лікарського засобу рослинного походження порівняно з АБ-терапією для лікування гострих нІНСШ. Симптоматична терапія за допомогою BNO 1045 була не менш ефективною, ніж АБ-терапія за допомогою ФТ, щодо профілактики додаткового застосування АБ для лікування гострих нІНСШ у жінок. Ці дані забез-

печують переконливі докази для заміни АБ-терапії на симптоматичну терапію за допомогою BNO 1045 для лікування нІНСШ і сприяють проведенню подальших досліджень у галузі застосування лікарських засобів рослинного походження як альтернативи АБ-терапії при лікуванні нІНСШ.

У поточних практичних керівних принципах ЕАУ [4] рекомендується використовувати АБ як терапію першої лінії для лікування ІСШ. З огляду на те, що ІСШ є одними з найбільш поширених інфекційних захворювань у загальній клінічній практиці [1, 2], дотримання цих рекомендацій може призвести до зростання глобальної проблеми резистентності до АБ.

З огляду на це найголовніше, що потенційні альтернативні стратегії вже визначені. Попередні дослідження показали, що загальне використання АБ можна суттєво зменшити за рахунок початкової симптоматичної терапії нІНСШ [9, 10], навіть якщо ефективність симп-

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів у популяції PPS, що визначені в 1-й день

Характеристика	Категорія	BNO 1045 (N = 285)	ФТ (N = 303)*	Всього (N = 588)
Вік, років	Середнє значення (SD)	43,7 (15,57)	45,0 (16,41)	44,3 (16,00)
	Медіана (діапазон)	42,0 (18–70)	46,0 (18–74)	44,0 (18–74)
Раса, n (%)	Європеоїдна	281 (98,6)	299 (98,7)	580 (98,6)
	Інші†	4 (1,4)	4 (1,3)	8 (1,4)
Вага, кг	n	285	303	588
	Середнє значення (SD)	68,9 (15,27)	68,3 (14,45)	68,6 (14,85)
	Медіана (діапазон)	67,4 (41–147)	65,0 (43–126)	66,0 (41–147)
Зріст, см	n	285	303	588
	Середнє значення (SD)	165,2 (6,87)	164,7 (6,11)	165,0 (6,49)
	Медіана (діапазон)	165,0 (142–184)	165,0 (149–187)	165,0 (142–187)
Статус тютюнопаління, n (%)	Курець	28 (9,8)	38 (12,5)	66 (11,2)
	Некурець	238 (83,5)	246 (81,2)	484 (82,3)
	Колишній курець	19 (6,7)	19 (6,3)	38 (6,5)
Бактеріальний посів сечі, КУО/мл, %	$< 10^3$	63 (20,9)	78 (27,3)	141 (24,0)
	10^3	92 (30,5)	86 (30,2)	178 (30,3)
	10^4	35 (11,6)	29 (10,2)	64 (10,9)
	10^5	37 (12,2)	30 (10,5)	67 (11,4)
	10^6	54 (17,9)	47 (16,5)	101 (17,2)
	$> 10^6$	21 (7,0)	15 (5,3)	36 (6,1)
Період менопаузи, n (%)	Пременопауза	191 (67,0)	192 (63,4)	383 (65,1)
	Постменопауза	94 (33,0)	111 (36,6)	205 (34,9)
Сексуальна активність, n (%)	Неактивний	95 (33,3)	107 (35,3)	202 (34,4)
	Активний	190 (66,7)	195 (64,4)	385 (65,5)
	Дані відсутні	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Дітородний вік	Так	173 (60,7)	180 (59,4)	353 (60,0)
	Ні	112 (39,3)	123 (40,6)	235 (40,0)

Примітки: * — $n = 302$ для результатів посіву сечі; † — згруповані в одну категорію з причини захисту даних. ФТ — фосфоміцину трометамол; N — кількість пацієнтів у групі лікування; n — кількість пацієнтів, для яких отримані дані; % — відсоток відповідно до N; PPS — вибірка пацієнтів, які відповідають вимогам протоколу.

томатичного лікування за допомогою цих препаратів клінічно поступається АБ-терапії. Незважаючи на це, отримані результати були достатньо обґрунтованими для німецьких клінічних керівних принципів [22], щоб заохотити застосування симптоматичного лікування, не пов'язаного з використанням АБ, у випадках гострих нІНСШ легкого й середнього ступеня тяжкості.

Дійсно, Kronenberg та співавт. [10] припустили, що комбінований підхід симптоматичного лікування з можливістю застосування відкладеної селективної АБ-терапії може істотно знизити загальне використання АБ. Оскільки 83,5 % пацієнтів, які отримували BNO 1045, не потребували подальшого застосування АБ для лікування інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, використання таких альтернативних рослинних засобів може зменшити потребу в амбулаторному застосуванні АБ для лікування нІНСШ більше ніж на 80 % (рис. 2).

Результати первинної гіпотези, перевіреної в PPS, були підтвержені аналізом у FAS, підмножиною, що також включала результати сценарію погіршення ситуації з припущеннями щодо значень для додаткового застосування АБ у період між 1-м і 38-м днем. Вік, статеву активність пацієнтів або застосування гормональної терапії не впливали на продемонстровану відсутність переваги якогось із досліджуваних видів лікування.

Клінічна перевага обох методів лікування щодо зниження основних симптомів ACSS спостерігалася через 3 дні лікування (на 4-й день), хоча в пацієнтів, які отримували ФТ, порівняно з BNO 1045 ($p = 0,0166$) спостерігалася більше середнє зниження. Ці результати підтверджують дані, отримані Kronenberg і співавт.

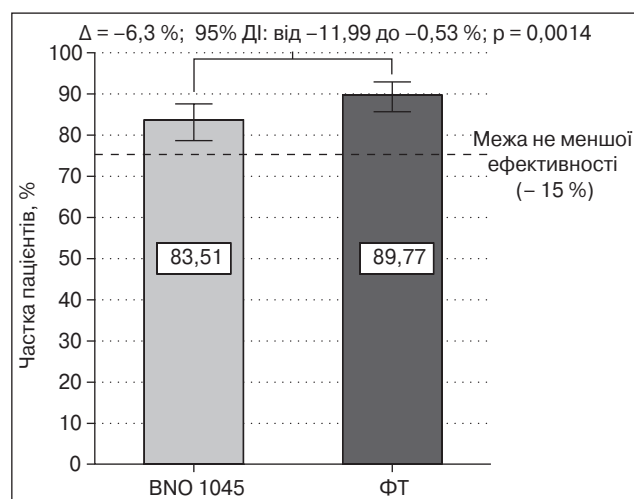


Рисунок 2. Не менша ефективність BNO 1045 порівняно з ФТ (частота відсутності АБ-терапії) у популяції PPS. Відсотки — це частка пацієнтів у кожній відповідній групі лікування, які не приймали АБ з 1-го по 38-й день ± 3 дні. Поперечні планки помилок являють собою 95% ДІ. Порівняння частоти відсутності АБ-терапії між групами лікування проводилося за допомогою статистичного критерію Фаррінгтона й Меннінга з двостороннім 95% довірчим інтервалом і двосторонніми значеннями p для різниці в частоті відсутності АБ-терапії між групами. ФТ — фосфоміцину трометамол

[10]: при лікуванні НПЗЗ потрібно було більше часу для усунення симптомів (4 дні), ніж при лікуванні АБ (2 дні). Незважаючи на це, у поточному клінічному дослідженні спостерігалася явна тенденція до значного зниження інтенсивності симптомів нІНСШ і покращення QoL у кінці 7-денного періоду лікування, що свідчить про порівнянність загального ефекту BNO 1045 та ефекту ФТ у цій популяції.

