

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ®

ПОЧКИ KIDNEYS

Том 9,
№ 4, 2020

ЗАСЛАВСКИЙ®
Издательский дом

www.mif-ua.com



Скануйте і насолоджуйтесь
живим теплом

Вчіться горіти
довго

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 Аденурик® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9.
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46.
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14.



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

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостат 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРИК® 80 мг та АДЕНУРИК® 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. АДЕНУРИК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРИКУ® 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 АДЕНУРИКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність.** У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

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

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

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

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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

Нирки
Флагман нефрології

Почки
Флагман нефрологии

Kidneys
The leadership of nephrology

Ročki

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

Том 9, № 4, 2020

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





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

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

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

**З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:**

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової 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 робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради НМАПО імені П.Л. Шупика від 09.12.2020 р., протокол № 10

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,53.
Зам. 2020-kidneys-34. Тираж 10 000 прим.

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

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

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

Головний редактор
Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасєчніков С.П. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

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



Počki

Kidneys

Specialized Reviewed
Practical Scientific Journal

Volume 9, № 4, 2020

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



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

Editorial Director
Managing Editor

Zaslavsky O.Yu.
Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:

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

Advertising and Drug Promotion Department:

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian, Russian and English

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

The journal is entered into the list of specific scientific publishings
of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis.
Order of Ministry of Health of Ukraine dated 11.07.2019, № 975.

Recommended for publication and circulation via the Internet
on the resolution of Scientific Council of Shupyk National
Medical Academy of Postgraduate Education dated 09/12/2020,
Protocol № 10

Folio 60x84/8. Printer's sheet 9,53.

Order 2020-kidneys-34. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

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

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

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

www.mif-ua.com

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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

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

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Dmytro D. Ivanov

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv)

Korzh O.M. (Kharkiv)

Kuryata O.V. (Dnipro)

Odynets Yu.V. (Kharkiv)

Pasechnikov S.P. (Kyiv)

Pyrig L.A. (Kyiv)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Levtchenko E. (Belgium)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

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

© Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education, 2020

© Ivanov D.D., 2020

© Zaslavsky O.Yu., 2020

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Тема номеру

Шлях медика до та у п'ятдесятирічній
самореалізації в нефрології 8

Оригінальні статті

Пиріг Л.А.
Облік, забезпечення лікування хворих
на хронічну хворобу нирок III–V стадій
і гостру ниркову недостатність:
аналіз та оцінка 12

*Фломін Ю.В., Іванов Д.Д., Червонописька О.М.,
Гур'янов В.Г., Соколова Л.І.*
Частота, ступінь та предиктори ренальної
дисфункції в пацієнтів із мозковим інсультом 16

Шебеко С.К., Черних В.В., Зупанець К.О.
Нефропротекторний вплив рослинної
композиції BNO 2103 у щурів
з нирковою недостатністю 27

Іванов Д.Д., Корж О.М.
Лактіале Уро в профілактиці
сечової інфекції в постменопаузі:
результати дослідження LACMUS..... 37

Настанови

KDIGO 2020 Керівництво з клінічної практики
для лікування діабету при хронічній хворобі
нирок..... 43

Погляд на проблему

*Возіанов С.О., Іванов Д.Д., Кушніренко С.В.,
Шевчук О.О., Мазурець В.О., Кушніренко О.В.*
Рецидивуючі інфекції сечової системи:
доказова база й дискусійні питання
заходів неантибактеріальної профілактики 56

Огляд

Вороняк О.С., Зограб'ян Р.О.
Можливість використання стовбурових клітин
при трансплантації нирки: експериментальні
дослідження (огляд літератури) 62

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

Cover Story

The path of the physician to and in fifty years
of self-realization in nephrology 8

Original Articles

L.A. Pyrih
Accounting, treatment access
for patients with stage III–V chronic kidney
disease and acute renal failure:
analysis and assessment 12

*Yu.V. Flomin, D.D. Ivanov, O.M. Chervonopyska,
V.G. Gurianov, L.I. Sokolova*
Frequency, severity and predictors of renal
dysfunction in patients with cerebral stroke 16

S.K. Shebeko, V.V. Chernykh, K.O. Zupanets
Nephroprotective Effect
of the Herbal Composition BNO 2103
in Rats with Renal Failure 27

D.D. Ivanov, O.M. Korzh
Lactiale Uro in the prevention
of postmenopausal urinary infection:
LACMUS study results..... 37

Guidelines

KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline
for Diabetes Management in Chronic Kidney
Disease 43

Looking at the Problem

*S.O. Vozianov, D.D. Ivanov, S.V. Kushnirenko,
O.O. Shevchuk, V.O. Mazurets, O.V. Kushnirenko*
Recurrent urinary tract infections:
evidence base and debatable issues in non-
antibacterial prevention..... 56

Review

A.S. Vroniak, R.O. Zograbyan
The possibility of stem cells application
in kidney transplantation:
experimental studies (literature review) 62

Клінічне спостереження

Добрик О.О., Лук'яненко Н.С., Душар М.І.
Ідіопатична гіперкальціємія у дитини:
клінічний випадок гіпервітамінозу D
та гіперкальціємії у дитини раннього віку 71

Для наших пацієнтів

COVID-19 у пацієнтів
із хронічною хворобою нирок..... 76

Офіційна інформація

XI Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині — здоров'я нації»..... 77

Clinical Observation

O.O. Dobryk, N.S. Lukianenko, M.I. Dushar
Idiopathic hypercalcemia in a child:
a clinical case of hypervitaminosis
and hypercalcemia in a young child..... 71

For Our Patients

COVID-19 in patients
with chronic kidney disease 76

Official Information

XI International Medical Forum “Innovations
in Medicine — the Health of the Nation” 77

Редакційна колегія спеціалізованого рецензованого науково-практичного журналу «Нирки. Почки. Kidneys» висловлює щирю вдячність нашим колегам за їх безоплатну працю з рецензування робіт, що подавались на розгляд до журналу протягом 2020 року.

«Нирки», т. 9, № 1, 2020

Д.м.н. Бевзенко Т.Б. (двічі)
Проф. Гнилорибов А.М.
Проф. Синяченко О.В.
Проф. Ханюков А.А.
Проф. Корж О.М.
Проф. Іванов Д.Д.
Акад. НАМН України,
проф. Пиріг Л.А.
Проф. Мирошніченко М.С.
Проф. Комісаренко І.Ю.
Кучма І.Л.
проф. Стоєва Т. В.
Д.м.н. Фоміна С.П.

«Нирки», т. 9, № 2, 2020

Проф. Рожковська Н.М.
Проф. Гладчук І.З.
Проф. Стоєва Т.В.
Проф. Абатуров О.Є.
Проф. Іванов Д.Д.
Проф. Корж О.М.
Доц. Кушніренко С.В.

«Нирки», т. 9, № 3, 2020

Д.м.н. Бевзенко Т.Б.
Доц., к.м.н. Ротова С.О.
Акад. НАМН України,
проф. Пиріг Л.А. (двічі)
Проф. Іванов Д.Д.
Проф. Корж М.О.
Д.м.н. Абдуллаєв Ш.С.
Доц., к.м.н. Таран О.І.

«Нирки», т. 9, № 4, 2020

Проф. Дріянська В.Є.
Проф. Дудар І.О.
Проф. Пасечніков С.П.
Акад. НАМН України,
проф. Пиріг Л.А. (двічі)
Проф. Петербургський В.Ф.
Д.м.н. Кушніренко С.В.
Проф. Іванов Д.Д.
Проф. Марушко Т.В.



Дорогі друзі!

Слоган цього номера — «Вчіться горіти довго».

До нього притча.

В одній країні жив старий майстер бойових мистецтв. Одного разу, коли він вів заняття з учнями, до нього підійшов молодий боєць, відомий своєю брутальністю та жорстокістю. Його улюбленим прийомом була провокація: вивести супротивника із себе, щоб той, осліплений люттю, відповідав на виклик і робив помилки, а в результаті програвав. Цей молодий хлопець почав ображати старого, кидав каміння, плювався, лаявся останніми словами.

Але старий залишався незворушним і продовжував заняття. У кінці дня роздратований і втомлений задирака забрався геть, визнавши свою поразку. Учні були здивовані тим, що старий витерпів стільки образ, і запитали його: «Чому ви не викликали його на бій? Невже злякалися поразки?»

Старий майстер відповів: «Якщо хтось підходить до вас із подарунком і ви не приймаєте його, кому буде належати подарунок?» — «Своєму колишньому господареві», — відповів один з учнів.

Те саме стосується кривди, заздрості, ненависті, люті. Доти, поки ти не приймеш їх, вони належать тому, хто їх приніс. Не приймайте близько до серця те, що говорять злі й недалекої люди, нехай їхнє зло залишиться з ними. Вчіться бути яскравими, проте витриманими все своє життя — вчіться горіти довго.

З повагою, Дмитро Іванов ■



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218234>

Шлях медика до та у п'ятдесятирічній самореалізації в нефрології

Зародження в 13-річному віці (1944 рік) наміру стати лікарем, перші кроки в медицині (студент Львівського медичного інституту — 1948–1954 роки), подальші кроки діяльності описані мною в деяких статтях і більше в книзі спогадів «Було колись...» (2013 рік, розділи «Було це у Львові» — с. 135-213; «Було це у Моршині» — с. 266-293). Коротше — у статті «Лікар народжується самозреченням» («Ваше здоров'я», 1997 рік, № 42; «Медицина і українське суспільство», 1998 рік, с. 438-441).

Між п'ятим і шостим курсом (1953 рік) ми (хлопці) проходили канікулярний місячний військовий вишкіл у підкарпатських лісах, щоб закінчити інститут з військовим званням лейтенанта.

Другий місяць канікул провів вдома з високою температурою, жовтяницею. З батьком у потязі (з частими позивами на блювання) поїхав до Львова в інфекційну клініку (база кафедри інфекційних хвороб). Температура (40 і понад 40) не знижувалася, жовтяниця наростала. До палати, у якій лежав, до іншого хворого зайшов на консультацію доцент Виговський (кафедра шпитальної терапії). Побачивши («Пиріг, що з вами?») й оглянувши мене, призначив пеніцилін. З наступного дня температура нормалізувалася, жовтяниця почала зменшуватися, і я почав відроджуватися. Отримав путівку до санаторію в Єсентуках (Кавказ).

Продовжував субординатуру з терапії (6-й курс). За шість років усі іспити склав на «відмінно», крім двох (неорганічна хімія і фізика — «добре»). Інститут закінчив з відзнакою.

Із критичних ситуацій, які запам'яталися зі студентських років, була відмова від вступу до комсомолу. На третьому курсі довелося вступити, та ще й очолити курсову групу комсомольців. Довелося...

1954 рік був першим, коли в клінічну аспірантуру можна було поступати тільки не менше ніж із трирічним стажем практичної роботи лікаря. Потрапив аспірантом на кафедру загальної гігієни. Минув семестр, і я остаточно переконався, що хочу бути л-і-к-а-р-е-м. Звільнився з аспірантури. Усі дивувалися... Ніхто мене не схвалив.

Наслідки перенесеної тяжкої жовтяниці, які не покидали мене, зобов'язували дотримуватись відповідного режиму, дієти.

Думав працювати в рідному Рогатині. «Руськоязычне» медичне управління району відмовило, пропонували очолити лікарню в одному з сіл району. Відмовився. Хіба за таких обставин можливо буде одужувати? Вирішив влаштуватися лікарем санаторію у Трускавці, чомусь не вдалося. У Моршині відпрацював з 1955 до 1958 року лікарем, заступником головного лікаря санаторію «Мармуровий палац». Сформувався як лікар-гастроентеролог, читав, освоїв метод ректороманоскопії,



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

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

Для кореспонденції: Пиріг Любомир Антонович, доктор медичних наук, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, професор кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: nizhnik.alexey@gmail.com

For correspondence: Liubomyr A. Pyrig, MD, Academician of the NAMS of Ukraine, Corresponding member of NAS of Ukraine, Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: nizhnik.alexey@gmail.com

побував на відповідних курсах. Опублікував декілька статей, дві книжки про курорт Моршин.

Навчання в аспірантурі (1958–1961 роки) почав при кафедрі терапії Київського інституту удосконалення лікарів, якою завідував директор Інституту клінічної медицини імені М.Д. Стражеска професор А.Л. Міхньов. Коли він покинув завідування кафедрою, я перейшов аспірантом до його інституту.

Напросився до нього з придуманими п'ятьма темами передбачуваної дисертації. Він схвалив першу: «Деякі показники функціонального стану шлунка при лікуванні ревматизму та інфекційного неспецифічного поліартриту АКТГ і кортизоном». Дисертації на дві теми із п'яти придуманих мною захистили ще два аспіранти. Один з них (А.Д. Тодоренко) потім працював у відділі інституту урології і нефрології, яким я завідував.

В Інституті клінічної медицини ставлення до мене було позитивне, привітне. Були три-чотири особи, які ставились до мене негативно, тому що я розмовляв українською мовою. Ще й дисертацію тоді можна було писати українською. Відчував прихильність професорів О.А. Айзенберга, Д.Н. Яновського, на відміну від директора інституту, мого керівника як аспіранта-дисертанта професора А.Л. Міхньова.

Статус наукового співробітника не отримав.

Старший науковий співробітник М.С. Заноздра зв'язав мене із завідувачем кафедри терапії Київського медичного інституту професором А.П. Пелешуком, який привітно прийняв мене як асистента, а пізніше — як доцента кафедри, захистив мене разом з тодішнім ректором інституту В.Д. Братусем від доцентки, парторга кафедри А.К. Шеїної. Вона мене злісно запитала, «до яких пор я буду розговаривать на этом своем языке», і заявила, що про мене «уже шла речь на партбюро института». Кафедра працювала на базі Київської лікарні водників.

Несподівано мною зайнялась завідувач кафедри інфекційних хвороб професор О.С. Сокіл, яка працювала і в адміністративно-освітньому апараті інституту. Всупереч моєму бажанню вона зарахувала мене на курси патентознавства і, нарешті, майже змусила зайняти посаду завідувача кафедри лікувальної фізкультури і лікарського контролю (1972–1973 роки). Довелося в Москві пройти відповідну підготовку.

Вона лікарем пройшла війну, була гостра до агресивності в діяльності й у розмовах. Зі мною розмовляла українською мовою. В інституті далеко не всі її поважали, більше боялися. З відстані часу підозрюю, з якою метою вона мені протегувала: сприяла моєму посадовому росту. Приблизно в той час мене відвідував агент КДБ, розпитуючи, хто до мене заходив, іноді називаючи прізвища. Пропонував залучатися до спільної «діяльності».

Врятувався я завдяки професору А.П. Пелешуку. Він завідував за сумісництвом відділом терапевтичної нефрології на базі Київської лікарні водників нещодавно створеного НДІ урології і нефрології.

Він передав мені свою посаду, яку я займав від 1973 до 2002 року зі суміщенням у 1986–1990 роках з поса-

дою заступника директора інституту (В.С. Карпенко) з наукової роботи.

Зайнявши посаду заступника директора інституту, я не міг відмовитися від вступу до комуністичної партії (КПРС). Минав час... Я відчував розуміння і співчуття директора інституту В.С. Карпенка. На засіданні райкому партії (будинку був тоді на вулиці Юрія Коцюбинського напроти будинку інституту) я відмовився відповідати на запитання російською мовою, мотивуючи тим, що я недостатньо її опанував. Претензії з боку райкому отримав директор інституту.

Покинув я ряди КПРС, ставши депутатом Верховної Ради УРСР, у числі 10 колег, із заявою з трибуни Верховної Ради.

У тодішньому будинку райкому партії з ходом подій тимчасово працювало посольство США.

На той час у відділенні нефрології інституту одним із двох старших наукових співробітників була доктор медичних наук Н.Я. Мельман. Вона заслужено сподівалася заступити посаду проф. А.П. Пелешука, але... Але вона була на 5 років старша від мене і, що на той час мало значення в кадровій політиці СРСР, була єврейкою. На початку 90-х років вилетіла до Ізраїлю, де вже була її дочка. Понад 20 років нашої спільної роботи у відділенні терапевтичної нефрології були відносно взаємно урівноваженими, спокійними. Я її поважав. Іноді відчував її незадоволення своїм становищем. Ми разом є співавторами близько 90 статей, 16 методичних рекомендацій і посібників.

Взагалі-то із 163 співавторів моїх публікацій понад 150 були співавторами однієї-двох статей. Крім Н.Я. Мельман, найбільше моїх спільних публікацій є з І.О. Дудар, М.О. Колесником, І.І. Лапчинською, О.І. Таран. Я визнавав співавтором колегу незалежно від обсягу його внеску в публікацію.

У 1978 році захистив докторську дисертацію «Еволюція острого і хронического гломерулонефрита» (науковий керівник — професор А.П. Пелешук). Дисертація на той час представлялася російською мовою.

У 1990 році у зв'язку з обранням мене земляками Рогатинщини депутатом Верховної Ради УРСР-України (1990–1994 роки) я залишався завідувачем відділу терапевтичної нефрології, з'являючись в інституті в дні, вільні від депутатських обов'язків.

Нефрологія як окрема медична спеціальність «оса-мостійнилась» в Україні на початку 60-х років ХХ сторіччя. Мені, як першому головному нефрологу МОЗ УРСР-України (1979–1993 роки), довелося займатися організацією нефрологічної допомоги республіканського (до 1990 року), державного масштабу. І це — разом з науковою, лікувальною роботою в Інституті урології і нефрології. З моєї ініціативи у 1990 році створена Українська асоціація нефрологів, яку я очолював до 2007 року (після — почесний президент).

Ще до створення кафедри на базі відділення терапевтичної нефрології було організовано місячні курси для практичних лікарів, перш за все для завідувачів новостворених нефрологічних відділень обласних лікарень. У всіх областях проведені дводенні семінари

з нефрології для терапевтів і педіатрів. Лекції читали, крім мене, старші наукові співробітники Н.Я. Мельман і А.Д. Тодоренко.

Доводилось по декілька разів на місяць літати в обласні на консультації. Виліт до Івано-Франківська місцеві колеги допомагали мені використовувати для відвідування моїх рідних у Рогатині.

У 1993 році з моєї ініціативи на базі Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика створена кафедра нефрології (пізніше — нефрології та нирково-замісної терапії), керівництво було довірено мені. Довелося складати програми навчання (лекції, практичні заняття, семінари та ін.).

У 2010 році адміністрація Академії вирішила «омолодити» керівництво кафедрою. На той час кафедра була позбавлена базування в НДІ урології і нефрології, який став інститутом урології. Складно стало з приміщеннями для читання лекцій, проведенням занять. Допомагали місцеві установи медичної допомоги Києва.

Претендував замінити мене М.О. Колесник, який, ставши під моїм керівництвом кандидатом і доктором медичних наук, уже був директором новоствореного НДІ нефрології. Переміг його конкурент — доктор медичних наук, професор Д.Д. Іванов, активний в організації міжнародних наукових зв'язків, власної приватної медичної допомоги. На 10-й рік керівництва кафедрою він є автором понад 500 наукових публікацій з нефрології, керівником, головним редактором науково-практичного журналу «Нирки».

Наукові публікації мої з нефрології, організації нефрологічної допомоги, історії нефрології, крім статей з висвітленням результатів планових наукових досліджень у відділі інституту, стосувалися питань етіології, патогенезу хвороб нирок, їх профілактики й лікування, диспансеризації хворих, залежності захворюваності на хвороби нирок і їх перебігу від віку хворих, регіонів їх проживання, зв'язку регіональної патології з іншими захворюваннями, ефективності різних методів лікування, у тому числі народної і нетрадиційної медицини, місця нефрології в структурі сімейної медицини, діяльності лікаря загальної практики у зв'язку з питаннями біоетики та ін.

Була запропонована класифікація гломерулонефриту: гострий (від 3-го до 12-го місяця — із затяжним перебігом); хронічний (стадії: нормотензивна, гіпертензивна, хронічна ниркова недостатність з трьома ступенями залежно від ступеня азотемії) і підгострозлоякісний; фаз хронічного гломерулонефриту — ремісія, загострення; гострого й хронічного варіантів — сечовий синдром, нефротичний синдром. Клінічна характеристика доповнювалася даними морфологічного дослідження біоптату нирки.

Вивчалися методи й засоби лікування хвороб нирок, а саме: фізіотерапія, фітотерапія, інфузійна терапія, імуносорбція, гемосорбція, інфрачервона термотерапія, гіпербарична оксигенація, голкорексфлексотерапія, а також призначення есенціале, левамізолу, кверцетину, тренталу, пентоксифіліну, циклофосфаміду, ксантинолу нікотинату та інших, результати публікувалися в наукових статтях, матеріалах конференцій. Низка статей присвя-

чена динаміці показників ліпідного, амінокислотного, електролітного обміну в поєднанні з динамікою клінічної симптоматики в процесі лікування глюкокортикоїдами й цитостатиками. Щодо гемодіалізу, трансплантації нирки, то в науковому плані ними займалися співробітники інших відділів інституту, тому в мене тільки двічотири публікації з цих питань. Стосуються нефрології 17 із 90 опублікованих рецензій та інформаційних повідомлень. У співучасті з І.О. Дудар, О.І. Таран, Д.Д. Івановим, С.О. Ротовою, М.Б. Величко та іншими довелося складати тести з нефрології, еталони практичних навиків для екзаменаційної оцінки знань з нефрології.

Відповідний матеріал з нефрології поданий у «Рецептурном справочнике» за редакцією Р.П. Родіонова (1972 рік, розділи 4, 5, 7 і 8), «Справочнике уролога и нефролога» (Корнієнко В.С., Мельман Н.Я., Юнда І.Ф., 1985).

Брав участь у з'їздах терапевтів СРСР, України, пленумах правління Всесоюзного товариства нефрологів, з'їздах нефрологів СРСР, України, численних конференціях з нефрології і суміжних спеціальностей (інфекції, дієтологія, кардіологія, медична ботаніка та інші).

Участь у конференціях і з'їздах приваблювала мене можливістю ознайомитися (і часто — не один раз) з новою місцевістю, з новим краєм. В Росії довелося побувати на наукових форумах у 15 містах, в Україні — у 12, також був у 8 містах інших республік СРСР. Склалися науково-колегіальні стосунки з науковцями-нефрологами Білорусі, Литви, Росії. За кордоном того часу було близько 20 публікацій в англomовних журналах Європи, 5 — у «Лікарському віснику» (США), усні доповіді — в Болгарії і Німеччині.

Мої перші наукові й науково-освітні публікації з нефрології з'явилися в 1968 році. До 2020 року, включно з рецептурним довідником, посібниками, розділами в підручниках, у тому числі в посібнику професора С.І. Рябова «Гломерулонефрит» (Ленінград, 1980), публікаціями в збірниках матеріалів конференцій, усього надруковано понад 560 робіт, близько 200 — одноосібного авторства. Стосуються нефрології також чотири винаходи (у співавторстві).

Під моїм керівництвом виконана й захищена 21 кандидатська дисертація (7 — у співавторстві) і 3 докторські. Один з кандидатів і докторів М.О. Колесник тепер директор інституту нефрології, одна завідує відділенням еферентних технологій (І.О. Дудар) і одна (кандидат наук М.Б. Величко) працює в цьому інституті.

Для практичних лікарів у співавторстві зі мною видано 24 методичні рекомендації з питань діагностики, профілактики й лікування хвороб нирок (1973–1998 роки) і 8 інформаційних листів (1981–2010).

Масовий читач може (і міг) ширше дізнаватися про хвороби нирок з моїх 25 науково-популярних публікацій у різних газетах, в українських і радянських енциклопедіях, з брошур «Лікувальне харчування хвороб нирок» (співавтори Н.Я. Мельман, А.Д. Тодоренко, 1970, 1974, 1975), «Хвороби нирок» (співавтор Н.Я. Мельман, 1980, 1989), «Хвороби нирок» (у співавторстві з А.П. Пелешуком, 1972).

Із 200 моїх медико-публіцистичних статей тільки одна пов'язана з нефрологією: «Нирки — остання барикада організму» («Демократична Україна», 2014, № 6). Про стан медицини, медичної допомоги в Україні немало статей серед 70, здавалось би, чисто політично-публіцистичних.

Із 70 опублікованих моїх інтерв'ю 5 стосувались питань нефрології.

Підручники з нефрології за моєю редакцією і в співавторстві вийшли в 1995 і 2014 роках (останній — спільно з професором Д.Д. Івановим). У 1982 році у співавторстві з Н.Я. Мельман видано наукову оглядову працю «Гломерулонефрит». Мої розділи є в посібнику «Практическая нефрология» (ред. А.П. Пелешук, 1973, 1983); у співавторстві з А.П. Пелешуком і Н.Я. Мельман — у посібнику «Семиотика и диагностика заболеваний почек» (1976); «Редкие и атипичные синдромы в клинике внутренних болезней» (1983). За моєю редакцією і в співавторстві видано посібник «Состояние систем организма при заболеваниях почек» (1988).

Довелося відповісти мені створенням розділів з нефрології на звернення редакторів довідників і посібників з імунології (1985, 1988), фармакології і фармакотерапії (1986), клінічної морфології (1999), методів дослідження в медицині (2007) та інших. Задовольнив пропозицію професора Ю.І. Децика (Львів), подавши розділ («Нефрологія») до підручника «Пропедевтика внутренних хвороб» (1998). Відповідний матеріал подав у виданні «Здравоохранение в СССР: пути и итоги развития», том 1 (1987).

З моїм «укоріненням» (одруження — 1959 рік) у Києві до мене звернулися з Українського курортного управління (знали про мене з моршинських років), щоб я зайнявся нефрологічними санаторіями Південного берега Криму (Ялта), що я і здійснював близько 20 років. Щорічно, іноді по два рази на рік, мені оплачували відвідування Ялти в нефрологічному сезоні (травень — вересень), де в санаторіях «Енергетик», «Запоріжжя» я консультував хворих, читав лекції хворим цієї категорії, проводив з ними бесіди, організовував вивчення ефективності 48-денного перебування нефрологічних хворих в умовах південно-кримського клімату. Лікарі були співавторами переважної більшості моїх статей, у яких показана ефективність перебування й лікування в умовах південно-кримського клімату залежно від місця постійного проживання, віку хворих, повторності курсів лікування. Вивчалися можливість застосування ефективної дозованої аерогіпертермії, лікувальної гімнастики, уточнені показання й протипоказання для санаторного лікування хворих цієї категорії, дозування плавання.

Надходили на лікування і хворі з однією ниркою. Їх було небагато. Результати спостереження й оцінку їх лікування я використав у доповіді на конференції

«Нові методи і нові медичні технології в клінічній та курортній практиці в Україні — сучасний стан і перспективи» (Київ, 2004).

Усього в мене близько 30 публікацій з курортології, включно з виданням «Санаторно-курортне лікування гломерулонефриту на Південному березі Криму» (1977; 80 с.) і нефрологічним розділом в «Основах курортологии» (ред. М.В. Лобода, Е.О. Колесник, 2003).

Ставлення санаторних лікарів, адміністрації санаторіїв до моїх візитів, до досліджень з їх участю було позитивним. Готовність до участі в дослідженнях і сприяння в роботі були особливі з боку головного лікаря санаторію «Енергетик» З.Г. Ратнер. Головний лікар санаторію «Запоріжжя» В.С. Потапенко захистив під моїм керівництвом кандидатську дисертацію «Дозированная аэрогипертермия в комплексном санаторно-климатическом лечении больных хроническим гломерулонефритом».

Політичні події кінця 80-х — початку 90-х років настроїли адміністрацією Криму негативно-вороже до Києва. Колеги-медики пояснили мені, чому наші науково-організаційні стосунки доводиться припинити.

Нефрологія — спеціальність, яка вимагає широких, глибоких знань у поєднанні з іншими спеціальностями. Часто приховано-безсимптомний початок і перебіг уражень нирок вимагає підвищеної уваги до пацієнта з відповідними діагностичними і, за потреби, лікувальними заходами. Увага потрібна лікареві й у зв'язку з переважанням серед нефрологічних хворих осіб молодого віку, у яких цінність власного здоров'я і життя часто не усвідомлена.

Відомо про події в Україні на схилі ХХ — на початку ХХІ століття. Будучи лікарем, медиком-науковцем, я не міг не брати участі в бурхливому відродженні громадського життя. З моєї ініціативи було відновлено Всеукраїнське лікарське товариство, яке я очолював з 1997 до 2007 року. У 2000-му (до 2016 року) я очолював Світову федерацію українських лікарських товариств. Це організація з'їздів, конференцій тощо.

Довелося взяти активну участь в зародженні в Україні наукової нефрології, організації нефрологічної допомоги. На жаль, повільно організовувалися відділення нефрології в обласних лікарнях, ще повільніше — відділення гемодіалізу, трансплантації нирки.

Як депутат Верховної Ради України першого скликання, учасник численних громадських акцій, як автор публікацій з оцінкою минулого становища України (наука, охорона здоров'я, культура) та можливих шляхів європеїзації суспільства вважаю, що всі свої можливості щодо сприяння відродженню державної України я реалізував.

**Любомир Пиріг,
академік НАМН України, член-кор. НАН України,
дійсний член НТШ** ■

Вітаємо з 90-річним ювілеєм фундатора нефрології в Україні, засновника Української асоціації нефрологів і Української школи нефрологів, завідувача вперше створеної кафедри нефрології НМАПО імені П.Л. Шупика Любомира Антоновича Пирого!

Сил, натхнення, міцного здоров'я, насолоди життям і нових планів!

Дмитро Іванов

Архів публікацій

УДК 616.61-008.64-085-089.843

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218236>

Пиріг Л.А.

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

Облік, забезпечення лікування хворих на хронічну хворобу нирок III–V стадій і гостру ниркову недостатність: аналіз та оцінка

Резюме. Проведено аналіз клінічного матеріалу відповідно «Національному реєстру пацієнтів з хронічною хворобою нирок і пацієнтів з гострим пошкодженням нирок». Представлена характеристика епідеміологічних та клінічних показників пацієнтів з хронічною хворобою нирок III–V ст., гострою нирковою недостатністю та їх погруповий аналіз, методам лікування хворих цих категорій з оцінкою ефективності. Ці дані залежно від України, нозологічних форм нефрологічних захворювань і співвіднесені з кількісною оцінкою населення України. Аналіз показників свідчить про прогалини в проведенні діагностики, недостатньо повний облік захворюваності, різноспрямованість показників, що в цілому не з позитивного боку характеризує стан нефрологічної допомоги в Україні. Проаналізовано ліжковий фонд, кількість фахівців, які надають допомогу нефрологічним пацієнтам. Особистий досвід автора та глибокий аналіз дозволяють висловити критичні й конструктивні зауваження щодо стану нефрологічної допомоги в Україні.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; хронічна, гостра ниркова недостатність; епідеміологія; нирково-замісна терапія; ефективність

Статистика в галузі медицини (епідеміологія, діагностика, лікування, його ефективність та ін.) має велике значення для використання її показників у наукових дослідженнях, особливо в організації медичної допомоги.

Одним із джерел таких показників є щорічне видання Інституту нефрології НАМН України «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок». В одному із повідомлень про інститут вказано, що «Національний реєстр відповідає міжнародним вимогам і з 2006 року включений до Європейського реєстру ERA-EDTA». Це зобов'язує...

Свого часу інститут видавав інші реєстри, матеріал яких був більш інформативним (епідеміологія

широкого спектра нефрологічної нозології), із показниками захворюваності, смертності, медичної допомоги та ін. Така інформація корисніша для практичних лікарів, особливо для організаторів охорони здоров'я. Інститут нефрології, як єдиний і головний інститут з даної спеціальності в Україні, крім Національного реєстру даного змісту, що свідчить про глибоко науковий підхід до вивчення заходів та оцінки лікування у фінальній стадії ренальної патології, повинен повернутися до попередніх опрацювань.

Національний реєстр часто служить базою створення статей з питань організації нефрологічної допомоги, в тому числі і 2016 року («Почки. Нирки. Kidneys», 2016, № 4). На жаль, недоліки в галузі не-

фрологічної допомоги, вказані два роки тому, можна назвати-повторити й сьогодні. Це ж стосується і Національного реєстру, що довірливо публікує показники звітів областей, в яких ці показники стосовно нозологічних форм у 10–20 разів відрізняються між областями. Чи такий рівень діагностики? Де гіпер-, гіподіагностика? Свого часу перший головний позаштатний нефролог МОЗ УРСР-України (введено з 1979 року) виїжджав з метою експертної оцінки даних в області. Головних позаштатних спеціалістів МОЗ не стало...

Національний реєстр 2017 року, матеріал якого викладено в 151 таблиці, починається з подання кількості населення України. Повинні задуматися й нефрологи, чому за час визрівання одного покоління (25 років) кількість громадян України зменшилася на 10 млн. Займаємо в Європі перше місце за смертністю, за вкороченням тривалості життя, за захворюваністю і т.д. У тому числі мають значення і хвороби нирок, запобігати яким не навчили, а лікувати, хоч і вміли б, але немає за що.

Частіше народжуються хлопчики, які, будучи вже в статусі чоловіків, після 44-го року життя кількісно уступають жінкам, у 2016 році в Україні чоловіків віком понад 75 років було 953 143, жінок — 2 286 183.

Кількість населення в Україні зменшується. Паралельно зменшення кількості хворих, в тому числі нефрологічних, особливо не відчувається, перш за все завдяки підвищенню рівня діагностики. Тому в попередні роки з року в рік збільшувалася кількість нефрологічних ліжок. Труднощі в системі охорони здоров'я, сподівання на кращу організацію лікування хворих призвели до поступового зменшення кількості нефрологічних ліжок: 2010 р. — 2744 (0,60 на 100 тис. населення); 2012 р. — 2567 (0,57 на 100 тис. населення); 2016 р. — 2098 (0,49 на 100 тис. населення). Чи це виправдовується? Це оправдалося б за умови широкої організації позаклінічної допомоги (відкриття денного, домашнього стаціонарів). Згідно з Національним реєстром, найширша мережа нефрологічних стаціонарів у Харківській області (0,78/100 тис. населення). У Київській — 0,32, що можна пояснити госпіталізацією хворих в клініки позаміністерського підпорядкування.

Поступово в Україні збільшувалася кількість лікарів-нефрологів: 2010 р. — 458 (0,05 на 100 тис. населення); 2012 р. — 472 (0,10 на 100 тис. населення), у 2016 р. їх стало менше — 430.

Даних щодо нефрологічної допомоги дітям у Національному реєстрі немає.

У 2016 році в Україні на обліку перебували 31 523 хворих із III–V ст. хронічної хвороби нирок (ХХН), з яких 1648 (38,7 %) вперше в V стадії виявлено цього року.

Найбільш вражаючі, найдивніші розходження, непорозуміння стосуються нозології ХХН, причин її

виникнення. Діабетична нефропатія була причиною ХХН у 31 523 хворих (16,19 %). У реєстрі хворих Києва діабетична нефропатія становила 3,41 %, Сумської обл. — 37,58 % (частіше при цукровому діабеті 1-го типу). Далі подаються частота нозології ХХН в Україні сумарна і в окремих регіонах. Хронічний гломерулонефрит: 24,05 %, Закарпатська обл. — 7,10 %, Дніпропетровська обл. — 45,64 %; гіпертензивна нефропатія: 9,71 %, Закарпатська обл. — 29,13 %, Херсонська обл. — 1,71 %; хронічний пієлонефрит: 26,36 %, Вінницька обл. — 11,25 %, Херсонська обл. — 50 %; полікістоз: 6,85 %, Сумська обл. — 5,38 %, Волинська обл. — 14,36 %.

У 43 випадках не було встановлено нозологічну причину ХХН (у Київській обл. — у 27 хворих). У 17 областях встановлено в усіх хворих.

Окремо подаються причини III–V ст., V ст. ХХН у вперше виявлених хворих, захворюваність на хвороби — причини ХХН, поширеність III–V ст. ХХН та ін.

Не можуть бути однаковими показники поширеності захворюваності в різних регіонах. Але щоб вони відрізнялися між собою у понад 10 і більше разів... Може бути тоді, коли патологія пов'язана з екологічними обставинами, генетично зумовлена. Таким чином, високі показники поширення такого патологічного стану будуть повторюватися в даній місцевості щорічно. Нами порівняно вищезгадані показники за 7 років.