BNO 1045, як правило, добре переноситься; помітних відмінностей у небажаних явищах або сигналах

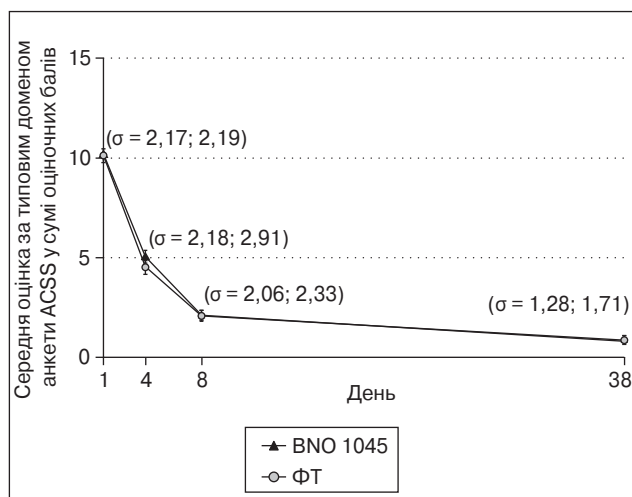


Рисунок 3. Порівняння середніх сум балів ACSS-типового домену між 1-м і 38-м днями ± 3 дні (FAS). Точка введення даних — це середні сум балів ACSS-типового домену для кожної відповідної групи лікування в кожну точку часу. Планки помилок являють собою довірчі інтервали Ходжеса — Лемана. Цифри в дужках є стандартними відхиленнями (σ) для BNO 1045 і ФТ відповідно. ACSS — шкала оцінки симптомів гострого циститу; FAS — повна вибірка для аналізу; ФТ — фосфоміцину трометамол

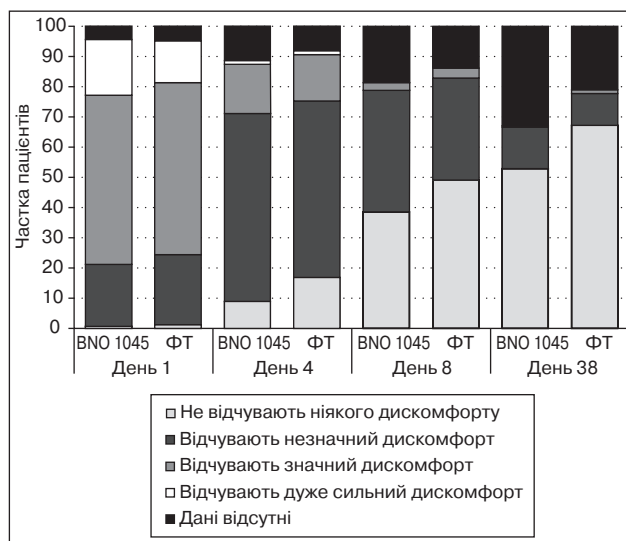


Рисунок 4. ACSS-QoL, дискомфорт, пов'язаний із симптомами за останні 24 години (FAS). ACSS-QoL — шкала оцінки симптомів гострого циститу — якості життя; FAS — повна вибірка для аналізу; ФТ — фосфоміцину трометамол

безпеки між групами застосування BNO 1045 і ФТ не спостерігалось, окрім меншої кількості випадків порушень з боку шлунково-кишкового тракту в групі BNO 1045 (4,0 %) порівняно з групою ФТ (6,6 %). У групі BNO 1045 (1,5 %) порівняно з групою ФТ (0,3 %) було зареєстровано значно більше випадків пієлонефриту. Більш висока частота пієлонефриту не є несподіваною, оскільки виявляється, що вихідний ризик

нІНСШ становить від 1 до 2 % у плацебо-контрольованих дослідженнях [23, 24]. Насправді більша частота пієлонефриту була зареєстрована для ібупрофену (2,1 %) порівняно з АБ (0,4 %) [8] і для диклофенаку (4,5 %) порівняно з АБ (0,0 %) [10]. Тому було б доцільним зробити висновок, що лікування BNO 1045 порівняно з АБ не становить підвищеного ризику для пацієнтів, особливо з огляду на те, що симптоми, які

Таблиця 2. НЯПЛ за системно-органними класами MedDRA у популяції SAF (які спостерігались у > 1 пацієнта в кожній групі лікування)

Термін переважного застосування системно-органного класу	Група BNO 1045 (N = 325)		Група ФТ (N = 334)		Усього (N = 659)	
	n1	n2 (%)	n1	n2 (%)	n1	n2 (%)
Усі НЯПЛ	68	49 (15,1)	64	43 (12,9)	132	92 (14,0)
Порушення з боку крові й лімфатичної системи	3	2 (0,6)	0	0	3	2 (0,3)
Порушення з боку органів слуху й рівноваги	0	0	2	2 (0,6)	2	2 (0,3)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	14	13 (4,0)	27	22 (6,6)	41	35 (5,3)
Біль у животі	0	0	4	4 (1,2)	4	4 (0,6)
Біль у животі (у нижній частині)	2	2 (0,6)	0	0	2	2 (0,3)
Біль у животі (у верхній частині)	1	1 (0,3)	2	2 (0,6)	3	3 (0,5)
Діарея	3	3 (0,9)	11	10 (3,0)	14	13 (2,0)
Нудота	2	2 (0,6)	4	4 (1,2)	6	6 (0,9)
Блювання	2	2 (0,6)	1	1 (0,3)	3	3 (0,5)
Загальні розлади й реакції в місці введення	2	2 (0,6)	1	1 (0,3)	3	3 (0,5)
Інфекційні й паразитарні захворювання	17	17 (5,2)	17	16 (4,8)	34	33 (5,0)
Ларингіт	0	0	2	2 (0,6)	2	2 (0,3)
Пієлонефрит	3	3 (0,9)	1	1 (0,3)	4	4 (0,6)
Пієлонефрит (гострий)	2	2 (0,6)	0	0	2	2 (0,3)
Інфекції дихальних шляхів	2	2 (0,6)	0	0	2	2 (0,3)
Інфекції дихальних шляхів (вірусні)	1	1 (0,3)	2	2 (0,6)	3	3 (0,5)
Інфекції верхніх дихальних шляхів (вірусні)	5	5 (1,5)	8	8 (2,4)	13	13 (2,0)
Відхилення результатів лабораторних аналізів від норми	8	6 (1,8)	3	1 (0,3)	11	7 (1,1)
Підвищений рівень С-реактивного білка	3	3 (0,9)	0	0	3	3 (0,5)
Підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази	2	2 (0,6)	1	1 (0,3)	3	3 (0,5)
Порушення з боку метаболізму й харчування	2	2 (0,6)	2	2 (0,6)	4	4 (0,6)
Гіперглікемія	2	2 (0,6)	0	0	2	2 (0,3)
Порушення з боку скелетних м'язів і сполучної тканини	4	3 (0,9)	3	3 (0,9)	7	6 (0,9)
Порушення з боку нервової системи	8	7 (2,2)	3	3 (0,9)	11	10 (1,5)
Дисгевзія	2	2 (0,6)	0	0	2	2 (0,3)
Головний біль	5	4 (1,2)	2	2 (0,6)	7	6 (0,9)
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	3	3 (0,9)	2	2 (0,6)	5	5 (0,8)
Глюкозурія	2	2 (0,6)	0	0	2	2 (0,3)
Порушення з боку репродуктивної системи й молочних залоз	5	5 (1,5)	1	1 (0,3)	6	6 (0,9)
Вагінальні виділення	2	2 (0,6)	0	0	2	2 (0,3)

Примітки: ФТ — фосфоміцину трометамол; MedDRA — медичний словник для регуляторної діяльності; N — кількість пацієнтів у групі лікування; n1 — кількість небажаних явищ; n2 — кількість пацієнтів із принаймні одним небажаним явищем; % — відсоток пацієнтів з відповідними НЯПЛ на основі N; SAF — вибірка для аналізу безпеки; НЯПЛ — небажане явище, що виникло після початку лікування.

вказують на наявність інфекцій верхніх сечовивідних шляхів, потребують АБ-терапії. Проте подальші дослідження мають бути спрямовані на надання додаткових доказів щодо частоти пієлонефриту при застосуванні BNO 1045.

У нашому дослідженні існують деякі обмеження, зокрема, той факт, що негативний результат бактеріального посіву сечі було отримано приблизно у чверті пацієнтів. Існує 2 можливі причини цього висновку. По-перше, межа виявлення у 10^3 КУО/мл може допускати незначні кількості уропатогенних штамів *E.coli* [25, 26]. Проте включення пацієнтів із певною інтенсивністю симптомів у цьому дослідженні можна виправдати, враховуючи, що симптоми з боку сечовивідних шляхів і бактеріурія часто виникають незалежно одне від одного [27]. По-друге, транспортування зразків сечі в пробірках із боратного скла з деяких клінічних центрів до центральної лабораторії займає понад 24 години, що може вплинути на результати аналізу [28]. Крім того, дослідження спиралося на повідомлення пацієнта, щоб визначити, чи застосовують пацієнти додатково антибактеріальні засоби й чи дотримуються вони схеми використання BNO 1045. Нарешті, критерієм щодо початку додаткового застосування антибіотиків була необхідність, на думку дослідника, використання цієї терапії в пацієнтів із погіршенням симптомів нІНСШ; ці критерії можуть відрізнятися в різних дослідницьких центрах.

У цілому поточне клінічне дослідження додатково підтверджує необхідність застосування засобів для симптоматичного лікування гострих нІНСШ, альтернативних АБ, і робить це у великій популяції пацієнтів, демонструючи не меншу ефективність альтернативних лікарських засобів рослинного походження, які мали меншу кількість побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту, наприклад діарею й біль у животі, порівняно з АБ. Поряд з результатами попередніх досліджень [8–10] поточне дослідження може інформувати про вибір видів лікування й заохочувати до більш широкого застосування засобів, альтернативних щодо АБ, наприклад BNO 1045, для лікування нІНСШ у звичайній клінічній практиці.

Подяка

Це клінічне дослідження зареєстроване в реєстрі clinicaltrials.gov за номером NCT02639520 і в базі [EudraCT](http://eudraCT) за номером 2013-004529-99. Протокол випробування, форма інформованої згоди й будь-які інші відповідні документи, пов'язані з дослідженням, були перевірені й затверджені незалежним комітетом із питань етики.

Спонсором цього клінічного дослідження є компанія «Біонорика СЕ», Німеччина, а координатором — контрактна дослідницька організація «Клініпейс Ворлдвайд» (Clinipace Worldwide) (CPWW). Працівники компанії «Біонорика СЕ» відіграли важливу роль у дослідженні, збиранні, аналізі даних і їх інтерпретації. Медичну підтримку надавали Джеймі Турман-Ньюелл (Jamie Thurman-Newell), доктор наук «Синерджи Віжн»

(Synergy Vision) (Велика Британія), а фінансування здійснювала компанія «Біонорика СЕ». Усі автори працюють в компанії «Біонорика СЕ» і мали повний доступ до всіх даних дослідження. Усі автори перевірили й затвердили остаточний рукопис.

Ми хотіли б подякувати Джахонгіру Ф. Аліджанову (Jakhongir F. Alidjanov) за його поради й цінну інформацію стосовно дослідження й рукопису; Літгарду Шпицнагель-Шмінке (Luitgard Spitznagel-Schminke), Мір'ям Ріттмейєр (Mirjam Rittmeyer), Бенедикту Гранделю (Benedikt Grandel), Сабін Шарль (Sabine Scharl), Бріджит Бом (Birgit Böhm) і Бернарду Ношу (Bernard Nausch) за їх допомогу в медичних і наукових питаннях; а також Бйорну Вуллту (Björn Wullt) за консультування з наукових питань, необхідне для інтерпретації результатів.

Ми дякуємо таким дослідникам за участь у клінічному дослідженні: Адріан Пілатц (Adrian Pilatz), Торстен Брунс (Thorsten Bruns), Стефан Ф. Регнер (Stefan F. Regner), Майк Бейке (Maike Beuke), Тім Шнайдер (Tim Schneider), Маттіас Шульце (Matthias Schulze), Майкл Руг (Michael Rug), Томас Бенуш (Thomas Benusch), Крістел Концен (Christel Contzen), Ліана Вісман (Liana Vismann), Мануела Тінесс-Маллвіц (Manuela Thinesse-Mallwitz), Тамара Еккерманн (Tamara Eckermann), Інґа Штейнбах (Inga Steinebach), Андор Шмідт (Andor Schmidt), Томаш Бліхарський (Tomasz Blicharski), Мацей Пашковський (Maciej Paszkowski), Катажина Ланда (Katarzyna Landa), Ева Пісарчик-Богацька (Ewa Pisarczyk-Bogacka), Рафал Кмечак (Rafal Kmiecik), Дорота Кнічас (Dorota Knuchas), Рената Внетшак-Міхальська (Renata Wnetrzak-Michalska), Магдалена Яруховська (Magdalena Jaruchowska), Дмитро Соломчак, Тетяна Костиненко, Володимир Кошля, Віктор Стус, Олексій Люлько, Олександр Шуляк, Павло Чабанов, Ігор Антонян, Ірина Дудар, Володимир Угаров, Олег Лесняк, Петро Івашенко, Лілія Мартинюк, Ігор Криворотко й Наталія Коломійчук.

Крім того, ми хотіли б подякувати всім іншим дослідникам, персоналу всіх залучених центрів і всім пацієнтам-учасникам.

Заява про розкриття інформації

Спонсором цього клінічного дослідження є компанія «Біонорика СЕ», Німеччина, а координатором — контрактна дослідницька організація «Клініпейс Ворлдвайд» (CPWW). Працівники компанії «Біонорика СЕ» відіграли важливу роль у дослідженні, збиранні, аналізі даних і їх інтерпретації. Професор Вагенлехнер відповідав за збір і подвійну перевірку даних. Автор, відповідальний за кореспонденцію, мав повний доступ до всіх даних дослідження й ніс остаточну відповідальність за рішення про подання до публікації.

Внесок авторів

Усі автори заповнили уніфіковану форму розкриття даних Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE) за адресою www.icmje.org/coi_

disclosure.pdf і заявили, що фінансування й підтримка були надані компанією «Біонорика СЕ» для допомоги в проведенні дослідження. F.M.W. під час проведення дослідження повідомляє про гонорари за особисті консультаційні послуги й інші гонорари від компанії «Біонорика СЕ»; особисті гонорари, не пов'язані з поданою роботою, від компаній «Ахаоґен» (Achaogen), «АстраЗенека» (AstraZeneca), «Янссен» (Janssen), «ЛеоФарма» (LeoPharma), «МерЛіон» (MerLion), «МСД» (MSD), «ОМ Фарма» (OM Pharma)/«Віфор Фарма» (Vifor Pharma), «Пфайзер» (Pfizer), «РосенФарма» (RosenPharma) і «ВенатоЕрІкс» (VenatoRx); і гонорари, не пов'язані з поданою роботою, від компаній «Ентеріс БіоФарма» (Enteris BioPharma), «Хелпербай Терапьютікс» (Helperby Therapeutics) і «Шіоноджі» (Shionogi). K.G.N. повідомляє про особисті гонорари за консультаційні послуги від компанії «Біонорика СЕ» під час проведення дослідження й особисті гонорари, не пов'язані з поданою роботою, від компаній «Адамед» (Adamed), «Апогефа» (Arogerpha), «ДайшіСанкію» (DaiichiSankyo), «Ентеріс» (Enteris), «ГСК» (GSK), «Хелпербай» (Helperby), «Гермес» (Hermes), «Медіче» (Medice), «МерЛіон», «ОМ Фарма»/«Віфор», «Паратек» (Paratek), «Рош» (Roche), «Саксонія» (Saxonia) і «Замбон» (Zambon). D.A.S., H.S. і M.H. є співробітниками компанії «Біонорика СЕ».

Список літератури

1. Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. An update on uncomplicated urinary tract infections in women // *Curr. Opin. Urol.* 2009; 19: 368-374.
2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection // *Nat. Rev. Urol.* 2010; 7: 653-660.
3. Loew D., Dieter D., Habs M., Klimm H.D., Trunzler G. *Erkrankungen der ableitenden Harnwege // Phytopharmaka-Report: Rationale Therapie mit pflanzlichen Arzneimitteln / Loew D. Habs M., Klimm H.-D., Trunzler G. (eds). Heidelberg, Steinkopff-Verlag Heidelberg, 2013.*
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. [www.http://uroweb.org/guideline/urological-infections/](http://uroweb.org/guideline/urological-infections/).
5. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation // *Genome Med.* 2016; 8: 39.
6. Ventola C.L. The antibiotic resistance crisis: part I: causes and threats // *Pharm. Ther.* 2015; 40: 277-283.
7. Tandogdu Z., Cek M., Wagenlehner F., Naber K., Tenke P., van Ostrum E., Johansen T.B. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study // *World J. Urol.* — 2014. — 32. — 791-801.
8. Bleidorn J., Hummers-Pradier E., Schmiemann G., Wiese B., Gagyor I. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial // *Ger. Med. Sci.* 2016; 14: Doc01.
9. Gagyor I., Bleidorn J., Kochen M.M., Schmiemann G., Wegscheider K., Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial // *BMJ.* 2015; 351: h6544.
10. Kronenberg A., Butikofer L., Odutayo A., Muhlemann K., da Costa B.R., Battaglia M., Meli D.N., Frey P., Limacher A., Reichenbach S., Juni P. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial // *BMJ.* 2017; 359: j4784.
11. Stange R., Schneider B., Albrecht U., Mueller V., Schnitker J., Michalsen A. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing *Tropeaeoli majoris herba* and *Armoracia rusticanae radix* with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis // *Res Rep. Urol.* 2017; 9: 43-50.
12. Kunstle G., Brenneis C., Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity // *Eur. Urol Suppl.* 2013; 12: e671.
13. Kunstle G., Brenneis C., Pergola C., Werz O., Haunschild J. Anti-inflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis // *Urology.* 2013; 52 (suppl. 1): e97.
14. Brenneis C., Kunstle G., Haunschild J. Spasmolytic Activity of Canephron® N on the Contractility of Rate and Human Isolated Urinary Bladder: 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology. 2nd to 6th September 2012, Graz, Austria.
15. Nausch B., Koeberle A., Werz O., Ammendola A., Kunstle G. 262 Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production // *European Urology Supplements.* 2016; 15: e262.
16. Haloui M., Louedec L., Michel J.B., Lyoussi B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaureum erythraea* // *J. Ethnopharmacol.* 2000; 71: 465-472.
17. Naber K.G., Kogan M., Wagenlehner F.M.E., Siener R., Gessner A. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches // *Clinical Phytoscience.* 2017; 3: 8.
18. Wullt B., Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria — a novel strategy to prevent recurrent UTI // *Pathogens.* 2016; 5: 52.
19. Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women — a pilot study // *Planta Med.* 2013; 79: PB1.
20. Alidjanov J.F., Abduffattaev U.A., Makhsudov S.A., Pilatz A., Akilov F.A., Naber K.G., Wagenlehner F.M. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score // *Urol. Int.* 2013; 92: 230-236.
21. Alidjanov J.F., Abduffattaev U.A., Makhsudov S.A., Pilatz A., Akilov F.A., Naber K.G., Wagenlehner F.M.E. The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment // *Urol. Int.* 2016; 97: 402-409.
22. Kranz J., Schmidt S., Lebert C., Schneidewind L., Mandraka F., Kunze M., Helbig S., Vahlensieck W., Naber K., Schmiemann G., Wagenlehner F.M. The 2017 update of the German clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. Part II: therapy and prevention // *Urol. Int.* 2018; 100: 263-270.
23. Christiaens T.C., De Meyere M., Verschraegen G., Peersman W., Heytens S., De Maeseneer J.M. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women // *Br. J. Gen. Pract.* 2002; 52: 729-734.