У тернопільських звітах тричі згадано, що III–V ст. ХХН розвинулася внаслідок діабетичної нефропатії, хронічного гломерулонефриту. Тернопіль представляв найвищу частоту причинності ХХН III–V ст. і як результат гіпертензії (2006, 2007), і як результат хронічного пієлонефриту (2006).

В окремих таблицях Національного реєстру подається поширеність причинних хвороб у хворих на ХХН, віковий розподіл хворих на ХХН V ст., які у цьому році вперше лікувалися методами нирково-замісної терапії (НЗТ). Наявні таблиці з реєстрами хворих за типами судинного доступу, залежно від методу лікування, від прийому окремих медикаментів і т.д. Із методів НЗТ найчастіше використовувався гемодіаліз (11,1 на 100 тис. населення), інші: гемодіалізація — 2,8, постійний амбулаторний перитонеальний діаліз — 2,0, апаратний перитонеальний діаліз — 0,2. Усього на діалізі було 6852 хворих (16,1 на 100 тис. населення). Уперше у 2016 році НЗТ застосована в 1377 хворих (3,2 на 100 тис. населення).

Упродовж року померло 7,1 % хворих, переважно (60,74 %) внаслідок серцево-судинних ускладнень.

Упродовж року 140 хворим довелося поміняти методи лікування з причин ускладнень судинного доступу, з боку черевної порожнини, неадекватності гемо-, перитонеального діалізу; 10 хворих відмовилися від останніх двох методів лікування.

Забезпечення лікування хворих НЗТ методом гемодіалізу з року в рік збільшується. Якщо у 2010–2012 рр. в Україні апаратів гемодіалізу було 724–866, то 2016 року — 1164.

Усі відповідальні особи в Україні у сфері медицини й поза нею розуміють актуальність проблеми трансплантації органів і тканин. У 2017 р. публікації в пресі, обговорення цього питання порівняно з попередніми роками спостерігалися рідше. Адже всі були вже переконані у важливості проблеми. До реалізації пропозицій (закон (!), просвітня діяльність) не дійшло.

У 2016 р. в Україні виконано 131 операцію трансплантації нирки (54 — жінкам, 77 — чоловікам, переважно (73,3 %) віком 20–44, 45–64 роки (22,1 %)). Реципієнти такого ж віку переважали й у попередні роки.

Як і в попередні роки (55–64 %), донорами переважно були живі особи (серед них: подружжя — 3,5–6 %, родичі — 91–95 % та ін. (4–6 %)).

У 2016 році в Україні під спостереженням було 1167 осіб з пересаженою ниркою (2,7 % населення; чоловіків — 648, жінок — 519) віком переважно 20–44 (65,1 %) і 45–64 (24,7 %) роки. Перебували під спостереженням 1–3 роки 32,6 % на 100 тис. населення, 27,8 % — 6–10 років, 8,5 % — 11–15 років.

Понад 20 років після трансплантації у 2016 році було 2,1 % із 1167. У 94,8 % хворих функція трансплантата відповідала нормальним показникам, 4,9 % хворих перебували на гемодіалізі, 0,1 % — на перитонеальному. Із сумарної кількості хворих у 2016 році 10 померли (переважно у зв'язку із серцево-судинними, цереброваскулярними ускладненнями).

Порівняно з попередніми роками дещо рідше хворі були інфіковані: із 20 ВГВ — 45 %, ВГС — 40 %, В + С — 15 %. Обійшлося, на відміну від попередніх років, без ВІЛ-інфекції.

У Національному реєстрі наведено дані щодо 590 хворих з гострим ураженням (пошкодженням) нирок (ГУН/ГПН), причиною якого були: медикаменти (11,7 %), сепсис (6,3 %), гіповолемія (17,8 %), кардіоренальний синдром (6,3 %), гепаторенальний синдром (0,5 %), інтерстиціальний нефрит (16,9 %), швидкопрогресуючий нефрит (3,1 %), обструкція сечових шляхів (9,2 %), невідомі причини (18,3 %). Захворюваність на ГУН у 2016 р. в Україні становила 1,4/100 тис. населення. Найчастіше ГУН було діагностовано в Івано-Франківській обл. (9,1/100 тис. населення).

Відомо, чому не заявлено про випадки ГУН в Криму (включно Севастополь), у Луганській обл.

За Донецькою обл. — 2 випадки (?). Чому «нульова» кількість ГУН в Запорізькій, Харківській областях?

Найчастіше перелічені причини ГУН (на 100 тис. населення) виявилися в місцевостях: медикаменти — 1,2, Київська обл.; сепсис — 0,6, Тернопільська обл.; гіповолемія — 2,5, Київська обл., кардіоренальний синдром — 0,9, гепаторенальний синдром — 0,7, швидкопрогресуючий гломеруло-нефрит — 0,4, Івано-Франківська обл.; інтерстиціальний нефрит — 1,3, Волинська і Чернігівська обл.; обструкція сечових шляхів — 1,0, Чернігівська обл. У Івано-Франківській обл. найчастіше (4,9) не вдалося встановити причину ГУН.

Судячи із таблиць Національного реєстру, не всі хворі на ГУН відбули лікування, не в усіх лікованих хворих оцінено його ефективність. Із 241 хворого з повним одужанням неолігуричний гип ГПН був у 81 (33,61 %), олігуричний — у 160 хворих (66,39 %), часткове одужання встановлено відповідно у 72 (31,03 %) і 160 (68,97 %) хворих.

Статевий склад 233 хворих: чоловіків — 148, жінок — 85; за віком (із 246 хворих) переважати хворі 20–44 років (33,33 %), 45–64 років (36,18 %).

Дивно, що в Національному реєстрі вжито незвичне поняття «гостре пошкодження нирок — ГПН» замість давно засвоєного «гостра ниркова недостатність — ГНН» або більш коректного «гостре ураження нирок — ГУН». Поняття «хронічна ниркова недостатність — ХНН» зберігається, вживається. Чому відмовлятися від «ГНН» або не писати «ГУН»? «Гостре ураження нирок» у перекладі російською — «острое повреждение почек».

«Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок» подав широку інформацію щодо епідеміології хворих вказаної категорії, їх лікування, його ефективності. Слід вжити заходів для наближення показників епідеміології, що викликають сумнів, до реальності (діагностика!). Прийняти рішення щодо формування та щорічного публікування реєстру, який широко охоплював би патологію нирок та її характеристику.

Конфлікт інтересів: не заявлений. Стаття написана автором у 2016 році, публікується вперше.

Отримано/Received 01.09.2020

Рецензовано/Revised 10.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.09.2020 ■

Information about author

Liubomyr A. Pyrih, MD, Academician of the NAMS of Ukraine, Corresponding member of NAS of Ukraine, Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Пыриг Л.А.

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

Учет, обеспечение лечения больных хронической болезнью почек III–V стадий и острой почечной недостаточностью: анализ и оценка

Резюме. Представлен анализ клинического материала в соответствии с «Национальним реестром пациентов с хронической болезнью почек и пациентов с острым повреждением почек». Дана характеристика эпидемиологическим показателям пациентов с хронической болезнью почек III–V ст., острой почечной недостаточностью и их погрупповой анализ, методам лечения больных этих категорий с оценкой эффективности. Эти данные приведены по регионам Украины, нозологическим формам нефрологических заболеваний и соотнесены с населением Украины. Анализ показателей свидетельствует о пробелах в проведении

диагностики, недостаточно полном учете заболеваемости, разнонаправленности показателей, что в целом не с позитивной стороны характеризует состояние нефрологической помощи в Украине. Проанализирован коечный фонд, количество специалистов, оказывающих помощь нефрологическим пациентам. Личный опыт автора и глубокий анализ позволяют высказать критические и конструктивные замечания о состоянии нефрологической помощи в Украине.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; хроническая, острая почечная недостаточность; эпидемиология; почечно-заместительная терапия; эффективность

L.A. Pyrih

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Accounting, treatment access for patients with stage III–V chronic kidney disease and acute renal failure: analysis and assessment

Abstract. The article deals with the analysis of the document “National Registry of Patients with Chronic Kidney Disease and Patients with Acute Kidney Injury”. The article presents the characteristics of the epidemiological parameters of patients with chronic kidney disease III–V grade, acute renal failure; group analysis, methods of treatment of patients of these categories with an assessment of effectiveness. These data are given by regions of Ukraine, nosological forms of nephrological diseases and are correlated to the population of Ukraine. The analysis of indicators demonstrates

the gaps in the diagnosis, insufficient accounting of morbidity, multidirectional indicators, which in general does not characterize the state of nephrological service in Ukraine from a positive side. The bed capacity, the number of specialists providing cure to nephrological patients were analyzed. The author’s personal experience and deep analysis allow expressing critical and constructive comments on the state of nephrological service in Ukraine.

Keywords: chronic kidney disease; chronic, acute renal failure; epidemiology; renal replacement therapy; effectiveness

Фломін Ю.В.¹, Іванов Д.Д.³, Червонописька О.М.¹, Гур'янов В.Г.², Соколова Л.І.²¹Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна³Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

Частота, ступінь та предиктори ренальної дисфункції в пацієнтів із мозковим інсультом

Резюме. Мета — оцінка частоти та ступеня тяжкості ренальної дисфункції в пацієнтів із мозковим інсультом (МІ) та визначення предикторів помірного чи тяжкого зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). **Матеріали та методи.** Проведено аналіз даних 360 пацієнтів із верифікованим діагнозом МІ, які у 2010–2018 рр. були госпіталізовані в різні періоди МІ. У всіх учасників при надходженні на автоматичному аналізаторі DiaSys respons® 920 був визначений рівень креатиніну в крові, а потім за формулою CKD-EPI визначена рШКФ. Показники рШКФ від 89 до 60 мл/хв/1,73 м² вважали легким, а < 60 мл/хв/1,73 м² — помірним чи тяжким зниженням рШКФ. Якісні зміни відображені як число та проценти, кількісні зміни — за допомогою медіани та мікквартильного інтервалу (МКІ). Аналіз даних проводився з використанням пакета MedCalc® Statistical Software. **Результати.** У вибірці жінки становили 41,7 %, медіана віку становила 66 років (МКІ 58–75), у 301 (83,6 %) пацієнта діагностовано ішемічний інсульт (ІІ), медіана початкової оцінки за National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) — 10 балів (МКІ 6–17). У учасників документовано високу частоту основних судинних факторів ризику: 82,2 % страждали від артеріальної гіпертензії (АГ), 36,4 % — від фібриляції передсердь, 28,6 % — від цукрового діабету, 30,6 % — від ожиріння, 14,7 % були курцями, 16,4 % зловживали алкоголем, а у 23,3 % осіб МІ був повторним. Показники рШКФ варіювали від 11,1 до 174,7 мл/хв/1,73 м² (медіана 87,8, МКІ 62,5–98,5). У 55,0 % пацієнтів рШКФ була знижена, зокрема в 32,2 % спостерігалось легке, а у 22,8 % — помірне чи тяжке зниження. Значущих відмінностей за рШКФ при різних типах МІ не виявлено, але зниження рШКФ частіше спостерігалось при кардіоемболічних ІІ порівняно з атеротромботичними ІІ: 63,2 та 47,9 % відповідно ($p < 0,05$). Згідно з результатами багатофакторного аналізу, незалежними предикторами помірного чи тяжкого зниження рШКФ виявились вік пацієнта (відношення шансів (ВШ) 1,02; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,00–1,05, у середньому на кожен додатковий рік, $p = 0,044$), чоловіча стать (ВШ 5,2; 95% ДІ 2,7–9,9; $p < 0,001$) та наявність в анамнезі АГ (ВШ 2,7; 95% ДІ 1,2–6,4; $p = 0,022$). Модель, побудована на основі трьох виокремлених факторів, виявилася адекватною, але площа під кривою AUC = 0,70 (95% ДІ 0,65–0,75) свідчить про помірний зв'язок. **Висновки.** Ренальну дисфункцію мають більше половини пацієнтів із МІ, і майже в 1/4 випадків спостерігається помірне чи тяжке зниження рШКФ (хронічна хвороба нирок 3–5-ї стадії). Оскільки АГ є предиктором помірної чи тяжкої ренальної дисфункції в пацієнтів із МІ, кращий контроль АГ (передусім за допомогою інгібіторів ренін-ангіотензинової системи) може бути дієвим способом профілактики тяжкої хронічної хвороби нирок. **Ключові слова:** мозковий інсульт; ренальна дисфункція; хронічна хвороба нирок; швидкість клубочкової фільтрації; профілактика

Вступ

Мозковий інсульт (МІ) є поширеним захворюванням, що вважається другою за частотою причиною смерті та третьою з провідних причин набутої інвалідності серед дорослого населення нашої планети [1]. Згідно з оцінками Глобального дослідження тя-

гаря захворювань (Global Burden of Disease study), у 2019 році у світі сталося 12,2 млн МІ (63,6 % ішемічних МІ), 6,55 млн осіб померли від МІ і 143,2 млн років здорового життя було втрачено через передчасну смерть або набуту інвалідність (disability-adjusted life years lost) внаслідок МІ. Захворюваність на МІ у 2019

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

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

Для кореспонденції: Фломін Юрій Володимирович, кандидат медичних наук, завідувач Інсультним центром, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», вул. Зоологічна, 3-В, м. Київ, 03057, Україна; e-mail: y.flomin@oberig.ua; контактний тел.: +38 (095) 282-34-46.For correspondence: Yuriy Flomin, MD, PhD, Head of Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Zoolohichna st., 3-V, Kyiv, 03057, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; contact phone: +38 (095) 282-34-46.

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

році становила 158,0 на 100 тис. населення, а смертність від МІ — 84,7 на 100 тис. населення. Відповідні розрахункові показники для України свідчать, що в нашій країні у 2019 році трапилося 127,5 тис. МІ (68,7 % ішемічних МІ), 93,4 тис. осіб померли від МІ і 1 млн 857,5 тис. років здорового життя було втрачено через МІ. Захворюваність на МІ в Україні становила 289,4 на 100 тис. населення, а смертність від МІ — 231,1 на 100 тис. населення, і дані показники значно вищі, ніж у світі загалом і зокрема в Центральній Європі [2]. Станом на 2019 рік Україна належала до країн із найвищим на планеті рівнем захворюваності на МІ та смертності від МІ [3]. Загалом тягар інсульту є непропорційно вищим у країнах із низьким та середнім рівнем доходів населення, де частіше виникають тяжкі інсульти та внутрішньочерепні крововиливи, а пацієнти мають значно менший доступ до якісної допомоги, ніж у багатих країнах. У країнах із низьким рівнем доходів 77 % пацієнтів після інсульту мають помірні чи тяжкі обмеження функціональної спроможності, а в країнах із високим рівнем доходів — лише 38 %. Відповідно, на незаможні країни припадає близько 75 % всіх смертей від МІ та понад 80 % усіх випадків набуті інвалідності після інсульту, що робить МІ значним викликом для систем охорони здоров'я та обумовлює гостру потребу в підвищенні якості допомоги та нових підходах, щоб забезпечити вищу ефективність профілактики та лікування МІ [4, 5].

Патологія головного мозку має тісний зв'язок із патологією нирок, і в літературі можна знайти багато повідомлень про взаємозв'язок між порушенням функції нирок та серцево-судинними захворюваннями [6, 7]. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є фактором ризику серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань [7, 8]. Більшість пацієнтів із ХХН помирають не від ХХН як такої, а від кардіоваскулярних ускладнень, зокрема третьою за частотою причиною смерті в них є МІ [9]. Tsagalis et al. продемонстрували, що в пацієнтів із гострим МІ порушення функції нирок на момент госпіталізації є предиктором нових судинних подій та смерті [10]. Результати низки досліджень свідчать про те, що розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² є незалежним предиктором розвитку МІ та тяжчих його наслідків [11–13]. Разом із тим, попри клінічне значення ХХН, їй нечасто приділяють належну увагу в пацієнтів із гострими серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями, і багато аспектів цієї проблеми залишаються недостатньо вивченими. Хоча визначення рівня креатиніну сироватки є відносно простим та доступним дослідженням, яке рутинно виконується при гострому МІ або гострому коронарному синдромі, у медичній документації не завжди можна знайти достатньо інформації щодо рШКФ пацієнта. Водночас ренальна дисфункція може бути при незначному підвищенні рівня креатиніну і навіть при його нормальному рівні [14]. Rozenbaum et al. дійшли висновку, що неявну ренальну дисфункцію (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² при креатиніні в межах

норми) можуть мати до 20 % пацієнтів, які були госпіталізовані з гострим коронарним синдромом. Це категорія пацієнтів підвищеного ризику, у яких ниркова недостатність негативно впливає на результати лікування і при цьому нерідко залишається нерозпізнаною [15]. Стратифікація ризику з метою виявлення пацієнтів із високим ризиком ускладнень та поганого результату лікування є важливим аспектом надання медичної допомоги, що дозволяє вносити відповідні зміни в тактику лікувальних заходів. Попри той факт, що сьогодні не існує специфічного лікування ренальної дисфункції з доведеною ефективністю, її виявлення має велике значення для лікування супутніх захворювань, організації спостереження та правильного добору лікарських засобів, багато з яких видаляються з організму через нирки [16].

Метою нашого дослідження була оцінка частоти та ступеня тяжкості ренальної дисфункції в пацієнтів із МІ, які перебували на стаціонарному лікуванні в різні періоди захворювання, а також визначення предикторів помірної чи тяжкої зниження рШКФ.