24. Ferry S.A., Holm S.E., Stenlund H., Lundholm R., Mønsen T.J. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study // *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36: 296-301.

25. Stamm W.E., Counts G.W., Running K.R., Fihn S., Turck M., Holmes K.K. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women // *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 463-468.

26. Hooton T.M., Roberts P.L., Cox M.E., Stapleton. A.E. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women // *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1883-1891.

27. Ferry S.A., Holm S.E., Stenlund H., Lundholm R., Mønsen T.J. Clinical and bacteriological outcome of different doses and

duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project // *Scand. J. Prim. Health Care.* 2007; 25: 49-57.

28. LaRocco M.T., Franek J., Leibach E.K., Weissfeld A.S., Kraft C.S., Sautter R.L., Baselski V., Rodahl D., Peterson E.J., Cornish N.E. Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29: 105-147.

Оригінал статті надрукований в
Urol. Int. 2018; 101(3): 327-336.
doi: 10.1159/000493368 ■

Florian M. Wagenlehner^a, Dimitri Abramov-Sommariva^b, Martina Höller^c, Hubert Steindl^c, Kurt G. Naber^c

^aClinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University, Giessen, Germany

^bBionorica SE, Neumarkt, Germany

^cTechnical University of Munich, Straubing, Germany

Неантибактериальная растительная терапия (BNO 1045) в сравнении с антибактериальной терапией (фосфомицина трометамол) при лечении острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин: двойное слепое в параллельных группах рандомизированное многоцентровое исследование не меньшей эффективности фазы III

Резюме. Актуальность. Цель данного рандомизированного контролируемого клинического исследования не меньшей эффективности III фазы заключается в том, чтобы подтвердить не меньшую эффективность растительного лекарственного препарата Канефрон® Н (BNO 1045) в сравнении с фосфомицином трометамолом (ФТ) для лечения острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей (НИНМП). **Материалы и методы.** Женщины 18–70 лет, у которых была впервые диагностирована острая НИНМП с типичными симптомами, были рандомизированы для приема BNO 1045 (n = 325) или ФТ (n = 334) и соответствующего плацебо. Первичной конечной точкой была процентная доля пациенток, дополнительно получавших антибиотики (АБ) для лечения НИНМП в период между 1-м и 38-м днем ± 3 дня. **Результаты.** В период между 1-м и 38-м днем 238 пациенток (83,5 %) в группе применения BNO 1045 и 272 пациентки (89,8 %) в группе применения ФТ не принимали дополнительных АБ. При пределе не меньшей эффективности, составляющем 15 %, BNO 1045 продемон-

стрировал не меньшую эффективность в сравнении с ФТ при лечении НИНМП (разница в показателе неприменения АБ составила –6,26 %; 95% ДИ — от –11,99 до –0,53 %; p-значение при применении двустороннего критерия = 0,0014). Частота возникновения нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах, хотя в группе применения ФТ отмечалась более высокая частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, а в группе BNO 1045 — более высокая частота пиелонефрита. На протяжении исследования не было случаев смерти пациенток или прекращения лечения вследствие нежелательного явления, вызванного применением препарата. **Выводы.** Препарат BNO 1045 способен снижать применение АБ при лечении НИНМП и, следовательно, может существенно повлиять на стратегию рационального применения противомикробной терапии.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей; симптоматическое лечение; растительные лекарственные препараты; антибиотики

Florian M. Wagenlehner^a, Dimitri Abramov-Sommariva^b, Martina Höller^c, Hubert Steindl^c, Kurt G. Naber^c

^aClinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University, Giessen, Germany

^bBionorica SE, Neumarkt, Germany

^cTechnical University of Munich, Straubing, Germany

Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial

Abstract. Background. This randomized, controlled, Phase III non-inferiority clinical trial aimed to determine whether herbal therapy with Canephron® N (BNO 1045) is non-inferior to fosfomycin trometamol (FT) in treating acute lower uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). **Materials and methods.** Women aged 18–70 years with typical symptoms of newly diagnosed acute lower uUTIs were randomized to BNO 1045 (n = 325) or FT (n = 334), with corresponding matched placebo. The primary endpoint was the proportion of patients who received additional antibiotics (ABs) to treat uUTIs between Days 1 and 38 ± 3. **Results.** Between Days 1 and 38, 238 (83.5%) patients in the BNO 1045 group and 272 (89.8 %) patients in the FT group received

no additional ABs. At a 15 % non-inferiority margin, BNO 1045 was non-inferior to FT in treating uUTIs (non-AB rate difference: –6.26 %; 95% CI –11.99 to –0.53 %; 2-sided p = 0.0014). Adverse event rates were similar between groups, with higher rates of gastrointestinal disorders in the FT group and pyelonephritis in the BNO 1045 group. During the trial, no patient died or discontinued due to a treatment-related adverse event. **Conclusions.** BNO 1045 has the potential to reduce outpatient use of ABs for uUTIs and thus may have a significant impact on antimicrobial stewardship strategies.

Keywords: urinary tract infection; symptomatic treatment; herbal treatment; antibiotics

Д-р Марк Райт, MB, ChB, MD, FRCP

Нефролог-консультант, Університетська лікарня Сент-Джеймс, Лідс

Пані Елізабет Сауткотт (диплом із відзнакою)

Старший спеціаліст ренальний дієтолог, Університетська лікарня Сент-Джеймс, Лідс

Пан Стюарт Вінберг

Автор-пацієнт

Dr Mark Wright MB, ChB, MD, FRCP

Consultant Nephrologist, St James's University Hospital, Leeds

Mrs Elizabeth Southcott BSc (Hons)

Senior Specialist Renal Dietician, St James's University Hospital, Leeds

Mr Stuart Wineberg

Patient Author

**Ниркова асоціація
Настанови з клінічної практики
Недоїдання при хронічній хворобі нирок
(січень 2019)**

Резюме рекомендацій з клінічної практики

**The Renal Association
Clinical Practice Guideline
Undernutrition in Chronic Kidney Disease
(January, 2019)**

Summary of clinical practice guidelines

1. Виявлення недоїдання в людей із захворюваннями нирок (Рекомендації 1.1–1.3)

Рекомендація 1.1. Моніторинг ризику недоїдання при ХХН

Ми пропонуємо контролювати пацієнтів із ХХН 4–5-ї стадій з метою виявлення тих, хто має ризик недоїдання (2C).

Ми пропонуємо проводити моніторинг (2D):

- при надходженні й потім щотижня для стаціонарних пацієнтів;
- при клінічному огляді для амбулаторних пацієнтів із рШКФ < 20, але не на діалізі;
- кожні 2–3 місяці для стабільних пацієнтів, які отримують гемодіаліз;
- кожні 2–3 місяці для стабільних пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз.

1. Identification of undernutrition in people with kidney disease (Guidelines 1.1–1.3)

Guideline 1.1. Monitoring for risk of undernutrition in CKD

We suggest that patients with stages 4–5 CKD should be monitored to identify those at risk of undernutrition (2C).

We suggest that monitoring should be performed (2D):

- On admission then weekly for inpatients.
- At clinic review for outpatients with eGFR < 20 but not on dialysis.
- 2–3 monthly for stable haemodialysis patients.
- 2–3 monthly for stable peritoneal dialysis patients.

Рекомендація 1.2. Діагностика недоїдання в людей із захворюваннями нирок

1.2.1. Ми пропонуємо, щоб був чіткий шлях швидкого звернення до спеціаліста з ниркової дієтології в разі виявленого ризику недоїдання. Цей шлях повинен включати місцеві узгоджені терміни для формальної оцінки (2D).

1.2.2. Ми пропонуємо, щоб пацієнти були оцінені спеціалістом з ниркової дієтології протягом одного місяця після початку діалізу або зміни модальності діалізу.

1.2.3. Ми пропонуємо, щоб офіційні оцінки поживних речовин проводились для тих, хто визнаний групою ризику. Ці діагностичні оцінки, як правило, виконуються спеціалістами з ниркової дієтології за підтримки широкої міждисциплінарної команди. Вони включатимуть такі інструменти, як суб'єктивна глобальна оцінка, середня окружність руки, сила рук, деякі біохімічні параметри (включаючи альбумін, сечовину, креатинін і холестерин). Можуть бути корисними біоімпедансні пристрої. Оцінка споживання поживних речовин також є необхідною (2B).

Рекомендація 1.3. Ми рекомендуємо пацієнтам з нирковою недостатністю, які мають ризики недоїдання, також оцінювати ризик синдрому надмірного годування (1D)

2. Втручання для зменшення поширеності недоїдання в людей із захворюваннями нирок (Рекомендації 2.1–2.10)

Рекомендація 2.1. Доза видалення малих розчинених речовин для запобігання анорексії

Ми рекомендуємо, щоб доза діалізу відповідала рекомендаціям щодо кліренсу розчинених речовин (наприклад, URR, Kt/V) (1C).

Рекомендація 2.2. Корекція метаболічного ацидозу

Ми пропонуємо підтримувати концентрацію венозних бікарбонатів у межах норми (2C).

Рекомендація 2.3. Щоденне споживання білків

Ми рекомендуємо мінімальне споживання білка:

- 0,8–1,0 г/кг ідеальної маси тіла (ІМТ)/день для пацієнтів із ХХН 4–5-ї стадії, які не отримують діаліз (1C);
- 1,1 г/кг ІМТ/день для пацієнтів, які отримують гемодіаліз (1C);
- 1,0–1,2 г/кг ІМТ/день для пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз (1C);
- це має супроводжуватися достатнім енергоспоживанням;
- ми не вважаємо, що є достатньо доказів, щоб рекомендувати дієти з низьким вмістом білка для людей із прогресуючою нирковою недостатністю (1C).

Рекомендація 2.4. Щоденне енергоспоживання

Ми пропонуємо таке енергоспоживання:

- 30–40 ккал/кг ІМТ/день для всіх пацієнтів залежно від віку й фізичної активності (2C);

Guideline 1.2. Diagnosis of undernutrition in people with kidney disease

1.2.1. We suggest that there should be a clear pathway for prompt referral to specialist renal dietitians when risk of undernutrition is identified. This pathway should include locally agreed timescales for formal assessment (2D).

1.2.2. We suggest that patients should be assessed by a specialist renal dietitian within one month of starting dialysis or changing dialysis modality.

1.2.3. We suggest that formal nutritional assessments are carried out on those identified to be at risk. These diagnostic assessments will typically be performed by specialist renal dietitians with support from the broader multidisciplinary team. They will include tools like a Subjective Global Assessment, mid arm circumference, handgrip strength, some biochemical parameters (including albumin, urea, creatinine and cholesterol). Bioimpedance machines can be useful. Assessment of nutrient intake will also be needed (2B).

Guideline 1.3. We recommend that in-patients with kidney failure deemed to be at risk of undernutrition are also assessed for risk of refeeding syndrome (1D)

2. Interventions to reduce the prevalence of undernutrition in people with kidney disease (Guidelines 2.1–2.10)

Guideline 2.1. Dose of small solute removal to prevent anorexia

We recommend that dialysis dose meets recommended solute clearance index guidelines (e.g. URR, Kt/V) (1C).

Guideline 2.2. Correction of metabolic acidosis

We suggest that venous bicarbonate concentrations should be maintained in the normal range (2C).

Guideline 2.3. Daily dietary protein intake

We recommend a minimum protein intake of:

- 0.8–1.0 g/kg ideal body weight (IBW)/day for patients with stage 4–5 CKD not on dialysis (1C).
- 1.1 g/kg IBW/day for patients treated with haemodialysis (1C).
- 1.0–1.2 g/kg IBW/day for patients treated with peritoneal dialysis (1C).
- This should be accompanied by an adequate energy intake.
- We do not believe there is sufficient evidence to recommend low protein diets for people with progressive kidney failure (1C).

Guideline 2.4. Daily energy intake

We suggest a prescribed energy intake of:

- 30–40 kcal/kg IBW/day for all patients depending upon age and physical activity (2C).

— зазначимо, що пацієнти з перитонеальним діалізом, ймовірно, всмоктують вуглеводи з діалізуючого розчину, і це слід враховувати.

Рекомендація 2.5. Добавки мікронутрієнтів у діалізних пацієнтів

Ми пропонуємо, щоб водорозчинні вітамінні добавки були запропоновані діалізним пацієнтам зі зменшеним споживанням поживних речовин або тим, які мають надзвичайно високий рівень кліренсу розчинених речовин при діалізі (наприклад, щоденний або нічний гемодіаліз) (2C).

Ми рекомендуємо, щоб інші мікроелементи доповнювалися лише за наявності симптомів дефіциту з біохімічним підтвердженням дефіциту (1C).

Рекомендація 2.6. Програми тренувань у діалізних пацієнтів

Ми рекомендуємо пропонувати гемодіалізічним пацієнтам регулярно займатися фізичними вправами (1C).

Рекомендація 2.7. Анаболічні препарати при нирковій недостатності

Ми рекомендуємо, щоб анаболічні препарати не використовувалися для лікування недоїдання в людей із нирковою недостатністю (1C).

Рекомендація 2.8. Пероральні харчові добавки у хворих на недоїдання

Ми рекомендуємо вживати пероральні харчові добавки, якщо харчовий раціон не забезпечує зазначених вище рівнів, а прийом їжі навряд чи покращиться після дієтичного оцінювання/втручання (1C).

Рекомендація 2.9. Ентеральне харчування у хворих на недоїдання

Ми пропонуємо, щоб використання ентерального харчування за допомогою назошлункової трубки (НШТ)/черезшкірної ендоскопічної гастростомії (ЧЕГ) розглядалося в окремих випадках, якщо споживання поживних речовин субоптимальне, незважаючи на пероральні добавки, що визначається наявністю значних ризиків і незручностей, пов'язаних із цими формами годування (2C). Важливо враховувати коморбідність, загальний стан і ймовірні перспективи виживання пацієнта, перш ніж приступити до такого інвазивного лікування.

Рекомендація 2.10. Парентеральна харчова підтримка у хворих на недоїдання

Ми пропонуємо інтрадіалізне парентеральне харчування (ІДПХ) або внутрішньоочеревинні амінокислоти при перитонеальному діалізі для окремих випадків при недостатньому ефекті перорального або ентерального прийому (2D). ■

— We note that peritoneal dialysis patients are likely to absorb carbohydrate from their dialysis fluid and this should be taken into account.

Guideline 2.5. Micronutrient supplementation in dialysis patients

We suggest that water soluble vitamin supplements should be offered to dialysis patients with a reduced nutrient intake or those that have unusually high levels of solute clearance on dialysis (e.g. daily or overnight haemodialysis) (2C).

We recommend that other micronutrients are supplemented only if there are symptoms consistent with deficiency and biochemical evidence of deficiency (1C).

Guideline 2.6. Exercise programs in dialysis patients

We recommend that haemodialysis patients should be advised and supported to exercise regularly (1C).

Guideline 2.7. Anabolic agents in kidney failure

We recommend that anabolic agents should not be used to treat undernutrition in people with kidney failure (1C).

Guideline 2.8. Oral nutritional supplements in undernourished patients

We recommend the use of oral nutritional supplements if oral intake is below the levels indicated above and food intake is not likely to improve following dietetic assessment/intervention (1C).

Guideline 2.9. Enteral feeding in undernourished patients

We suggest that the use of enteral feeding via a Naso Gastric Tube (NGT)/Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) is considered in selected cases if nutrient intake is suboptimal despite oral supplements recognising that there are significant risks and inconvenience associated with these forms of feeding (2C). It is important to consider the patient's comorbidity, general condition and likely survival prospects before embarking upon invasive treatment such as this.