Матеріали та методи

1. Вибірка та умови дослідження

Дослідження проведене в інсультному центрі (ІЦ), відділенні багатопрофільної лікарні (медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»). Структура і процеси в ІЦ відповідають сучасним галузевим стандартам і принципам функціонування інтегрованого інсультного блоку: з пацієнтами працює мультидисциплінарна команда фахівців; медична допомога надається відповідно до адаптованих вітчизняних та провідних закордонних клінічних настанов; ретельне обстеження з визначенням імовірної етіології (підтипу) МІ; рання комплексна вторинна профілактика; достатній обсяг реабілітаційних практик. В усіх пацієнтів були проведені повний неврологічний огляд з оцінюванням за допомогою набору інсультних шкал після госпіталізації та перед випискою з ІЦ і необхідні додаткові дослідження, що включали нейровізуалізацію (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія головного мозку), візуалізацію церебральних судин за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної ангіографії, трансторакальну ехокардіографію, реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях та холтерівський моніторинг серцевого ритму протягом 24–72 год. Усі пацієнти були оглянуті кардіологом, а також у разі потреби й іншими спеціалістами. Лабораторні дослідження виконувались у сертифікованій лікарняній клініко-діагностичній лабораторії. Рівень креатиніну в сироватці визначали за допомогою ензиматичного колориметричного тесту на автоматичному аналізаторі DiaSys respons® 920. Критеріями включення в дослідження були клінічний діагноз МІ, підтверджений результатами нейровізуалізації, стаціонарне лікування в ІЦ тривалістю не менше 3 діб у період із лютого 2010 року по вересень 2018 року, наявність повного набору необхідних даних. Були виключені з дослідження пацієнти, які померли протягом стаціонарного ліку-

вання, а також пацієнти, які мали субарахноїдальний крововилив внаслідок розриву аневризми мозкової артерії або вкрай тяжкі супутні захворювання, що істотно впливали на результати лікування (пізня стадія злоякісного новоутворення, гематологічні захворювання, незрошені переломи кісток, кахексія, сепсис тощо).

2. Показники, що були проаналізовані

Визначений набір клінічних та лабораторних даних кожного з пацієнтів був внесений лікуючими лікарями до спеціально створеної бази даних. Показники включали вік, стать, тип та підтип МІ, документування основних судинних факторів ризику (артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, інсульт в анамнезі, гіперліпідемія, ожиріння, куріння, зловживання алкоголем), оцінки тяжкості неврологічного дефіциту за інсультною шкалою Національних інститутів здоров'я (NIHSS) та ступеня обмежень життєдіяльності за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (мШР) після госпіталізації в ІЦ та перед випискою. На основі клініко-інструментальних та лабораторних показників за типом МІ усі пацієнти були розподілені на дві групи: з ішемічним інсультом (ІІ) та геморагічним інсультом (ГІ). Пацієнти з ІІ відповідно до найбільш імовірної причини ураження мозку були розподілені на чотири основні етіопатогенетичні підтипи: атеросклеротичний (АТ), кардіоемболічний (КЕ), лакунарний (ЛА) та інший (ІН), куди були віднесені пацієнти з іншою встановленою чи невстановленою причиною ІІ. Причиною всіх ГІ у нашій вибірці були внутрішньомозкові крововиливи (ВМК). Під ожирінням, відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, розуміли індекс маси тіла $\geq 30,0$ кг/м². Наявність в анамнезі артеріальної гіпертензії документували в разі, якщо в пацієнта до МІ артеріальний тиск неодноразово був $\geq 140/90$ мм рт.ст. та/або йому було призначене медикаментозне лікування з приводу артеріальної гіпертензії. Наявність цукрового діабету документувалась у разі відповідних записів у медичній документації. Визначення рШКФ проводили на основі рівня креатиніну сироватки за допомогою формули співробітництва з епідеміології хронічної хвороби нирок (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration — CKD-EPI), яка вважається найбільш точною [6]. Згідно із сучасними клінічними настановами, на основі ШКФ виокремлюють 6 стадій ХХН: G1 — нормальна або висока (> 90 мл/хв/1,73 м²), G2 — легке зниження (60–89 мл/хв/1,73 м²), G3a — між легким та помірним зниженням (45–59 мл/хв/1,73 м²), G3b — між помірним та тяжким зниженням (30–44 мл/хв/1,73 м²), G4 — тяжке зниження (15–29 мл/хв/1,73 м²), G5 — термінальна ниркова недостатність (< 15 мл/хв/1,73 м²) [17]. У цьому дослідженні залежно від рШКФ усі пацієнти були розподілені на 5 категорій: нормальна рШКФ (G1), легке зниження рШКФ (G2), помірне зниження рШКФ (G3a, G3b), тяжке зниження рШКФ (G4, G5). Періоди МІ залежно від часу, що минув з імовірного моменту появи перших його проявів до госпіталізації в ІЦ, по-

діляли на найгостріший (0–24 години), гострий (1–7-й день), ранній підгострий (з 8-го по 90-й день), пізній підгострий (з 91-го по 180-й день) та віддалений (пізніше 180-го дня) [18].

3. Статистичний аналіз

Якісні змінні виражені через частоту та відсотки. Кількісні змінні були відображені за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу (МКІ), розподіл показників не відповідав закону нормального розподілу. Для порівняння кількісних показників у більше ніж двох групах використовувалася критерій Краскела — Уолліса (Kruskal — Wallis) та критерій множинних порівнянь Данна (Dunn). Для порівняння якісних ознак використовувалася критерій хі-квадрат (chi-square). Поріг статистичної значущості був установлений на рівні $p = 0,05$. Для аналізу зв'язку факторних та результуючої ознаки використано метод побудови моделей логістичної регресії. Розраховувалася площа під ROC-кривою моделі (AUC) та відповідний 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Для оцінки впливу факторних ознак розраховано показники відношення шансів (ВШ) та 95% ДІ. Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакета MedCalc® Statistical Software version 19.6, 2020 (<https://www.medcalc.org>).

Результати

У вибірку дослідження були включені 360 пацієнтів (41,7 % жінок). Вік пацієнтів становив від 28 до 95 років (медіана — 66 років, МКІ 58–75). У 301 пацієнта (83,6 %) МІ був віднесений до ішемічного типу, у 59 (16,4 %) — до геморагічного типу. Серед учасників дослідження 75 (20,8 %) пацієнтів надійшли в найгострішому періоді, 76 (21,1 %) — у гострому, 121 (33,6 %) — у ранньому підгострому, 34 (9,5 %) — у пізньому підгострому та 54 (15,0 %) — у віддаленому (хронічному) періоді МІ. Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації варіювала від 0 до 39 балів (медіана 10 балів, МКІ 6–17). Оцінка ступеня обмеження життєдіяльності після госпіталізації за мШР була від 0 до 5 балів (медіана 4,0, МКІ 3,0–5,0). В учасників дослідження була висока поширеність основних судинних факторів ризику: 296 пацієнтів (82,2 %) страждали від артеріальної гіпертензії (АГ), у 103 (28,6 %) — раніше був установлений діагноз цукрового діабету (ЦД) (як правило, ЦД 2-го типу), у 131 хворого (36,4 %) була діагностована фібриляція передсердь (ФП), 110 осіб (30,6 %) мали ожиріння, 53 учасники (14,7 %) були активними курцями, 59 (16,4 %) — зловживали алкоголем, а у 84 осіб (23,3 %) МІ був повторним.

У дослідженій популяції значення рШКФ коливались від 11,1 до 174,7 мл/хв/1,73 м² (медіана 87,8 мл/хв/1,73 м² (МКІ 62,5–98,5)). У 162 досліджених пацієнтів (45,0 %) була нормальна рШКФ, у 116 (32,2 %) — спостерігалось легке зниження рШКФ, а у 82 (22,8 %) — помірне чи тяжке зниження рШКФ. Дані щодо частоти нормальних та знижених показників рШКФ у

пацієнтів із різними типами та підтипами МІ наведені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, легке зниження рШКФ було виявлене в 98 пацієнтів із ІІ (32,6 %) і у 18 пацієнтів із ГІ (30,5 %), тоді як помірне чи тяжке зниження рШКФ мало місце в 68 пацієнтів із ІІ (22,6 %) і в 14 пацієнтів із ГІ (23,7 %). Ці відмінності в пацієнтів із різними типами МІ не були статистично значущими ($p > 0,05$). Серед підтипів ІІ легке зниження рШКФ частіше зустрічалось при КЕ (57 — 41,9 %), а найрідше — при АТ (28 — 23,1 %), і відмінності між підтипами ІІ були статистично значущими ($p = 0,02$ за критерієм χ^2 -квадрат). Загалом будь-яке зниження рШКФ частіше спостерігалось у пацієнтів із КЕ порівняно з пацієнтами з АТ: 63,2 та 47,9 % відповідно ($p < 0,05$). Кількість випадків, що були віднесені до інших підтипів ІІ (ЛА, ІН), була відносно малою, що не дає змоги робити якісь надійні висновки.

Однофакторний аналіз

Пошук зв'язку помірного чи тяжкого зниження рШКФ з іншими характеристиками пацієнтів (вік, стать, наявність основних судинних факторів ризику, період інсульту, початкова тяжкість неврологічного дефіциту за NIHSS, ступінь обмежень життєдіяльності за мШР після госпіталізації) був проведений за допомогою однофакторного регресійного аналізу, результати якого наведені в табл. 2.

Згідно з результатами однофакторного аналізу, лише два чинники мали статистично значущий зв'язок із помірним або тяжким зниженням рШКФ: чоловіча стать (ВШ 4,2; 95% ДІ 2,3–7,7; $P < 0,001$) та наявність в анамнезі АГ (ВШ 2,8; 95% ДІ 1,2–6,3; $P = 0,016$). Для решти факторних ознак статистично значущого зв'язку з помірним або тяжким зниженням рШКФ у нашій популяції не виявлено.

Багатофакторний аналіз

Для виявлення незалежних предикторів ризику помірного чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів із МІ після госпіталізації в ІЦ було використано метод покрокового (stepwise) відкидання/додавання ознак (із порогом відкидання $p > 0,1$ та порогом додавання

$p < 0,05$) у багатофакторній моделі регресії з урахуванням усіх факторних ознак. У результаті відбору виділено три ознаки, які мали незалежний зв'язок (табл. 3).

Відповідно до результатів багатофакторного аналізу, незалежними предикторами помірного чи тяжкого зниження рШКФ виявились такі три фактори: вік пацієнта (ВШ 1,02; 95% ДІ 1,00–1,05, у середньому на кожен додатковий рік, $P = 0,044$), чоловіча стать (ВШ 5,2; 95% ДІ 2,7–9,9; $P < 0,001$) та наявність в анамнезі АГ (ВШ 2,7; 95% ДІ 1,2–6,4; $P = 0,022$). Модель, що була побудована на виділеному наборі факторних ознак, виявилася адекватною (χ^2 -квадрат = 36,6 при 3 ступенях свободи, $p < 0,001$). Крива операційних характеристик побудованої моделі показана на рис. 1.

Площа під кривою AUC = 0,70 (95% ДІ 0,65–0,75), що свідчить про помірний ступінь вираженості зв'язку ризику зниження рШКФ з виокремленими ознаками.

Обговорення

У цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні досить великої когорти пацієнтів із МІ різної тяжкості, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ у різні періоди захворювання (від найгострішого до віддаленого), наша мета полягала у визначенні рШКФ на момент госпіталізації і пошуку зв'язків між помірною чи тяжкою ренальною дисфункцією (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) та часом до надходження в ІЦ і низкою клініко-демографічних характеристик пацієнтів. Наскільки нам відомо, це перше дослідження такого роду в пацієнтів із МІ, яке було проведене в Україні з використанням формули СКД-ЕРІ для оцінки рШКФ. Важливою знахідкою цього дослідження є висока частота зниження рШКФ у пацієнтів із МІ. Загалом у популяції дослідження нормальна рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м² була документована лише в 162 (45,0 %) пацієнтів, тоді як у 116 (32,2 %) учасників було виявлене легке зниження, а у 82 (22,8 %) — помірне чи тяжке зниження рШКФ, що відповідало 3–5-й стадії ХХН. Про високу частоту ренальної дисфункції в пацієнтів із МІ свідчать результати й інших нещодавніх досліджень. Зокрема, у масштабному когортному дослідженні пацієнтів із МІ у США ($N = 204\,652$) ознаки порушення функції нирок (рШКФ < 60 мл/

Таблиця 1. Частота зниження рШКФ у пацієнтів із різними підтипами мозкових інсультів

Тип та підтип МІ	Число пацієнтів	Нормальна рШКФ	Легке зниження рШКФ*	Помірне чи тяжке зниження рШКФ†
ІІ	301	135	98	68
АТ	121	63	28	30
КЕ	136	50	57	29
ЛА	24	9	8	7
ІН	20	13	5	2
ГІ	59	27	18	14

Примітки: АТ — атеротромботичний підтип ІІ; ГІ — геморагічний інсульт; ІН — інший визначений чи не-встановлений підтип ІІ; ІІ — ішемічний інсульт; КЕ — кардіоемболічний підтип ІІ; ЛА — лакунарний підтип ІІ; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; * — рШКФ від 89 до 60 мл/хв/1,73 м²; † — рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м².

Таблиця 2. Характеристики моделі зв'язку помірного чи тяжкого зниження рШКФ із клініко-демографічними характеристиками пацієнтів із МІ (за результатами однофакторного аналізу)

Фактор		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості Р відмінності коефіцієнта моделі від 0	ВШ (95% ДІ)
Вік		0,006 $\pm$ 0,010	0,574	–
Стать	Жіноча	Референтний		
	Чоловіча	1,44 $\pm$ 0,31	< 0,001	4,2 (2,3–7,7)
Цукровий діабет	Ні	Референтний		
	Так	0,41 $\pm$ 0,27	0,125	–
Ожиріння	Ні	Референтний		
	Так	0,14 $\pm$ 0,27	0,596	–
АГ	Ні	Референтний		
	Так	1,02 $\pm$ 0,42	0,016	2,8 (1,2–6,3)
Інсульт в анамнезі	Ні	Референтний		
	Так	0,08 $\pm$ 0,29	0,797	–
ФП	Ні	Референтний		
	Так	0,27 $\pm$ 0,27	0,317	–
Гіперліпідемія	Ні	Референтний		
	Так	0,64 $\pm$ 0,37	0,086	–
Куріння	Ні	Референтний		
	Так	0,56 $\pm$ 0,33	0,083	–
Зловживання алко-голем	Ні	Референтний		
	Так	0,49 $\pm$ 0,32	0,124	–
Час від початку захворювання до госпіталізації в інсультний центр		0,0011 $\pm$ 0,0018	0,550	–
Початкова оцінка за мШР		0,08 $\pm$ 0,10	0,424	–
Початкова оцінка за NIHSS		0,011 $\pm$ 0,016	0,512	–
Підтип інсульту	ЛА	Референтний		
	АТ	–0,22 $\pm$ 0,50	0,654	–
	ІН	–1,31 $\pm$ 0,87	0,132	–
	ГІ	–0,28 $\pm$ 0,54	0,606	–
	КЕ	–0,42 $\pm$ 0,50	0,399	–

Примітки: АТ — атеротромботичний підтип ІІ; ВШ — відношення шансів; ГІ — геморагічний інсульт; ДІ — довірчий інтервал; ІН — інший визначений чи нестановлений підтип ІІ; ІІ — ішемічний інсульт; КЕ — кардіоемболічний підтип ІІ; ЛА — лакунарний підтип ІІ; мШР — модифікована шкала Ренкіна; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ФП — фібриляція передсердь; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

Таблиця 3. Коефіцієнти 3-факторної моделі для оцінювання ризику помірного чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів із МІ

Фактор		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості Р відмінності коефіцієнта моделі від 0	ВШ (95% ДІ)
Вік		0,025 $\pm$ 0,012	0,044	1,02 (1,00–1,05)
Стать	Жіноча	Референтний		
	Чоловіча	1,65 $\pm$ 0,33		5,2 (2,7–9,9)
АГ	Ні	Референтний		
	Так	1,00 $\pm$ 0,44	0,022	2,7 (1,2–6,4)

хв/1,73 м²) були наявні в більшості учасників (51,2 %) й асоціювались зі значно вищим ризиком смерті протягом 30 днів та 1 року від початку захворювання [19]. Згідно з результатами великого популяційного дослідження інсульту в Ірландії, ренальна дисфункція була виявлена в 44,6 % пацієнтів з II або транзиторною ішемічною атакою, а рШКФ < 45 мл/хв/м² була незалежним предиктором смерті або залежності від сторонньої допомоги [20]. У нашому дослідженні частота ренальної дисфункції була дещо вищою (55 % пацієнтів), оскільки ми враховували легке зниження рШКФ і не включали пацієнтів із минулими неврологічними порушеннями, властивими для транзиторних ішемічних атак. Інші дослідники, навпаки, дійшли висновку, що ознаки ренальної дисфункції мають лише близько 25 % пацієнтів із МІ [21]. Оскільки понад 40 % учасників нашого дослідження були госпіталізовані в ІЦ у найгострішому чи гострому періоді МІ, у них могло відмічатися гостре ураження нирок (ГУН). Однак ми не виявили статистично значущого зв'язку між зниженням рШКФ та періодом МІ. Більше того, у нашій вибірці значно переважали пацієнти з II, тоді як результати метааналізу 13 досліджень із понад 5 млн учасників свідчили, що ГУН частіше зустрічається при гострому ВМК, ніж при II [22]. На сьогодні не зовсім зрозуміло, чим обумовлене зниження рШКФ у пацієнтів із гострим МІ — ГУН, прогресуванням ХХН чи впливом обох цих чинників. Крім того, ГУН та ХХН взаємопов'язані: у пацієнтів із ХХН вище ризик ГУН при гострому МІ, а ГУН після інсульту асоціюється з прогресуванням ХХН і розвитком термінальної ниркової недостатності [12].

Ми не виявили статистично значущих відмінностей залежно від типу МІ, що відповідає даним літератури [22]. Асоціація ренальної дисфункції з КЕ-підтипом II, що була виявлена в нашому дослідженні, не викликає

здивування. Більшість пацієнтів із такими захворюваннями, як ФП та ХХН, є літніми особами з високою коморбідністю, тобто мають множинні хронічні захворювання та судинні фактори ризику, зокрема АГ, ЦД та дисліпідемію, які індукують та потенціюють прогресування одне одного, збільшуючи загальний ризик нових судинних подій та смерті [12]. ФП і ХХН можуть розглядатися як сурогатний маркер поганого загального стану здоров'я пацієнтів [16].