Guideline 2.10. Parenteral nutritional support in undernourished patients

We suggest intradialytic parenteral nutrition (IDPN) in haemodialysis or intraperitoneal amino acids in peritoneal dialysis may be considered for selected cases when oral or enteral intake is suboptimal (2D). ■

Переклад: Д.Д. Іванов, М.Д. Іванова
Рецензування: акад. НАМН України, проф. Л.А. Пиріг ■



Сучасні нефрологічні знання — кожному лікарю. День нирки в Україні (за матеріалами науково-практичної конференції)

12 квітня відбулась реєстрова науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — Всесвітній день нирки 2019» — «Лікування хронічної хвороби нирок в умовах обмежених ресурсів». Захід був організований кафедрою нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика за підтримки Все-світнього товариства нефрологів (International Society of Nephrology, ISN) і Української асоціації дитячих нефрологів і зареєстрований Всесвітнім комітетом World Kidney Day (<https://www.worldkidneyday.org/event/ckd-treatment-in-low-resource-settings>).

У роботі конференції взяли участь 136 лікарів із 35 міст України, серед яких були фахівці 6 спеціальностей, 78 % становили нефрологи й дитячі нефрологи. Міжнародна частина — проф. Л. Ростанг (Франція), К. Комісаров (Білорусь), М. Іванова (Італія). Було подано 8 наукових доповідей, серед промовців були 3 спікери від ISN. Освітня підтримка була надана платформою «Аксемедін», юридична підтримка — юридичною фірмою «Статус».

Головні тези виступів

— **Всесвітній день нирок** (ВДН) — спільна ініціатива ISN і Міжнародної федерації ниркових фондаций (IFKF), що інформує політиків у сфері охорони здоров'я, медичний персонал й широку громадськість у всьому світі щодо захворювання нирок з метою запобігання захворюванню, своєчасної діагностики й призначення оптимального лікування. Місія ВДН полягає в тому, щоб підвищити обізнаність про важливість нирок для загального здоров'я й знизити частоту й вплив

захворювань нирок і пов'язаних з ними проблем зі здоров'ям у всьому світі.

— Хронічна хвороба нирок (ХХН) вражає приблизно 10 % дорослого населення світу: вона є 12-ю причиною смерті в усьому світі. Гостре ушкодження нирок, важливий чинник ХХН, вражає понад 13 мільйонів людей у всьому світі, **85 % цих випадків задокументовано в країнах із низьким і середнім рівнем доходу**.

— Для виявлення ХХН проводяться тестування на альбумінурію й розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). На ВДН 2018 року був представлений **app your GFR (by Tommy Crestanello) для Android для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації**. За рік зареєстровано понад 1100 користувачів, серед яких 59 % — з України, 8 % — з Індії, 6 % — з Італії, 3 % — зі США.

— Обмежені рівні доходів підвищують популярність доступних методів профілактики прогресування ХХН, серед яких **фізична активність з уникненням дегідратації є важливою складовою для людей з будь-якою стадією ХХН**.

— Профілактика ХХН залежить від виявлення можливих чинників розвитку ХХН, таких як діабет, гіпертензія й первинні ниркові захворювання, насамперед IgA-нефропатія й полікістоз.

— Для діагностики ниркових захворювань золотим стандартом визнано нефробиопсію, можливості якої сьогодні значно розширюються завдяки **імуногістохімії, імунофлуоресценції й омкс-діагностиці сечі й біонційного матеріалу (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation — Mass Spectroscopy Imagine (MALDI-MSI))**.

— Найчастіше причинами розвитку ХХН є діабет, гіпертензія, а серед захворювань нирок — полікістоз,

Таблиця 1. Використання препарату Макмірор для лікування гострих випадків і профілактики рецидивів

	Лікування	Профілактика
Гострий цистит, первинний епізод	5 днів	
Рецидивуючий перебіг циститу (три епізоди за рік або два за півроку)	7 днів	Мінімально — 1 міс., оптимально — 3–6 міс.
Рецидивуючий перебіг пієлонефриту (2 епізоди за рік)		3–6 міс.

васкуліти й інфекції сечової системи на тлі аномалій розвитку.

— Для *гальмування прогресування ХХН використовують дві групи ренопротекторних препаратів*: блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) й гліфлозини. Застосовується комбінація блокаторів РААС із використанням найбільш дружніх до нирок препаратів — БРІМОНЕЛ (БРА, ІАПФ, МОксонідин, НЕбілет, Леркамен).

— Для контролю гіпергідратації використовують тораемід і ксипогаму, що мають три терапевтичних інтервали дії. Найбільша доза для тораеміду становить 200 мг на добу, ксипогами — 80 мг на добу, препарати можна комбінувати один з одним. Індапамід при рШКФ менше від 60 мл/хв застосовувати не рекомендовано.

— *Сучасна тактика лікування інфекцій сечової системи передбачає призначення уроантисептика упродовж 5 діб (при циститах), або антибіотика цефалоспоринового ряду, або фторхінолону упродовж 10 діб (при пієлонефритах), ріабалу (при циститах), жарознижуючих — парацетамолу й німесуліді, а також профілактичне лікування: вакцинацію уриваком, застосування препаратів журавлини, що містять 36 мг проантоціанідину (уропак-36), фітонірингової терапії (канефрон Н).*

— Рутинне призначення фторхінолонів при циститах не рекомендоване, тому що резистентність до них розвивається дуже швидко. Єдина ситуація, що потребує призначення фторхінолонів, — це цистит, який виникає після незахищеного сексу з випадковим статевим партнером (для запобігання/лікування хламідійної й уреоплазмової інфекції, поки не будуть відомі результати полімеразної ланцюгової реакції). В усіх інших випадках (цистит після захищеного сексу або переохолодження) цілком достатньо уроантисептиків.

— *Серед уроантисептиків сьогодні найчастіше призначається Макмірор*, який також використовують для лікування рецидивів гострого циститу (7 днів), профілактики рецидивів циститу й пієлонефриту (табл. 1).

— Макмірор (ніфуратель) має суттєві переваги перед іншими нітрофурановими препаратами за рахунок: 1) широкого антимікробного спектра, який крім основних уропатогенів (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*) включає гриби й найпростіші; 2) у край низької токсичності; 3) здатності відновлювати біоценоз кишечника завдяки росту власних лактобактерій; 4) практично повної відсутності резистентності. Відсутність резистентності забезпечує якнайшвидше усунення клінічних симптомів циститу

й дає суттєві переваги при поєднанні інфекцій сечової системи з вульвовагінітами.

— Лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХХН 5-ї ст.) передбачає трансплантацію нирки як пріоритетний вибір, перитонеальний або гемодіаліз. Досвід країн з обмеженими ресурсами свідчить про можливість успішних програм трансплантації, зокрема в Білорусі, Таїланді, Єгипті, Ірані, Молдові, Індії, Пакистані.

— Для лікування пацієнтів із ХХН 5-го ступеня *вперше в Україні запропоновано розширений гемодіаліз (HDx) на основі діалізатора THERANOVA*, інноваційний підхід до ефективного й безпечного видалення середніх молекул, що проводиться в режимі звичайного гемодіалізу, але ефективність якого вища за таку при гемодіалізації.

Низькомінералізована вода *Fiuggi* («Ф'юджі») для щоденного вживання й лікування гіперурикемії вже четвертий рік була представлена на Дні нирки. *Fiuggi* — світовий бренд мінеральної води, що використовується для лікування й профілактики урологічних патологій. Тел. **0-800-30-15-20**, дзвінки з усіх телефонних номерів України безкоштовні.

Згідно з новим наказом МОЗ України від 22.02.2019 № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів» запропоновано активніше *ресструватися й отримувати бали на головній платформі для безперервного професійного розвитку лікарів «Аксемедін» (https://accemedin.com).*

Юридична підтримка медичного бізнесу була надана на ВДН Русланом Совершенним від фірми «Статус» (<https://afstatus.com.ua>).

Фотозвіт подано на сайті <https://nephrology.kiev.ua/portfolio> і <https://www.facebook.com>.

Оргкомітет конференції висловлює щире подяку учасникам заходу.

Оргкомітет висловлює щире подяку фармацевтичним компаніям і компаніям медичної продукції та послуг, що брали участь у роботі конференції, платформі «Аксемедін» (<https://accemedin.com>) і юридичній компанії «Статус» (<https://afstatus.com.ua>).

Підписуйтеся на новини:

— <https://www.facebook.com>, кафедра нефрології та НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика;

— телеграм-канал «Медична практика проф. Д.Д. Іванова»;

— <https://www.youtube.com/povesti> (О здоров'є с професором Ивановым).