Результати багатофакторного аналізу свідчили, що незалежними предикторами зниження рШКФ є вік пацієнта, чоловіча стать та наявність в анамнезі АГ. Складний взаємозв'язок між ХХН та цереброваскулярними захворюваннями пов'язаний із тим, що нирки та головний мозок мають багато спільного з точки зору судинної організації. Крім того, зважаючи на велику потребу в кровопостачанні і дуже схожі механізми авторегуляції кровотоку, ці органи, імовірно, є вразливими для схожих чинників, таких як літній вік та АГ [6, 7]. У більшості досліджень був виявлений прямий зв'язок між зниженням рШКФ та віком пацієнта, проте висновки щодо поширеності ХХН залежно від статі були суперечливими: метааналіз та систематичний огляд понад 100 досліджень продемонстрували, що результати переважної більшості досліджень свідчили про вищу частоту ХХН у жінок, однак у 13 дослідженнях частіше цей розлад зустрічався в чоловіків [23]. Значно тісніший зв'язок зниження рШКФ із чоловічою статтю в нашому дослідженні залишається не до кінця зрозумілим. Слід зазначити, що в літніх осіб із ХХН та супутніми захворюваннями, такими як ЦД та АГ, вище частота судинних подій, що може бути обумовлено змінами в механізмах реабсорбції натрію та глюкози [24]. Зважаючи на тонку структуру нейронних мереж, накопичення патологічних змін у дрібних судинах та білій речовині головного мозку може сприяти прогресуванню цереброваскулярних захворювань та пов'язаних із ними неврологічних та когнітивних порушень [7]. Крім традиційних факторів, що обумовлюють взаємозв'язок між ХХН та МІ (АГ, ЦД, гіперліпідемія), є повідомлення про низку додаткових чинників, які можуть сприяти судинним ураженням головного мозку. До їх числа відносять ендотеліальну дисфункцію, кальцифікацію судин, втрату еластину мембранами артерій, хронічне запалення, порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра, хронічну анемію, коливання артеріального тиску, порушення функції тромбоцитів та церебральні мікрогеморагії [6, 12].

Близько 10 років тому в дослідженні 821 пацієнта з гострим МІ було продемонстровано, що хронічна ренальна дисфункція асоціюється з підвищеною летальністю та гіршими результатами лікування порівняно з пацієнтами зі збереженою функцією нирок [25]. Пізніше Zorrilla-Vaca et al. дійшли висновку, що ГУН частіше зустрічається при гострому ВМК, але є незалежним предиктором поганого результату лікування лише при II [22]. Інші дослідники, навпаки, дійшли висновку, що ренальна дисфункція погіршує результа-

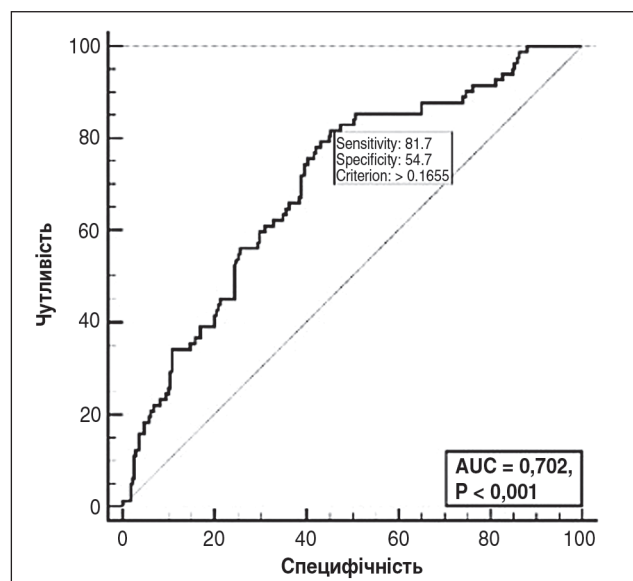


Рисунок 1. ROC-крива 3-факторної моделі оцінювання ризику помірного чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів із МІ при госпіталізації

ти лікування саме при геморагічному інсульті, але не при ІІ [20]. Водночас Khatrī et al. зазначили, що пацієнти з ВМК та ренальною дисфункцією мають вищий ризик летальності, але не обмежень життєдіяльності в подальшому [26]. Відтак у подальших дослідженнях варто зосередити увагу на прогностичному значенні ренальної дисфункції, включаючи її вплив на функціональну спроможність та когнітивні функції в пацієнтів із МІ.

Висновки

1. Певний ступінь ренальної дисфункції мали більше половини пацієнтів із МІ, і майже у чверті з них спостерігалось помірне чи тяжке зниження рШКФ (стадії 3–5 ХХН), що необхідно враховувати при виборі лікарських засобів.

2. Ренальна дисфункція найчастіше зустрічається при КЕ-підтипі ІІ, що може свідчити про гірший загальний стан здоров'я цієї категорії пацієнтів.

3. Помірне чи тяжке зниження рШКФ мало незалежні асоціації зі старшим віком, чоловічою статтю та наявністю в анамнезі АГ, що вказує на потенційну можливість підвищення ефективності профілактики як МІ, так і ХХН за рахунок поліпшення лікування АГ.

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

Список літератури

1. Campbell B.C.V., Khatrī P. Stroke. *Lancet*. 2020 Jul 11. 396(10244). 129–142. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31179-X.
2. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019). Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington, 2020. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Accessed: November 28, 2020.
3. Kim J., Thayabaranathan T., Donnan G.A., Howard G., Howard V.J., Rothwell P.M. et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int. J. Stroke*. 2020 Oct. 15(8). 819–838. doi: 10.1177/1747493020909545.
4. Langhorne P., O'Donnell M.J., Chin S.L., Zhang H., Xavier D., Avezum A. et al. Practice patterns and outcomes after stroke across countries at different economic levels (INTERSTROKE): an international observational study. *Lancet*. 2018, May 19. 391(10134). 2019–2027. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30802-X.
5. Pandian J.D., Kalkonde Y., Sebastian I.A., Felix C., Urimubenshi G., Bosch J. Stroke systems of care in low-income and middle-income countries: challenges and opportunities. *Lancet*. 2020, Oct 31. 396(10260). 1443–1451. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31374-X.
6. Hanna R.M., Ferrey A., Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K. Renal-Cerebral Pathophysiology: The Interplay Between Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2020. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105461.
7. Lau W.L., Nunes A.C.F., Vasilevko V., Floriolli D., Lertpanit L., Savoj J. et al. Chronic kidney disease increases cerebral microbleeds in mouse and man. *Transl. Stroke Res*. 2020 Feb. 11(1). 122–134. doi: 10.1007/s12975-019-00698-8.

8. Kajitani N., Uchida H.A., Suminoe I., Kakio Y., Kitagawa M., Sato H., Wada J. Chronic kidney disease is associated with carotid atherosclerosis and symptomatic ischaemic stroke. *J. Int. Med. Res*. 2018 Sep. 46(9). 3873–3883. doi: 10.1177/0300060518781619.
9. Grams M.E., Yang W., Rebholz C.M., Wang X., Porter A.C., Inker L.A. et al.; CRIC Study Investigators. Risks of adverse events in advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am. J. Kidney Dis*. 2017 Sep. 70(3). 337–346. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.050.
10. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., Manios E., Stamatelopoulos K., Laggouranis A., Vemmos K.N. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009 Jan. 24(1). 194–200. doi: 10.1093/ndt/gfn471.
11. Toyoda K., Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol*. 2014 Aug. 13(8). 823–33. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70026-2.
12. Chelluboina B., Vemuganti R. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2019 Oct. 39(10). 1893–1905. doi: 10.1177/0271678X19866733.
13. Masson P., Webster A.C., Hong M., Turner R., Lindley R.I., Craig J.C. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015 Jul. 30(7). 1162–1169. doi: 10.1093/ndt/gfv009.
14. Pereg D., Rozenbaum Z., Vorobeichik D., Shlomo N., Gilad R., Bloch S. et al. Prevalence and Significance of Unrecognized Renal Dysfunction in Patients with Stroke. *Am. J. Med*. 2016 Oct. 129(10). 1074–1081. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.003.
15. Rozenbaum Z., Leader A., Neuman Y., Shlezinger M., Goldenberg I., Mosseri M., Pereg D. Prevalence and Significance of Unrecognized Renal Dysfunction in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Am. J. Med*. 2016 Feb. 129(2). 187–194. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.017.
16. Ding W.Y., Lip G.Y.H. Does Renal Function Predict Short-And Medium-Term Mortality and Hospital Readmissions in Post-stroke Patients? *Stroke*. 2018 Dec. 49(12). 2812–2813. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023723.
17. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P., Fukagawa M., Herzog C.A., McCann L. et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann. Intern. Med*. 2018, Mar 20. 168(6). 422–430. doi: 10.7326/M17-2640.
18. Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G., Ward N.S., Wolf S.L., Borschmann K. et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int. J. Stroke*. 2017 Jul. 12(5). 444–450. doi: 10.1177/1747493017711816.
19. El Husseini N., Fonarow G.C., Smith E.E., Ju C., Sheng S., Schwamm L.H. et al. Association of kidney function with 30-day and 1-year poststroke mortality and hospital readmission: Get with The Guidelines-Stroke. *Stroke*. 2018 Dec. 49(12). 2896–2903. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022011.
20. Hayden D., McCarthy C., Akijian L., Callaly E., Ni Chroinin D., Horgan G. et al. Renal dysfunction and chronic kidney disease in ischemic stroke and transient ischemic attack: a population-based study. *Int. J. Stroke*. 2017 Oct. 12(7). 761–769. doi: 10.1177/1747493017701148.

21. Hao Z., Wu B., Lin S., Kong F.-Y., Tao W.-D., Wang D.-R., Liu M. Association Between Renal Function and Clinical Outcome in Patients with Acute Stroke. *Eur. Neurol.* 2010. 63(4). 237–242. doi: 10.1159/000285165.
22. Zorrilla-Vaca A., Ziai W., Connolly E.S. Jr, Geocadin R., Thompson R., Rivera-Lara L. Acute Kidney Injury Following Acute Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Prevalence Rate and Mortality Risk. *Cerebrovasc. Dis.* 2018. 45(1–2). 1–9. doi: 10.1159/000479338.
23. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S., Hobbs F.D.R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016. 11(7). e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
24. Herrington W.G., Preiss D., Haynes R., von Eynatten M., Staplin N., Hauske S.J. et al. The potential for improving cardiovascular outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin. Kidney J.* 2018 Dec. 11(6). 749–761. doi: 10.1093/ckj/sfy090.
25. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y., Merzeliak O., Toashi M., Orion D. et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2009 Apr. 40(4). 1296–1303. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.520882.
26. Khatri R., Afzal M.R., Qureshi M.A., Maud A., Huanyu D., Jose Rodriguez G. Pre-Existing Renal Failure Increases In-Hospital Mortality in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019 Feb. 28(2). 237–242. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.036.

Отримано/Received 12.11.2020

Рецензовано/Revised 24.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2020 ■

Information about authors

Yu. Flomin, MD, PhD, Head of Stroke Center, Medical Center “Universal Clinic” “Oberig”, Kyiv, Ukraine
 Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine;
<https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>
 O.M. Chervonopyska, cardiologist, Medical Center “Universal Clinic” “Oberig”, Kyiv, Ukraine
 V.G. Gurianov, Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine
 L.I. Sokolova, Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Фломин Ю.В.¹, Иванов Д.Д.³, Червонопиская Е.М.¹, Гурьянов В.Г.², Соколова Л.И.²

¹Медицинский центр «Универсальная клиника «Обериг», г. Киев, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца МЗ Украины, г. Киев, Украина

³Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

Частота, степень и предикторы ренальной дисфункции у пациентов с мозговым инсультом

Резюме. Цель — оценка частоты и степени тяжести почечной дисфункции у пациентов с мозговым инсультом (МИ) и определение предикторов умеренного или тяжелого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). **Материалы и методы.** Проведен анализ данных 360 пациентов с верифицированным диагнозом МИ, которые в 2010–2018 гг. были госпитализированы в разные периоды МИ. У всех участников при поступлении на автоматическом анализаторе DiaSys resposn® 920 был определен уровень креатинина в крови, а затем по формуле СКД-EPI определена рСКФ. Показатели рСКФ от 89 до 60 мл/мин/1,73 м² считали легким, а < 60 мл/мин/1,73 м² — умеренным или тяжелым снижением рСКФ. Качественные переменные отражены как число и проценты, количественные переменные — с помощью медианы и межквартильного интервала (МКИ). Анализ данных проводился с использованием пакета MedCalc® Statistical Software. **Результаты.** В выборке женщины составили 41,7 %, медиана возраста составила 66 лет (МКИ 58–75), у 301 (83,6 %) пациента диагностирован ишемический инсульт (ИИ), медиана исходной оценки по NIHSS — 10 баллов (МКИ 6–17). У участников документирована высокая частота основных сосудистых факторов риска: 82,2 % страдали артериальной гипертензией (АГ), 36,4 % — фибрилляцией предсердий, 28,6 % — сахарным диабетом, 30,6 % — ожирением, 14,7 % были курильщиками, 16,4 % злоупотребляли алкоголем, а у 23,3 % МИ был повторным. Показатели рСКФ варьировали от 11,1 до 174,7 мл/мин/1,73 м² (медиана 87,8, МКИ

62,5–98,5). У 55,0 % пациентов рСКФ была снижена, в частности у 32,2 % наблюдалось легкое, а у 22,8 % — умеренное или тяжелое снижение рСКФ. Значимых различий по рСКФ при различных типах МИ не обнаружено, но снижение рСКФ чаще наблюдалось при кардиоэмболическом ИИ по сравнению с атеротромботическим ИИ: 63,2 и 47,9 % соответственно (p < 0,05). Согласно результатам многофакторного анализа, независимыми предикторами умеренного или тяжелого снижения рСКФ оказались возраст пациента (отношение шансов (ОШ) 1,02; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,05, в среднем на каждый дополнительный год, p = 0,044), мужской пол (ОШ 5,2; 95% ДИ 2,7–9,9; p < 0,001) и наличие в анамнезе АГ (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,2–6,4; p = 0,022). Модель, построенная на основе трех выделенных факторов, оказалась адекватной, но площадь под кривой AUC = 0,70 (95% ДИ 0,65–0,75) свидетельствует об умеренной связи. **Выводы.** Ренальную дисфункцию имеют больше половины пациентов с МИ, и почти в 1/4 случаев наблюдается умеренное или тяжелое снижение рСКФ (хроническая болезнь почек 3–5-й стадий). Поскольку АГ является предиктором умеренной или тяжелой ренальной дисфункции у пациентов с МИ, лучший контроль АГ (прежде всего с помощью ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы) может быть действенным способом профилактики тяжелой хронической болезни почек.

Ключевые слова: мозговой инсульт; ренальная дисфункция; хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; профилактика

Yu.V. Flomin¹, D.D. Ivanov³, O.M. Chervonopyska¹, V.G. Gurianov², L.I. Sokolova²

¹Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Frequency, severity and predictors of renal dysfunction in patients with cerebral stroke

Abstract. Background. The purpose was to evaluate the frequency and severity of renal dysfunction in patients with cerebral stroke (CS) and to determine predictors of moderate or severe reduction in estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Material and methods. Data of 360 enrolled patients with a verified diagnosis of CS admitted in 2010–2018 at different CS phases were analyzed. Upon admission, blood creatinine levels were determined in all participants on the DiaSys respns®920 automatic analyzer, and their eGFR was calculated using the CKD-EPI formula. EGFR from 89 to 60 ml/min/1.73 m² was considered mildly, and < 60 ml/min/1.73 m² — moderately or severely decreased. Qualitative variables are shown as numbers and percentages, quantitative variables — using the median and interquartile range (IQR). Data analysis was performed using MedCalc® Statistical Software. **Results.** In the sample, 41.7 % of participants were women, the median age was 66 years (IQR 58–75), 301 (83.6 %) patients were diagnosed with ischemic stroke (IS), the median of the baseline National Institutes of Health Stroke Scale score was 10 (IQR 6–17). High frequency of major vascular risk factors was documented: 82.2 % of individuals had arterial hypertension (AH), 36.4 % — atrial fibrillation, 28.6 % — diabetes mellitus, 30.6 % were obese, 14.7 % were current smokers, 16.4 % had alcohol abuse, and 23.3 % had recur-

rent CS. Their eGFR varied from 11.1 to 174.7 ml/min/1.73 m² (median 87.8, IQR 62.5–98.5). Reduced eGFR was found in 55.0 % of patients, including 32.2 % with mild and 22.8 % with moderate or severe reduction. There were no significant differences in eGFR in different types of CS, but eGFR reduction was more often observed in cardioembolic IS compared to atherothrombotic one: 63.2 and 47.9 %, respectively ($p < 0.05$). According to the results of multivariate analysis, the patient's age (odds ratio (OR) 1.02; 95% confidence interval (CI) 1.00–1.05, on average for each additional year, $p = 0.044$), male sex (OR 5.2; 95% CI 2.7–9.9; $p < 0.001$) and a history of AH (OR 2.7; 95% CI 1.2–6.4; $p = 0.022$) were independent predictors of moderate or severe eGFR reduction. The model built on these three variables was adequate, but the area under the curve of 0.70 (95% CI 0.65–0.75) indicates a moderate correlation. **Conclusions.** More than half of CS patients have renal dysfunction, and in almost 1/4 of cases, there is a moderate or severe decrease in eGFR (stages 3–5 of chronic kidney disease). Since AH is a predictor of a moderate or severe renal dysfunction in patients with MI, better control of AH (primarily with renin-angiotensin system inhibitors) can be an effective strategy to prevent severe chronic kidney disease.

Keywords: cerebral stroke; renal dysfunction; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; prevention

Моксогама®

Moxonidine

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

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



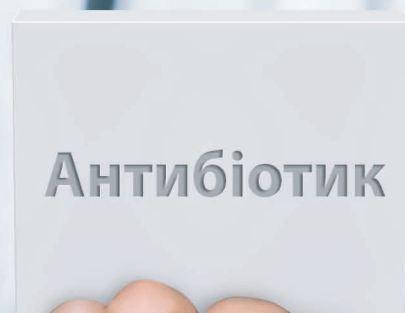
МОКСОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії. **Склад:** 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання:** артеріальна гіпертензія. **Побічні ефекти.** Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення,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



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

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

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



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

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

Канефрон® Н

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

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

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

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

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

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина).

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

Шебеко С.К., Черних В.В., Зупанець К.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Нефропротекторний вплив рослинної композиції BNO 2103 у щурів з нирковою недостатністю

Резюме. *Мета* цього дослідження — вивчити нефропротекторні властивості BNO 2103 на моделі хромат-індукованої ниркової недостатності в щурів і довести можливість використання BNO 2103 у клінічній практиці для комплексного лікування хронічної хвороби нирок.

Матеріали та методи. Досліджували 50 щурів, розділених на п'ять груп. Препарати BNO 2103, преднізолон і леспефрил вводили протягом 20 днів. Визначали видільну функцію і функціональний стан нирок, біохімічні параметри крові та показники азотистого обміну.

Результати. Під впливом BNO 2103 реєстрували вірогідне покращення видільної функції нирок, азотистого обміну й біохімічних параметрів крові порівняно з групою контрольної патології. Також композиція BNO 2103 перевершувала препарати порівняння щодо більшості показників.

Висновки. Композиція BNO 2103 продемонструвала нефропротекторний, гіпозотемічний і діуретичний вплив, і її можна використовувати як компонент комбінованої терапії хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; BNO 2103; нефропротекторний вплив; фітотерапія; експериментальне лікування

1. Вступ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з глобальних проблем сьогодення в медицині всього світу [1]. На сьогодні повернення до проблеми ХХН дуже важливе, оскільки вона стосується як соціально-економічних, так і загальних медичних аспектів [2].

Відповідно до результатів дослідження, проведеного у 12 країнах із загальною кількістю 75 058 учасників, поширеність ХХН серед дорослих достатньо висока: 14,3 % — у загальній популяції, 36,1 % — у групах високого ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання) [3]. Приблизно два мільйони людей мають термінальну стадію хронічної ниркової недостатності, і частка таких захворювань щорічно зростає на 5–7 % [4]. Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно 5–10 мільйонів людей помирає через хворобу нирок [5].

Хоча лише приблизно 1 % пацієнтів із ХХН потребує діалізу чи трансплантації нирки, економічні витрати на діаліз і трансплантацію дуже високі в усіх країнах — у середньому 5 % від річного бюджету охорони здоров'я витрачається на 1 % населення [6]. У зв'язку

з цим дуже важливо своєчасно виявляти пацієнтів із ХХН, зокрема на перших стадіях надання медичної допомоги, а також забезпечувати профілактику й лікування якомога раніше.

Існує багатий емпіричний та експериментальний досвід застосування фітонірингових препаратів при лікуванні захворювань нирок і сечовидільної системи. Проте доказова база досі недостатня. Фітофармацевтичні препарати успішно використовуються для симптоматичного лікування ХХН, але вони представлені в достатньо вузькому діапазоні попри ряд переваг, включно з м'яким терапевтичним ефектом і набагато меншим переліком побічних ефектів. Отже, актуальним практичним завданням є знаходження шляхів для розширення показань для вже відомих фітотерапевтичних агентів і дослідження можливості їх використання для лікування ХХН.

Відомий у клінічній практиці комбінований рослинний препарат BNO 2103 («Біонорика СЕ», Німеччина) використовується в комплексному лікуванні інфекцій сечових шляхів і для профілактики сечокам'яної хвороби [7, 8]. Такі показання для застосування пов'язані

зі складом ліків — комбінація трави золототисячника, листя розмарину й коренів любистку в рівній пропорції. Ці ліки мають не лише прямий діуретичний вплив, але й антибактеріальну, антиоксидантну, спазмолітичну й протизапальну дію. Нефропротекторна дія, протизапальний та анальгетичний вплив препарату були доведені при експериментальному нефриті Хеймана [9], циститі [10] та простатиті [11]. Антиоксидантна дія BNO 2103 при діабетичній нефропатії також була доведена в клінічному дослідженні [12]. У дослідженні серед пацієнтів зі стеатогепатитом із ХХН І–ІІ стадії було підтверджено вірогідне покращення видільної функції нирок на фоні комбінованого застосування BNO 2103 і S-аденозилметіоніну [13]. Також була доведена можливість безпечного використання препарату у вагітних жінок [14–16] і при алергії на антибактеріальні препарати [17]. У той же час на сьогодні кількість сучасних досліджень недостатня для формування переконливої доказової бази, для обґрунтування застосування BNO 2103 при ХХН.

Мета цього дослідження полягає у вивченні нефропротекторних властивостей BNO 2103 на моделі ниркової недостатності (НН) у щурів, щоб довести можливість використання цієї композиції в клінічній практиці для комплексного лікування ХХН.

2. Матеріали та методи

2.1. Тварини

Експериментальне дослідження проводилося на 52 безпородних самцях щурах-альбіносах з масою тіла 180–200 г, яких отримали у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ЦНДЛ ННІПФ) Національного фармацевтичного університету (НФаУ) (Харків, Україна). Тварини знаходились на стандартному раціоні для щурів і воді *ad libitum*. Щурів утримували в стандартних лабораторних умовах у добре вентилятованому приміщенні за температури $25 \pm 1^\circ\text{C}$ і відносної вологості $55 \pm 5\%$ з регулярними 12-годинними циклами світлого періоду/темряви [18, 19]. Усі дослідження проводилися відповідно до Директиви Ради ЄС 2010/63/ЄС щодо дотримання законів, настанов та адміністративних положень країнами — членами ЄС для захисту тварин, які використовуються для наукової мети [20]. Протоколи експериментів затверджувала комісія з біоетики НФаУ (затвердження № 2 від 4 листопада 2019 р.).

2.2. Об'єкт дослідження і його приготування

Об'єктом дослідження була комбінована фітокомпозиція BNO 2103 (активна речовина препарату Канефрон® Н, код дослідження РМ 19-016), яку надавала компанія «Біонорика СЕ» (Ноймаркт, Німеччина). Досліджувана фітокомпозиція складається із суміші таких екстрактів, як трава золототисячника, листя розмарину й корені любистку у формі дрібнодисперсного гігроскопічного порошку коричневого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини. Відразу перед застосуванням відповідну суспензію готували з порошку за допомогою розчинника, що містив 0,1 %

твіну і 0,5 % цеколу, змішаного за допомогою вихрової мішалки V-1 plus (Biosan, Рига, Латвія).

2.3. Препарати порівняння і їх приготування

Преднізолон по 5 мг у таблетках («Дарниця», м. Київ, Україна) вибрали як перший препарат порівняння з протизапальними, імуносупресивними, антипроліферативними властивостями, що використовується при ХХН, пов'язаний з гломерулопатіями й гломерулосклерозом [21]. Цей об'єкт вводили у формі суспензії, яку готували подібно до BNO 2103.

Пероральний розчин леспефрину («Лубнифарм», м. Лубни, Україна), рослинний препарат з діуретичною і гіпоазотемічною дією, що містить екстракт леспедези, використовувався як другий препарат порівняння. Настойки леспедези широко використовуються при НН [22]. Цей об'єкт вводили в оригінальній формі без змін.

2.4. Дизайн дослідження

Усіх тварин випадковим чином розподілили на 5 експериментальних груп:

- група 1 — інтактний контроль (ІК) (здорові тварини, які отримували розчинник, $n = 10$);
- група 2 — контрольна патологія (КП) (неліковані тварини, які отримували розчинник, $n = 12$);
- група 3 — тварини з НН, які отримували BNO 2103 у дозі 33,0 мг/кг ($n = 10$);
- група 4 — тварини з НН, які отримували преднізолон у дозі 1,9 мг/кг ($n = 10$);
- група 5 — тварини з НН, які отримували леспефрин у дозі 3,0 мл/кг ($n = 10$).

Хромат-індукована нефропатія використовувалась як модель НН [23]. Її відтворювали однократним підшкірним введенням 2,5% розчину калію хромату (Sigma-Aldrich, Сент-Луїс, Міссурі, США) у дозі 0,7 мл/кг в оригінальній модифікації, як описувалося раніше [24], у перший день експерименту. Починаючи з другого дня експерименту тварини отримували BNO 2103 у дозі 33,0 мг/кг (середня терапевтична доза для людини, екстрапольована відповідно до рекомендацій FDA [25]), преднізолон у дозі 1,9 мг/кг (ED50 за протизапальною дією) і леспефрин у дозі 3,0 мл/кг ($n = 10$) (середня терапевтична доза для людини, екстрапольована відповідно до рекомендацій FDA). Усі випробовувані зразки вводилися щоденно інтрагастрально протягом 20 днів як суспензії, приготовані в розчиннику. Тварини контрольних груп отримували еквівалентну кількість розчинника. Після завершення дослідження тварин виводили з експерименту під загальною анестезією з використанням кетаміну/ксилазину (75/10 мг/кг інтраперитонеально) [26] для отримання крові для біохімічних аналізів і тканини нирок для гістологічної оцінки.

2.5. Приготування й зберігання біологічних зразків

Зразки крові брали з внутрішньої порожнистої вени й центрифугували зі швидкістю $1500 \times g$ за температури 4°C протягом 10 хвилин за допомогою центрифуги з

охолодженням Eppendorf 5702R (Eppendorf AG, Гамбург, Німеччина). Зразки сечі збирали за допомогою індивідуальних обмінних кліток і центрифугували зі швидкістю $500 \times g$ протягом 10 хв. Надосадову рідину відділяли й використовували для біохімічних аналізів. Усі зразки крові й сечі заморожували й зберігали за температури -80°C до використання. Нирки швидко видаляли, піддавали макроскопічному аналізу й зважували. Їх масу використовували для розрахунку масового коефіцієнта нирок (МКН) відносно маси тіла. Нирки фіксували в 10% нейтральному забуференому формаліні й заключали до парафінових блоків для проведення гістологічного дослідження.

2.6. Оцінка функціонального стану нирок

Спонтанний добовий діурез визначали за допомогою індивідуальних обмінних кліток у кінці експерименту у всіх тварин. Вміст білка і його добове виведення визначали в зібраній сечі. Швидкість клубочкової фільтрації оцінювали за ендogenousним кліренсом креатиніну (КК), також розраховували каналцеву реабсорбцію (КР) і кліренс сечовини (КС) за допомогою стандартних рівнянь [27]:

$$\begin{aligned} \text{КК} &= \text{Ucr} \times V / \text{Pcr}; \\ \text{КР} &= (1 - \text{Pcr} / \text{Ucr}) \times 100 \%; \\ \text{КС} &= \text{Uur} \times V / \text{Pur}, \end{aligned}$$

де Ucr — концентрація креатиніну в сечі, V — добовий діурез, Pcr — концентрація креатиніну в плазмі, Uur — концентрація сечовини в сечі та Pur — концентрація сечовини в плазмі.

2.7. Біохімічні аналізи

Біохімічні дослідження для оцінювання параметрів видільної функції нирок, метаболізму азоту й білка проводили за допомогою відповідних наборів для біохімічного аналізу, доступних на ринку (High Technology, Inc., Норт-Етлборо, Массачусетс, США), та автоматичного біохімічного аналізатора Express Plus (Bayer Diagnostics, Леверкузен, Німеччина). Рівні креатиніну й сечовини в крові й сечі визначали за допомогою кінетичного аналізу без депротейнізації, та за методом ферментного уреазо-глутаматдегідрогеназного УФ-тесту відповідно [28]. Також розраховували виведення креатиніну й сечовини із сечею. Загальний білок у крові визначали фотометрично за допомогою біуретового методу, а вміст альбуміну — за реакції з бромкрезоловим зеленим. Концентрацію білка в сечі визначали колориметричним методом з пірогалоловим червоним і молібдатом [29].

2.8. Гістологічне дослідження

Парафінові зрізи (товщиною 5 мкм) розміщували на предметні скельця й забарвлювали Шифф-йодною кислотою (ШИК-реакція). Зрізи вивчали у світловому мікроскопі Optika B-1000BF і фотографували цифровою камерою Optika HDMI Pro (Optika, Бергамо,

Італія) [30]. Для визначення ступеня гломерулосклерозу з 10 каналців ШИК-забарвлених зрізів отримували напівкількісний бал, помноживши ступені мезангіальної експансії, розширення капсули Боумена й сегментарно-глобулярного склерозу (ступінь 0 — немає ушкодження; 1 — ушкодження 25 %; 2 — ушкодження 50 %; 3 — ушкодження 75 %; 4 — ушкодження всієї зони клубочків у полі зору). Ушкодження каналців оцінювали на ШИК-забарвлених зрізах шляхом оцінки в балах некрозу клітин каналців, розширення каналців, накопичення гіалінових циліндрів і втрати щіткової облямівки в 10 полях зору, що не перекриваються, у кірковому шарі й кортико-медулярному переході. Ураження оцінювали за 5-бальною шкалою (ступінь 0 — немає ушкодження; 1 — ушкодження 1–10 %; 2 — ушкодження 10–25 %; 3 — ушкодження 25–50 %; 4 — ушкодження 50–75 %, 5 — понад 75 % ушкодження). Усі результати для напівкількісних балів усереднювалися [31].

2.9. Статистичний аналіз

Усі результати обробляли за допомогою описової статистики й подавали як середні значення $\pm$ стандартна похибка середнього значення (СП). Статистичну різницю між групами аналізували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з апостеріорним тестом Тьюкі [32]. Використовувалося таке програмне забезпечення: IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США) і MS Excel 2016 (Microsoft Corp., Редмонд, Вашингтон, США). Відмінності вважалися статистично вірогідними при $p < 0,05$.

3. Результати

3.1. Вплив BNO 2103 на функцію нирок у щурів з нирковою недостатністю

Результати дослідження продемонстрували, що в групі КП під впливом калію хромату виникла виражена НН, що проявлялася 25% смертністю тварин, зменшенням маси тіла ($p < 0,05$ відносно ІК), діурезу, КР і зниженням КК у 2,8 раза. Також спостерігали виражену протеїнурію, що досягала 23,0 мг/доба (табл. 1).

Під час застосування об'єкта дослідження BNO 2103 у тварин із НН смертність зникла, було зареєстровано збільшення маси тіла й покращення видільної функції нирок порівняно з нелікованими тваринами. Це проявлялося збільшенням діурезу ($p < 0,05$), КР, зниженням протеїнурії в 1,5 раза й підвищенням КК у 1,7 раза (табл. 1). Під впливом препарату порівняння преднізолону реєструвався менший рівень загальної ефективності порівняно з BNO 2103. Очікувано преднізолон продемонстрував виражений антипротеїнуричний ефект зі зниженням протеїнурії в 1,7 раза, але при цьому він підвищив КК лише на 16,3 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Другий препарат порівняння леспеприл продемонстрував виражений діуретичний ефект, збільшивши діурез і КК у 1,6 раза ($p < 0,05$). Окрім цього, під його впливом зареєстрували зниження протеїнурії в 1,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Порівняно

з преднізолоном композиція BNO 2103 підвищувала діурез на 35,7 %, а КК — на 44,9 % ($p < 0,05$). Очікувано композиція BNO 2103 виявилася менш ефективною порівняно з леспефрилом щодо діуретичної дії, але вона була на 86,9 % ефективнішою щодо зниження рівня протеїнурії ($p < 0,05$).

3.2. Вплив BNO 2103 на виведення залишкового азоту в щурів з нирковою недостатністю

Погіршення функціонального стану нирок у групі КП спричинило зменшення виведення азотистих сполук і підвищення вмісту залишкового азоту в крові тварин. Отже, виведення креатиніну й сечовини зменшилося ($p < 0,05$) відповідно на 16,6 і 21,9 %, а показник КС знизився в три рази (рис. 1, 2). Вміст креатиніну й сечовини в крові підвищився ($p < 0,05$) у 2,3–2,4 раза порівняно з групою ІК (табл. 2).