Матеріал наданий оргкомітетом конференції ■



**Український НДІ медицини транспорту МОЗ України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика**

Програма

науково-практичної конференції
з міжнародною участю «**Гостре ушкодження
та хронічна хвороба нирок як клініко-патогенетичні синдроми**»
м. Одеса, ДП УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України
23–24 травня 2019 року (згідно з Реєстром НМФ 2019)

23 травня

10:00. Вступне слово. Професор Гоженко А.І., директор ДП «УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України»

10:15–11:40. Сесія 1. Механізми розвитку ушкодження нирок і їх наслідки

Головуючий: проф. Іванов Д.Д. (НМАПО ім. П.Л. Шупика)

10:15–10:40. Проф. Гоженко А.І. Патолофізіологія гострого ушкодження нирок і ХХН (ДП «УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України»)

10:40–11:00. Проф. Роговий Ю.Е. Патолофізіологія ушкодження нефрону (ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»)

11:00–11:20. Проф. Філіпцев Н.Д. Теоретичні основи нефропротекції (ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»)

11:20–11:40. Проф. Дядик О.О. Взаємозв'язок патоморфології і патолофізіології при ХХН: практичний шлях. Сучасні стандарти оцінки хронічності захворювання (НМАПО імені П.Л. Шупика)

11:40–12:00. Кава-пауза

12:00–13:30. Сесія 2. Шлях від теоретичних знань до клінічної практики

Головуючий: проф. Гоженко А.І. (ДП «УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України»)

12:00–12:20. Проф. Іванов Д.Д. Ренопротекція і ФНР (НМАПО імені П.Л. Шупика)

12:20–12:40. Доц. Гудзь Н.І. Ролі і функції ренального фармацевта в діалізному центрі (Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького)

12:40–13:00. Савицька Л.М. Практичний аспект ФПР, як його застосовувати? (КЗ КОР «Київська обласна лікарня № 2»)

13:00–13:20. Проф. Штриголь С.Ю. Фітотерапія в нефрології (Національний фармацевтичний університет)

13:20–13:30. Проф. Іванов Д.Д. Складні питання антибактеріальної терапії і фітоніринг в нефрології (НМАПО імені П.Л. Шупика)

13:30–14:00. Кава-пауза

14:00–16:00. Сесія 3. Алгоритми для практичної нефрології

Головуючий: проф. Дядик О.О. (НМАПО імені П.Л. Шупика)

14:00–14:25. Д. мед. н. Сусла О.Б. Шляхи оптимізації діагностики та лікування кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН (ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»)

14:25–14:50. Проф. Корж О.М. Лікування АГ для нефрологів (ХМАПО)

14:50–15:15. Проф. Курята О.В. Лікування СН для нефрологів (Дніпропетровська медична академія МОЗ України)

15:15–15:40. Проф. Іванов Д.Д. Алгоритми лікування для нефрологів (НМАПО імені П.Л. Шупика)

15:40–16:00. Дискусія

Вечеря

24 травня

10:00. Круглий стіл

Блокатори РААС і SGLT2i: новий крок у збереженні функції нирок

Проводять: проф. Іванов Д., проф. Соколова Л.

За підтримки Astra Zeneca

Обмін досвідом

Симпозіуми

З повагою, оргкомітет ■

Пам'ятка пацієнту

Рецидивуючі (повторні) інфекції сечового тракту

Рецидивуючі інфекції сечового тракту (ІСТ) становлять серйозну проблему для пацієнтів. Умовно можна виділити 2 групи хворих. Перша — люди, у яких рецидиви виникають на тлі аномалій органів сечової системи і перебігають як пієлонефрит, що потребує урологічної допомоги. Друга група — пацієнти, у яких не виявлено порушень уродинаміки, інфекція часто повторюється у вигляді циститу. Рецидивуючий перебіг інфекцій може призвести до утворення рубців і поступової втрати функції нирок і сечового міхура.

Якщо у вас повторюються інфекції, дотримуйтесь таких порад:

1. Зробіть УЗД органів сечової системи, при виявленні змін проконсультуйтеся в уролога.

2. У молодому віці проведіть діагностику захворювань, що передаються статевим шляхом. Найявне носійство інфекцій *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* може спричиняти рецидивний перебіг інфекцій сечового тракту. Лікування таких інфекцій потрібно провести вам і партнеру.

3. У період менопаузи виникнення рецидивів інфекцій потребує консультації гінеколога для визначення можливого дефіциту естрогену й призначення гормональної замісної терапії та/або фізичних вправ для зміцнення м'язів тазового дна.

4. Проконсультуйтеся з гінекологом на предмет наявного вульвовагініту або з урологом (для чоловічої статі) за наявності ознак простатиту.

5. Після наступного лікування інфекції проконсультуйтеся з лікарем про доцільність призначення:

— профілактичної дози уроантисептика однократно на ніч протягом 3–12 місяців;

— журавлини (36 мг проантоціанідину А) або фітопрепарату протягом 3–12 місяців;

— імунопрофілактики бактеріальним лізатом, наприклад уриваком, за такою схемою:

- три цикли — 10 днів по 1 капсулі натще, 20 днів перерви — терапія ефективного завершення локального запалення з метою запобігання повторним епізодам при неускладненій ІСТ;

- шість циклів — 10 днів по 1 капсулі натще, 20 днів перерви — терапія, спрямована проти персистенції збудника, рекомендована з протирецидивною метою при хронічних рецидивуючих ІСТ.

На сьогодні не вироблено універсального ефективного підходу, що дозволив би повністю припинити рецидивування інфекцій сечового тракту, проте виконання комплексу цих рекомендацій може значно зменшити їх повтори.

Підготував проф. Д. Іванов ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа **обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю**) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна па-

літра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

— УДК статті;

— назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 тисяч знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновки» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (вклю-

чає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHC тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилення на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Вказувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі

з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерація 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 записання 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. Текстова схожість в обсязі понад 20 % вважається непринятною.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(у темі листа обов'язкова назва періодичного видання — журнал «Нирки») ■

**Если вы хотите приобрести одну из книг наложенным платежом, вам нужно позвонить к нам в интернет-магазин и сделать заказ:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.**

Книги можно приобрести в фирменном магазине медицинской литературы «БУКВАМЕД»:

Киев, 04112, ул. Дорогожицкая, 9, НМАПО им. П.Л. Шупика
Телефоны: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Подробнее о книгах на сайте WWW.BOOKVAMED.COM.UA

НЕВРОЛОГИЯ		
Н01323	Актуальні питання нервових хвороб у практиці сімейного лікаря / Свиридова Н.К. — 239 с.	150,00
НЕФРОЛОГИЯ		
Н04047	Анемия при хронической болезни почек: руководство / Давыдкин И.Л., Шутов А.М., Ромашева Е.П. и др. — 64 с.	107,00
Н04039	Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с.	317,00
Н04035	Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шиллов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с.	335,00
Н04024	Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В.Шатохина. — 288 с.	168,00
Н04027	Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с.	150,00
Н04042	Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с.	261,00
Н04053	Мочекаменная болезнь. Руководство для врачей / И.С.Колпаков. — 368 с.	387,00
Н04037	Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с.	446,00
Н04018	Нефрология: главные аспекты. - 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с.	50,00
Н04030	Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с.	142,00
Н04043	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	250,00
Н04051	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-є 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-є 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: термінологічний-тлумачний словник / Іванов Д.Д., Кушніренко С.В., Пиріг Л.А., Ротова С.О., Таран О.І. — 116 с.	150,00
Н04012	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	189,00
Н04008	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	193,00
Н04005	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у дітей і підлітків / С.П. Яцьк. — 176 с.	111,00
Н04006	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	125,00
Н04009	Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин.	116,00

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Н04001	Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите /О.В.Синяченко, С.В.Зяблицев, П.А. Чернобrivцев. — 152 с.	50,00
ТЕРАПИЯ, СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА		
T01270	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю. — 348 с.	160,00
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	150,00
T01277	Актуальні питання внутрішніх хвороб в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Хомін Л.В. — 602 с.	330,00
T01265	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. та ін. — 528 с.	250,00
T01272	Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / Рощін Г.Г., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 288 с.	150,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	150,00
T01280	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Риков С.О. — 258 с.	180,00
T01273	Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря / Губський Ю.І. Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 208 с.	150,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	150,00
T01278	Актуальні питання психіатрії / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Мішиєв В.Д. — 144 с.	120,00
T01271	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шекера О.Г., Вороненко Ю.В., Мечев Д.С. — 208 с.	120,00
T01274	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 414 с.	230,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	100,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки - ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С.Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зинovieв. — 128 с.	32,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01017	Внутренние болезни (4-е изд.) / Под ред. С.И. Рябова.	289,00
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А.	460,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00