Під впливом BNO 2103 спостерігались позитивні зміни показників азотистого обміну. Досліджуваний препарат підвищував ($p < 0,05$) виведення креатиніну із сечею на 17,4 %, сечовини — на 15,7 %, а КС — у 1,7 раза відповідно (рис. 1, 2). У результаті рівень креатиніну й сечовини в крові знизився ($p < 0,05$) у 1,4–1,5 раза, що вказує на зменшення проявів азотемії і нормалізацію азотистого обміну. Відповідно преднізолон підвищував КС на 19,0 % і не мав вірогідного впливу на виведення азотистих сполук (рис. 1, 2). У результаті рівень креатиніну в крові підвищився лише на 10,5 % ($p < 0,05$), а рівень сечовини змінився незначно. Леспефрил мав помірний гіпоазотемічний вплив, підвищивши ($p < 0,05$) виведення креатиніну на 14,9 %, а КС — на 43,0 % (рис. 1, 2), у той час як рівень креатиніну й сечовини в крові знизився в 1,4 раза. Порівняно з преднізолоном композиція BNO 2103 підвищила кліренс сечовини на 45,3 % ($p < 0,05$). Також компо-

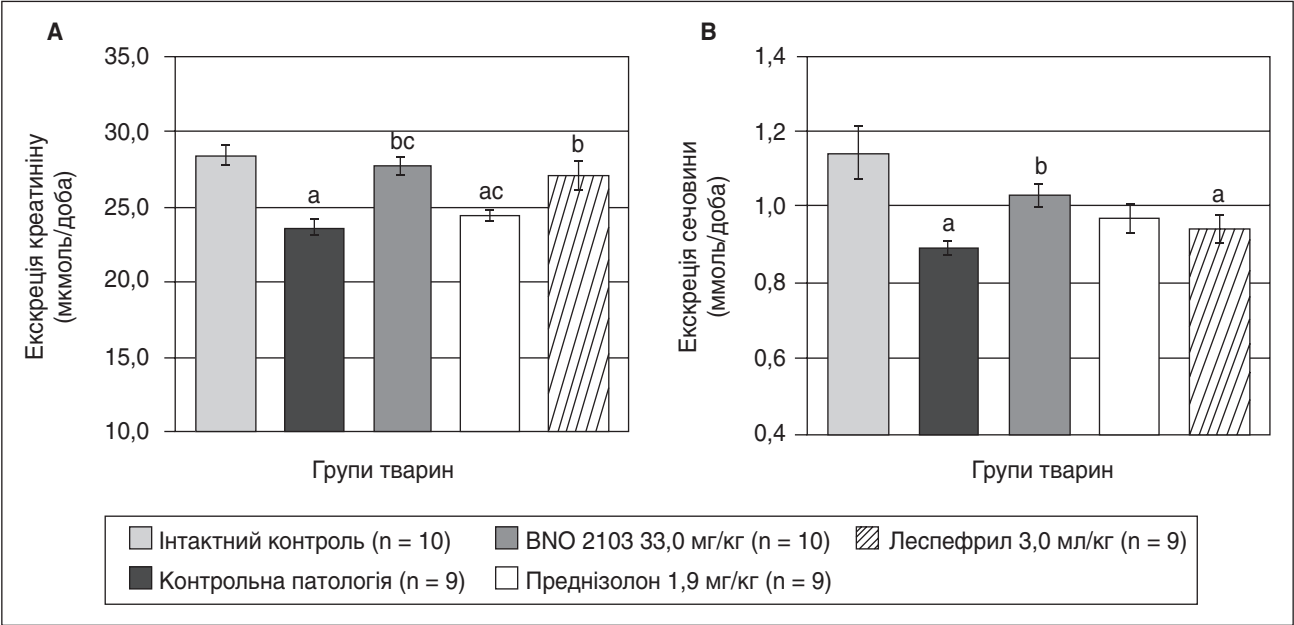


Рисунок 1. Екскреція креатиніну (А) й сечовини (В) із сечею під впливом BNO 2103 у щурів з нирковою недостатністю. Дані представлені як середнє значення $\pm$ СП (n — кількість тварин у кінці експерименту); ^a — $p < 0,05$ проти групи інтактного контролю; ^b — $p < 0,05$ проти групи контрольної патології; ^c — $p < 0,05$ проти групи, яка отримувала BNO 2103

Таблиця 1. Вплив BNO 2103 на перебіг ниркової недостатності в щурів

Групи тварин	Маса тіла (г)	Діурез (мл/доба)	Протеїнурія (мг/доба)	Кліренс креатиніну (мл/доба)	Канальцева реабсорбція (%)
Інтактний контроль (n = 10)	196,0 $\pm$ 3,8	5,3 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,1	553,9 $\pm$ 9,4	99,04 $\pm$ 0,08
Контрольна патологія (n = 9)	168,2 $\pm$ 3,3 ^a	4,1 $\pm$ 0,2 ^a	23,0 $\pm$ 0,8 ^a	197,0 $\pm$ 4,8 ^a	97,92 $\pm$ 0,12 ^a
BNO 2103 33,0 мг/кг (n = 10)	201,9 $\pm$ 2,5 ^b	5,7 $\pm$ 0,3 ^b	14,9 $\pm$ 0,3 ^{a, b}	332,0 $\pm$ 10,7 ^{a, b}	98,28 $\pm$ 0,06 ^{a, b}
Преднізолон 1,9 мг/кг (n = 9)	211,4 $\pm$ 5,3 ^{a, b}	4,2 $\pm$ 0,3 ^{a, c}	13,6 $\pm$ 0,7 ^{a, b}	229,2 $\pm$ 9,7 ^{a, b, c}	98,17 $\pm$ 0,09 ^a
Леспефрил 3,0 мл/кг (n = 9)	208,0 $\pm$ 3,6 ^{a, b}	6,5 $\pm$ 0,4 ^{a, b}	17,1 $\pm$ 0,8 ^{a, b, c}	310,0 $\pm$ 13,6 ^{a, b}	97,88 $\pm$ 0,14 ^{a, c}

Примітки: дані представлені як середнє значення $\pm$ СП (n — кількість тварин у кінці експерименту); ^a — $p < 0,05$ проти групи інтактного контролю; ^b — $p < 0,05$ проти групи контрольної патології; ^c — $p < 0,05$ проти групи, яка отримувала BNO 2103.

зиція BNO 2103 перевищила показник преднізолону ($p < 0,05$) на 21,9 і 26,0 % щодо впливу на креатинін і сечовину крові відповідно. Окрім цього, композиція BNO 2103 підвищувала рівень КС на 22 % ефективніше, ніж леспефрил ($p < 0,05$).

3.3. Вплив BNO 2103 на вміст білка в крові щурів з нирковою недостатністю

У результаті стійкої протеїнурії в групі КП було зареєстровано зниження ($p < 0,05$) загального білка й альбуміну в крові на 12,5 і 28,3 % відповідно, що вказує на селективний характер протеїнурії (табл. 2). Під впливом BNO 2103 рівні загального білка й альбуміну в крові знизилися на 9,7 і 28,0 % відповідно ($p < 0,05$), що пов'язано з антипротеїнуричною дією BNO 2103 (табл. 2). Через антипротеїнуричну дію преднізолону реєстрували підвищення ($p < 0,05$) загального білка й альбуміну в крові на 6,8 і 35,0 % відповідно (табл. 2). Проте при застосуванні леспефриту не було зареєстровано вірогідного впливу на виведення й метаболізм білка (табл. 2). Композиція BNO 2103 була на 86,9 % більш ефективною щодо зниження рівня протеїнурії і на 15,6 % вірогідніше підвищувала рівень альбуміну в крові порівняно з леспефрилом ($p < 0,05$).

3.4. Вплив BNO 2103 на масу й гістоструктуру нирок

У результаті активного запалення й деструктивних процесів у групі КП реєстрували вірогідне підвищення показника МКН на 42,0 % ($p < 0,05$). Під впливом BNO 2103 цей показник знизився до рівня ІК ($p < 0,05$), при цьому вплив досліджуваного об'єкта був майже таким самим, як і препаратів порівняння, без вірогідних відмінностей (рис. 3).

Гістологічне дослідження ниркової тканини в групі КП (рис. 4В) виявило вірогідні патологічні зміни порівняно з ІК (рис. 4А). У цьому разі впливу зазнала як гломерулярна (стоншення парієтального листка й розширення сечового простору в капсулі Боумена — Шумляньського, проліферація мезангію, розвиток гломерулосклерозу), так і тубулярна зона (розширення просвіту каналців, накопичення гіалінових циліндрів у них, втрата щіткової облямівки епітелію каналців і його десквамація). Ступінь гломерулосклерозу становив 3,3 бала (рис. 5А), а ураження каналців — 4,3

(рис. 5В). Комбінація BNO 2103 сприяла збереженню цитоархітекτονіки ниркової тканини, як гломерулярного, так і тубулярного компонента нефрона. Під впливом цієї комбінації товщина стінки капсули Боумена — Шумляньського й кількість мезангіальних клітин каналців добре забарвлювалися, а відкладення гіаліну майже не виявлялися (рис. 4С). Показник гломерулярного склерозу знизився на 39,4 %, а тубулярного ураження — на 48,8 % ($p < 0,05$). Препарат порівняння преднізолон мав такий самий рівень впливу на клубочки, як і композиція BNO 2103, але його ефект був меншим на каналцеву зону ниркової тканини (рис. 4Д), у той час як під його впливом показник ураження ка-

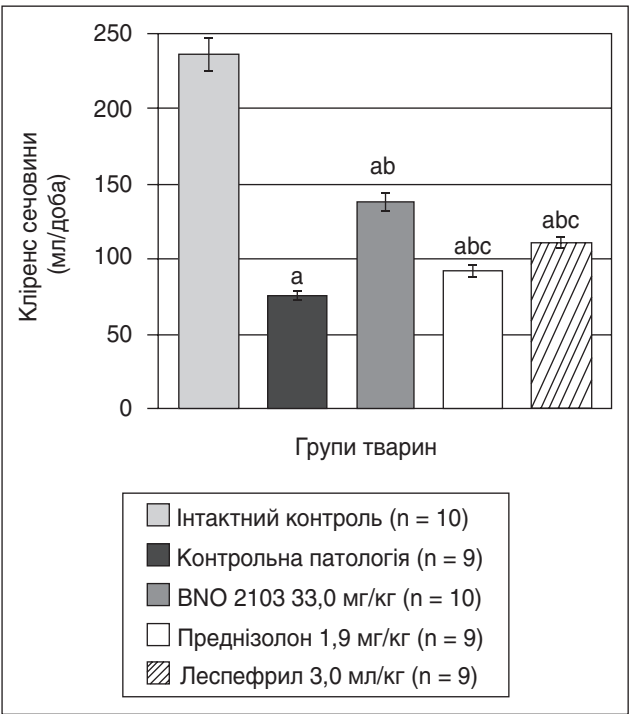


Рисунок 2. Вплив BNO 2103 на кліренс сечовини в щурів з нирковою недостатністю. Дані представлені як середні значення $\pm$ СП (n — кількість тварин у кінці експерименту); ^a — $p < 0,05$ проти групи інтактного контролю; ^b — $p < 0,05$ проти групи контрольної патології; ^c — $p < 0,05$ проти групи, яка отримувала BNO 2103

Таблиця 2. Біохімічні параметри крові в щурів з нирковою недостатністю під впливом BNO 2103

Групи тварин	Креатинін (мкмоль/л)	Сечовина (ммоль/л)	Загальний білок (г/л)	Альбумін (г/л)
Інтактний контроль (n = 10)	51,2 $\pm$ 1,2	4,8 $\pm$ 0,2	70,5 $\pm$ 1,0	28,3 $\pm$ 0,4
Контрольна патологія (n = 9)	120,2 $\pm$ 3,7 ^a	11,5 $\pm$ 0,5 ^a	61,7 $\pm$ 0,8 ^a	20,3 $\pm$ 0,6 ^a
BNO 2103 33,0 мг/кг (n = 10)	84,0 $\pm$ 2,2 ^{a, b}	7,6 $\pm$ 0,2 ^{a, b}	67,7 $\pm$ 0,8 ^{a, b}	26,0 $\pm$ 0,5 ^{a, b}
Преднізолон 1,9 мг/кг (n = 9)	107,6 $\pm$ 3,5 ^{a, c}	10,3 $\pm$ 0,3 ^{a, c}	65,9 $\pm$ 0,5 ^{a, b}	27,4 $\pm$ 0,5 ^b
Леспефрил 3,0 мл/кг (n = 9)	87,9 $\pm$ 2,8 ^{a, b}	8,4 $\pm$ 0,4 ^{a, b}	63,2 $\pm$ 0,6 ^{a, c}	22,5 $\pm$ 0,8 ^{a, c}

Примітки: дані представлені як середні значення $\pm$ СП (n — кількість тварин у кінці експерименту); ^a — $p < 0,05$ проти групи інтактного контролю; ^b — $p < 0,05$ проти групи контрольної патології; ^c — $p < 0,05$ проти групи, яка отримувала BNO 2103.

нальців був на 36,4 % вищий ($p < 0,05$). Леспефрил мав позитивний вплив на ниркову тканину, зокрема на каналці, але чинив поганий вплив на клубочки нефронів порівняно з BNO 2103. При цьому спостерігалось стоншення зовнішнього шару капсули Боумена — Шумлянського й активна проліферація мезангіальних клітин (рис. 4Е); ступінь гломерулосклерозу становив 2,9 бала, що на 45 % вище, ніж для BNO 2103 ($p < 0,05$), і не відрізняється від групи КП (рис. 5А).

4. Обговорення

Результати дослідження довели, що комплексний фітоніринговий препарат BNO 2103 має виражений позитивний вплив на перебіг НН. У разі його використання спостерігається покращення фізичного стану шурів і підвищення їх виживаності до 100 % (проти 75 % у групі КП). Також у шурів відбувається посилення видільної функції нирок, вірогідне підвищення діурезу, інтенсивності клубочкової фільтрації і каналцевої реабсорбції, а також зниження протеїнурії. Це призвело до підвищення виведення залишкового азоту із сечею і зниження його вмісту в крові. Окрім цього, через антипротеїнуричну дію BNO 2103 реєстрували підвищення вмісту загального білка в крові, переважно за рахунок альбуміну, що пояснюється не лише зниженням виведення білка з сечею, але й підвищенням селективності протеїнурії. Загалом все перелічене

вище вказує на підвищення резистентності нефронів до несприятливих умов патологічно змінених нирок, відновлення їх фільтраційно-реабсорбційної функції, що разом обумовлює нефропротекторний ефект. Найвищою об'єктивності отриманим результатам надають докази, отримані завдяки гістологічній оцінці, що підтверджують нефропротекторні властивості BNO 2103 і вказують на гарне збереження цитоархітектоніки ниркової тканини під впливом цієї композиції, зниження ступеня гломерулосклерозу й ураження каналців. Гіпоазотемічний вплив BNO 2103 пояснюється покращенням гломерулярної гемодинаміки, що сприяє підвищеному виведенню продуктів обміну азоту із сечею під впливом процесів фільтрації.

Описані вище фармакологічні властивості BNO 2103 визначаються комплексом біологічно активних сполук (флавоноїдів, фенольних кислот, ефірних олій), що містяться в рослинній сировині об'єкта дослідження — у траві золототисячника, листі розмарину й корені любистку [33, 34]. Імовірно, ключовим фармакологічним ефектом, що лежить в основі нефропротекторних властивостей BNO 2103, є протизапальний вплив. Відомо, що розмаринова кислота, яка є головною діючою речовиною BNO 2103, пригнічує неспецифічну активацію комплементу й ліпоксигенази, у результаті пригнічується синтез лейкотрієнів і розривається ланцюг реакцій за участю вільних радикалів [35]. Протизапальні властивості BNO 2103 також були виявлені в ряді проведених раніше експериментальних і клінічних досліджень, де вони сприяли загалом позитивному впливу на перебіг циститу [10, 11, 17].

Отримані результати корелюють з результатами дослідження [12], у якому було продемонстровано нефропротекторний вплив BNO 2103, що проявлявся зменшенням проникності клубочкових капілярів та антипротеїнуричним ефектом у пацієнтів з діабетичною нефропатією. Подібні висновки про нефропротекторні й протизапальні властивості BNO 2103 були отримані в експериментальному дослідженні на моделі нефриту Хеймана [9]. У нашому експерименті фітонірингова композиція BNO 2103 також продемонструвала вірогідний вплив на посилення процесів ниркової фільтрації, що відповідає результатам клінічного дослідження серед пацієнтів з комбінацією ХХН І–ІІ стадії і стеатогепатиту [13].

При зіставленні ефективності об'єкта дослідження з препаратами порівняння було виявлено, що BNO 2103 був вірогідно ефективнішим, ніж преднізолон, щодо впливу на видільну функцію нирок, екскреції залишкового азоту і його рівня в крові. Він також вірогідно був ефективнішим, ніж леспефрил, щодо впливу на протеїнурію, показник КС і білковий обмін. У зв'язку з цим фармакодинамічний спектр BNO 2103 поєднує найбільш корисні ефекти референс-препаратів — нефропротекторний, гіпоазотемічний, протизапальний, антипротеїнуричний і діуретичний. Отже, BNO 2103 має більш збалансовані фармакологічні властивості для лікування патології нирок, ніж препарати порівняння.

Важливість і доцільність цього дослідження полягає в розширенні показань для застосування вже відомого

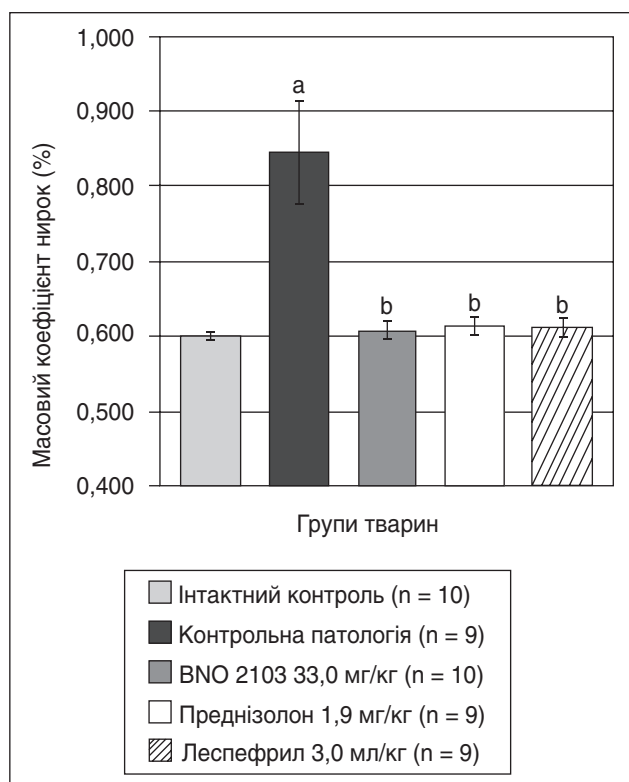


Рисунок 3. Вплив BNO 2103 на масовий коефіцієнт нирок у шурів з нирковою недостатністю. Дані представлені як середнє значення $\pm$ СП (n — кількість тварин у кінці експерименту); ^a — $p < 0,05$ проти групи інтактного контролю; ^b — $p < 0,05$ проти групи контрольної патології

фітопрепарату BNO 2103, щоб розширити групу лікування пацієнтів із ХХН, які потребують ефективної, своєчасної і безпечної терапії. ХХН — це багатofакторне захворювання, патогенез якого варіює залежно від первинної патології, але в будь-якому разі найбільш поширеним результатом є НН. З цієї причини в цьому дослідженні вибрали відповідну експериментальну модель. У цій роботі не розглядали проблеми комбінованої терапії BNO 2103 з іншими препаратами для лікування ХХН і застосування фітонірингового препарату для лікування ХХН у комбінації з іншими захворюван-

нями. Окрім цього, результати цього дослідження базуються на біохімічних, лабораторних, гістоморфологічних аналізах та функціональних показниках нирок. Через це в перспективі ми проведемо імуногістохімічну оцінку ефективності BNO 2103, щоб отримати більш переконливі докази.