T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00
T01040	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	668,00
T01201	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	454,00
T01055	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 1 (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 672 с.	429,00
T01056	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 2 (2-е изд., испр. и доп.) (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 592 с.	429,00
T01194	Восстановительная медицина: учебник / Епифанов В.А. — 304 с.	335,00
T01275	Гиперчувствительность к лекарственным препаратам / Кайдашев И.П. — 288 с.	180,00
T01133	Госпитальная терапия. Курс лекций: учебное пособие / Люсов В.А., Байкова О.А., Евсиков Е.М. и др. — 480 с.	459,00
T01080	Депрессии и неврозы в общемедицинской практике. Клиника. Диагностика. Лечение. Клинические случаи / М.Б. Никишова. — 136 с.	62,00
T01263	Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / Поворознюк В.В. — 261 с.	150,00
T01246	Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / Поворознюк В.В. — 261 с.	150,00
T01142	Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 456 с.	104,00
T01143	Диагностика болезней внутренних органов: Т.7. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 404 с.	104,00
T01144	Диагностика болезней внутренних органов: Т.8. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 418 с.	104,00
T01050	Дифференциальная диагностика при болях в грудной клетке / Н.А. Черкасова. — 48 с.	50,00
T01166	Діуретики: класифікація, фармакодинаміка та фармакокінетика, тактика застосування (навчальний посібник) / В.О. Бобров, І.В. Давидова. — 100 с.	50,00
T01208	Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты / М.Б.Щербинина. — 224 с.	60,00
T01216	Збірник тестів з професійних хвороб (блакит.) / Ткачишин В.С. — 131 с.	100,00
T01060	Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. — 240 с.	135,00
T01031	История болезни в терапевтическом стационаре. Методические рекомендации. Гриф УМО / Г.Н. Голухов. — 64 с.	50,00
T01276	Как избежать сердечно-сосудистых катастроф / Коваленко В.В. — 80 с.	80,00
T01172	Клинический диагноз: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 224 с.	358,00
T01176	Клиническое исследование ЭЛИЗА / Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др. — 64 с.	50,00
T01164	Клінічна гепатологія: Навчальний посібник / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. — 424 с.	100,00
T01177	Клінічне дослідження ЕЛІЗА / Г.Д. Радченко, К.В. Міхеєва, Ю.М. Сіренко. — 64 с.	50,00
T01266	Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці / Катеренчук І.П. — 223 с.	170,00
T01086	Конспект терапевта. Часть 1. Антимикробная терапия / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 112 с.	50,00
T01197	Краткое пособие к клиническому исследованию больного / М.С.Сокол. — 80 с.	50,00
T01146	Лекарственные средства в практике врача (2-е изд., перераб. и доп.) / В.Ю. Мартов, А.Н. О कोरोков. — 994 с.	549,00
T01147	Лечение болезней внутренних органов: Т.1. Лечение болезней органов дыхания. Лечение болезней органов пищеварения (2-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. О कोरोков. — 548 с.	104,00
T01158	Медицинская реабилитация. Книга 1 / Боголюбов В.М.	169,00
T01160	Медицинская реабилитация. Книга 3 / Боголюбов В.М.	169,00

**Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД
на сайте: www.bookvamed.com.ua**

«АКСИМЕД» — всегда впереди!

Лицензия МО Украины, серия АТ,
№ 599056 от 21.11.2011 г.

Уважаемые коллеги!

В клинике «Аксимед» открыт современный Центр магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Аппарат Hitachi Aperto Lucent открытого типа является самым мощным томографом, позволяющим качественно визуализировать органы и системы человека на высоком уровне.

Известно, что не менее 20–30 % людей испытывают панический страх при проведении МРТ в условиях аппарата закрытого типа. Данное обстоятельство затрудняет, а иногда даже исключает возможность выполнения этой важнейшей диагностической процедуры.

Магнитно-резонансный томограф, установленный в клинике «Аксимед», обладает неоспоримым преимуществом, предоставляя пациентам с клаустрофобией возможность выполнить данное исследование в комфортных условиях открытого пространства.

Новейшая система Hitachi Aperto Lucent позволяет детально изучить анатомическое строение организма, зачастую выявляя заболевание на ранних стадиях его развития.

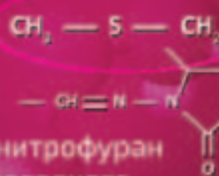
В клинике «Аксимед» созданы все необходимые условия как для комплексной диагностики пациентов с нарушением функции центральной и периферической нервной системы, так и для пациентов, нуждающихся в качественном и эффективном лечении.

*Более подробная информация о клинике —
на сайте <https://aksimed.ua>*



МАКМИРОР

нифуратель, табл. 200 мг



нитрофуран
последнего
поколения¹

АБСОЛЮТНАЯ УВЕРЕННОСТЬ В ПОБЕДЕ НАД ЦИСТИТОМ!²

- Быстрейшее купирование клинических симптомов цистита³
- Профилактика рецидивов⁴
- Восстановление биоценоза кишечника⁵

6-9
лет

9-12
лет

12 лет и
взрослые



Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР таблетки, покрытые оболочкой. Р.С. № 01/5045/01/01, приказ МЗ Украины № 07 от 05.01.2017 г. **Состав:** 1 таблетка содержит нифурател 200 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания:** вульвовагинальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, трихомонадами, трибадами, дрожжами, кламидиями, трибадами рода *Sarbitia*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пилосиндром, пиелит). **Противопоказания:** острая индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** **Вульвовагинальные инфекции.** Взрослые: 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения женщины и ее партнера при возможности. Для местного лечения использовать Макмирор комплекс, капсулы вагинальные вагинальные или Макмирор комплекс, крем вагинальный. **Важно:** пациентам, которые используют для лечения только таблетки, необходимо увеличить дозу до 4 таблеток в сутки. Необходимо воздерживаться от сексуальных контактов во время лечения, в другом случае необходимо использовать Макмирор комплекс, крем вагинальный перед каждым половым актом. **Дети от 10 лет и старше:** рекомендованная доза составляет 10 мг/кг в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать препарат после еды. Длительность лечения составляет в среднем 10 дней. **Инфекция мочевыводящих путей.** Взрослые: рекомендованная доза препарата зависит от тяжести заболевания и составляет 3-6 таблеток в сутки (то есть по 200-400 мг) на протяжении 3-4 дней в день после еды. Курс лечения составляет в среднем 1-2 недели. **Дети от 6 лет и старше:** рекомендованная доза составляет 10-20 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать после еды. Таблетки Макмирор при необходимости можно применять для продолжения курса лечения или повторного цикла лечебной инфекции мочевыводящих путей. **Важные сведения.** Нарушения со стороны парентерального тракта: редко (< 1/10 000) - < 1/1 000: тошнота, боль в рту, диарея, острая редко (< 1/10 000) рвота, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. Возможные аллергические реакции: очень редко (< 1/10 000): высыпания на коже, крапивница, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: периферические нейропатии. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Действующим веществом Макмирора является производное нитрофурана - нифурател. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также оказана антипротозойная и орнитобактерицидная активность. Нифурател является противобактериальным средством для применения в урогенитальных и гинекологических заболеваниях и антагонистом бактерий. Нифурател не действует на *Legionella* spp. Нифурател не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. **Фармакокинетика.** Нифурател быстро метаболизируется практически во все ткани организма. Период полураспада составляет 2,75 ± 0,30 часа. Приблизительно 0,5% нифуратела выводится с мочой в неизмененном виде. Остальная часть выводится в виде метаболитов. Нифурател не выводится во внутримочевниковой циркуляции. Для получения дополнительной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. Информацию для специалистов здравоохранения и распространителей см. в краткой характеристике, конференции, самозащитки и другие научные мероприятия по медицинской тематике.

1. Dubin E, Ferreri P. Antimicrobial activity of Nitrofurantoin. *Journal of General Internal Medicine*, 1972; 1: 445-446. 2. Chert J. The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin. *Journal of General Internal Medicine*, 1972; 1: 445-446. 3. Mikaeli S. Nitrofurantoin in urinary tract infections. *Journal of General Internal Medicine*, 1972; 1: 445-446. 4. Mikaeli S. Nitrofurantoin in chronic urinary infections. *Journal of General Internal Medicine*, 1972; 1: 445-446. 5. The Manifest Group of Hospital Neflogramme (UK). *Genetics and Urology*. *Journal of General Internal Medicine*, 1972; 1: 445-446. 6. Конференция С.Ю. Сторож Г.А. Эффективность применения нифуратела при лечении рецидивирующего и генитального цистита. *Вестник фармацевтической науки*. 2006. Том 1, № 4. 6. Инструкция для медицинского применения препарата Макмирор, зарегистрированное Национальным Министерством здравоохранения Украины № 07 от 05.01.2017 г. Р.С. № 01/5045/01/01.



Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

Производитель лекарственного средства: ДилеО Фарма. Фармацевтический С.р.л. Вилл Вольфурно, ИИ - Паленго Де Станья - 20088 Реджана (МФ) - Италия.



04119, г. Келье, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
Тел.: (044) 538-01-26
Факс: (044) 538-01-27