5. Висновки

В умовах розвитку НН у щурів досліджувана фітонірингова композиція BNO 2103 покращує фізичний стан тварин, зменшує їхню смертність, покращує ви-

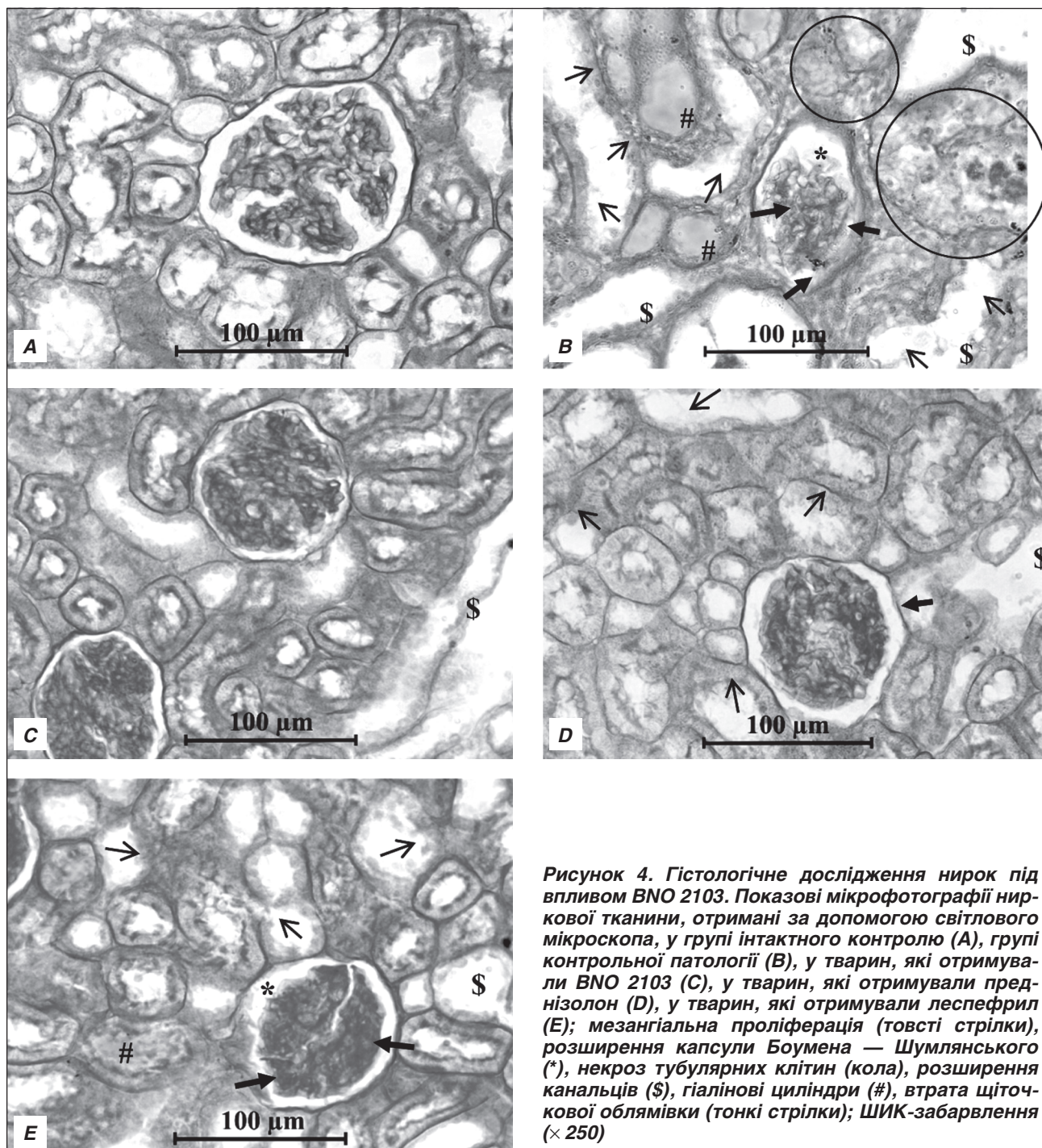


Рисунок 4. Гістологічне дослідження нирок під впливом BNO 2103. Показові мікрофотографії ниркової тканини, отримані за допомогою світлового мікроскопа, у групі інтактного контролю (А), групі контрольної патології (В), у тварин, які отримували BNO 2103 (С), у тварин, які отримували преднізолон (D), у тварин, які отримували леспефрил (E); мезангіальна проліферація (товсті стрілки), розширення капсули Боумена — Шумлянського (*), некроз тубулярних клітин (кола), розширення каналців (\$), гіалінові циліндри (#), втрата щіткової облямівки (тонкі стрілки); ШИК-зabarвлення ($\times 250$)

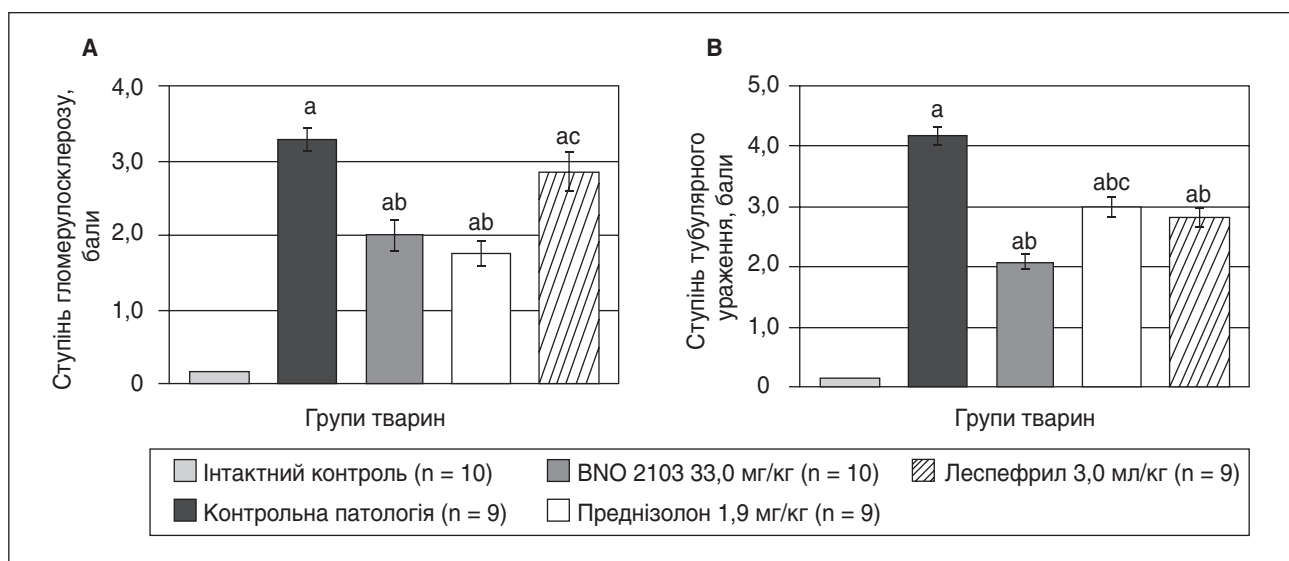


Рисунок 5. Гістологічне дослідження нирок під впливом BNO 2103. На графіках показане напівкількісне визначення ступеня гломерулосклерозу (А) і ураження каналців (В)

Примітки: дані виражаються як середнє значення $\pm$ СП (n — кількість тварин у кінці експерименту); ^a — $p < 0,05$ проти групи інтактного контролю; ^b — $p < 0,05$ проти групи контрольної патології; ^c — $p < 0,05$ проти групи, яка отримувала BNO 2103.

дільну функцію нирок, нормалізує азотистий й білковий обмін, сприяє захисту структури ниркової тканини, а отже, має позитивний вплив на перебіг нефропатії. У той же час композиція BNO 2103 не тільки не поступається, а за деякими показниками перевищує препарати порівняння, такі як преднізолон і леспефрил. Отже, в експериментальних дослідженнях композиція BNO 2103 мала виражену нефропротекторну й гіпоазотемічну дію і є перспективним засобом для лікування ХХН. Окрім цього, досі залишаються невідомими точні механізми дії BNO 2103, а також варіанти імунозабарвлення для апоптозу ниркової тканини й маркери запалення подоцитів при ХН.

Рекомендується провести подальше дослідження BNO 2103 у доклінічних і клінічних умовах, щоб розширити доказову базу, а також провести пошук можливих безпечних та ефективних комбінацій з препаратами, які потенціюють вплив BNO 2103, що може розглядатися як базова комбінована терапія для патології нирок.

Внесок авторів. Складення концепції — С.К.Ш. і К.О.З.; методологія — С.К.Ш.; програмне забезпечення — С.К.Ш., валідація — С.К.Ш. і К.О.З.; формальний аналіз — С.К.Ш. і В.В.Ч.; дослідження — С.К.Ш. і В.В.Ч.; ресурси — С.К.Ш.; курування даних — С.К.Ш.; написання — приготування оригінального чорнового варіанта — В.В.Ч.; написання — перегляд і редагування — С.К.Ш. і К.О.З.; візуалізація — С.К.Ш., нагляд — К.О.З.; адміністрування проєкту — К.О.З.; залучення фінансування — К.О.З. Усі автори прочитали опубліковану версію рукопису й погодили її.

Фінансування. Це дослідження фінансувала компанія «Біонорика СЕ».

Подяки. Автори вдячні персоналу й керівнику ЦНДЛ ННІПФ (Харків, Україна), кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ (Харків, Україна), клініко-діагностичній лабораторії (Харків, Україна) та завідувачу кафедри клінічної фармакології та клінічної фармацевтики І.А. Зупанцю за надання матеріалу й технічної бази для проведення дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробці дизайну дослідження, зборі, аналізі або інтерпретуванні даних, написанні рукопису або прийнятті рішення про публікування результатів.

Список літератури

1. Grams M.E., Levey S.A., Coresh J. *Epidemiology of Kidney Disease. Brenner and Rector's The Kidney*, 11th ed.; Yu A.S.L., Chertow G.M., Luyckx V.A., Marsden P.A., Skorecki K., Taal M.W., Wasser W.G., Eds.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2020. Vol. 1. P. 616–639.e5. ISBN 978-0-323-75933-5.
2. Zhou Y., Yang J. *Chronic Kidney Disease: Overview. Chronic Kidney Disease: Diagnosis and Treatment*; Yang J., He W., Eds.; Springer: Singapore, 2020. P. 3–12. ISBN 978-981-32-9131-7.
3. Ene-Iordache B., Perico N., Bikbov B., Carminati S., Remuzzi A., Perna A., Islam N., Bravo R., Aleckovic-Halilovic M., Hequin Z. et al. *Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study. Lancet Glob. Health.* 2016. 4. e307–e319.
4. Wang H., Naghavi M., Allen C., Barber R.M., Bhutta Z.A., Carter A., Casey D.C., Charlson F.J., Chen A.Z., Coates M.M. et al. *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet.* 2016. 388. 1459–1544.

5. Luyckx V., Tonelli M., Stanifer J. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull. World Health Organ.* 2018. 96. 414-422D.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013. 3. 1-150.
7. Ceban E. Efficacy of a fixed combination of *Centaurea herba*, *Levisticum radix* and *Rosmarinum folium* in urinary lithiasis. *Z. Phytother.* 2012. 33. 19-23.
8. Ivanov D., Abramov-Sommariva D., Moritz K., Eskötter H., Kostinenko T., Martynyuk L., Kolesnik N., Naber K.G. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clin. Phytosci.* 2015. 1. 7.
9. Sivak K.V., Lesiovskaya E.E., Stosman K.I., Savateeva-Lubimova T.N. Efficiency of Canephron N in complex treatment of experimental heymann glomerulonephritis. *Clin. Phytosci.* 2017. 2. 5.
10. Wagenlehner F., Abramov-Sommariva D., Höller M., Steindl H., Naber K. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol. Int.* 2018. 101. 327-336.
11. Nausch B., Pace S., Pein H., Koeberle A., Rossi A., Künsle G., Werz O. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis. *Phytotherapy.* 2019. 60. 152987.
12. Martynyuk L., Martynyuk L., Ruzhitska O., Martynyuk O. Effect of the Herbal Combination Canephron N on Diabetic Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus: Results of a Comparative Cohort Study. *J. Altern. Complement. Med.* 2014. 20. 472-478.
13. Antoniv A. Optimization of Treating Nonalcoholic Steatohepatitis with Obesity and Chronic Kidney Disease of the I-II Stages. *JMBS.* 2018. 3. 83-87.
14. Medved V. Safety of Canephron® N for the treatment of urinary tract infections in the first trimester of pregnancy. *Clin. Phytosci.* 2015. 1. 11.
15. Lokshin K. Comparative effectiveness of standard antibiotic therapy and Canephron N asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Urologia.* 2018. 3. 54-57.
16. Davidson A.V., Neymark A.I. Evaluation of the Effectiveness of the Herbal Remedies Canephron N Application in the Complex Treatment of Patients with Chronic Cystitis. *Eff. Pharmacother.* 2019. 15. 20-23.
17. Davidov M.I., Voitko, D.A., Bunova N.E. Treatment of acute uncomplicated cystitis in women with antibiotic allergy or intolerance. *Urologia.* 2019. 5. 64-71.
18. National Research Council (US). Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th ed.; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011; ISBN 978-0-309-15400-0.
19. Faith R.E., Allen K.P., Hessler J.R. Housing and Environment. *The Laboratory Rat*, 3rd ed.; Suckow M.A., Hankenson F.G., Wilson R.P., Foley P.L., Eds.; Academic Press: London, UK, 2020. P. 349-417. ISBN 978-0-12-814338-4.
20. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). *Off. J. Eur. Union.* 2010. 53. 33-79.
21. Appel G.B., D'Agati V.D. Primary and Secondary (Non-Genetic) Causes of Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th ed.; Feehally J., Floege J., Tonelli M., Johnson R.J., Eds.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2019. P. 219-231. ISBN 978-0-323-47909-7.
22. Yarnell E.L. Botanical Medicines Used for Kidney Disease in the United States. *Iran. J. Kidney Dis.* 2012. 6. 407-418.
23. Wedeen R.P., Qian L.F. Chromium-induced kidney disease. *Environ. Health Perspect.* 1991. 92. 71-74.
24. Shebeko S., Zupanets I., Zimina M. Dose-dependent efficacy of the N-acetylglucosamine and quercetin combination in rats with renal failure. *Acta Pharm. Sci.* 2020. 58. 154-168.
25. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Available online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers> (accessed on 10 August 2020).
26. Flecknell P.A. Laboratory Animal Anesthesia, 4th ed.; Academic Press: London, UK, 2015. ISBN 978-0-12-800036-6.
27. Koeppen B.M., Stanton B.A. Renal Physiology, 6th ed.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2019; ISBN 9780323595681.
28. Lamb E.J., Jones G.R.D. Kidney Function Tests. In *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 8th ed.; Rifai N., Horvath A.R., Wittwer C.T., Eds.; Elsevier: St. Louis, MO, USA, 2019. P. 359-376. ISBN 978-0-323-53044-6.
29. Blamires T.L. Amino Acids and Proteins. *Clinical Chemistry: Principles, Techniques, and Correlations*, 8th ed.; Bishop M.L., Fody E.P., Schoe L.E., Eds.; Wolters Kluwer: Philadelphia, PA, USA, 2018. P. 203-243. ISBN 9781496335586.
30. Bancroft J.D. Light microscopy. In *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 8th ed.; Suvarna S.K., Layton C., Bancroft J.D., Eds.; Elsevier: St. Louis, MO, USA, 2019. P. 25-39.
31. Wang Y., Niu M., Yin S., Zhang, F., Shi R. Nephroprotective effects of nebivolol in 2K1C rats through regulation of the kidney ROS-ADMA-NO pathway. *Pharmacol. Rep.* 2018. 70. 917-929.
32. Islam M.A., Al-Shiha A. Foundations of Biostatistics; Springer: Singapore, 2018. ISBN 978-981-10-8627-4.
33. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: Review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res. Rep. Urol.* 2013. 5. 39-46.
34. Gaybulayev A.A., Kariev S.S. Effects of the herbal combination Canephron N on urinary risk factors of idiopathic calcium urolithiasis in an open study. *Z. Phytother.* 2013. 34. 16-20.
35. Scheckel K.A., Degner S.C., Romagnolo D.F. Rosmarinic Acid Antagonizes Activator Protein-1-Dependent Activation of Cyclooxygenase-2 Expression in Human Cancer and Nonmalignant Cell Lines. *J. Nutr.* 2008. 138. 2098-2105.

Вперше надруковано в *Sci. Pharm.*, 2020, 88, 47;
doi: 10.3390/sciparm88040047

Стаття знаходиться у відкритому доступі й розповсюджується відповідно до умов ліцензії
Creative Commons Attribution (CC BY)
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) ■

Шебеко С.К., Черных В.В., Зупанец Е.А.

Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна

Нефропротекторное влияние растительной композиции BNO 2103 у крыс с почечной недостаточностью

Резюме. Цель настоящего исследования — изучить нефропротекторные свойства BNO 2103 на модели хромат-индуцированной почечной недостаточности у крыс и доказать возможность использования BNO 2103 в клинической практике для комплексного лечения хронической болезни почек.

Материалы и методы. Исследовали 50 крыс, разделенных на пять групп. Препараты BNO 2103, преднизолон и леспефрил вводили в течение 20 дней. Определяли выделительную функцию и функциональное состояние почек, биохимические параметры крови и показатели азотистого обмена.

Результаты. Под влиянием BNO 2103 регистрировали достовер-

ное улучшение выделительной функции почек, азотистого обмена и биохимических параметров крови по сравнению с группой контрольной патологии. Также композиция BNO 2103 превосходила препараты сравнения по большинству показателей.

Выводы. Композиция BNO 2103 продемонстрировала нефропротекторное, гипоазотемичное и диуретическое действие, и ее можно использовать как компонент комбинированной терапии хронической болезни почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек BNO 2103; нефропротекторное влияние; фитотерапия; экспериментальное лечение

S.K. Shebeko, V.V. Chernykh, K.O. Zupanets

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Nephroprotective Effect of the Herbal Composition BNO 2103 in Rats with Renal Failure

Abstract. Background. This research aims at studying the nephroprotective properties of BNO 2103 in a model of chromate-induced renal failure in rats and at proving the possibility of using BNO 2103 in clinical practice for the complex treatment of chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods. Fifty rats divided into five groups were studied. The drugs BNO 2103, Prednisolone and Lespephril were administered within 20 days. The excretory function and the functional state of kidneys, blood biochemical parameters and indicators of nitrogen metabolism were determined.

Results. Under the influence of BNO 2103, there was a significant improvement in renal excretory function, in nitrogen metabolism and blood biochemical parameters compared with the control pathology group. BNO 2103 also outperformed the comparators in most indicators.

Conclusions. BNO 2103 has demonstrated nephroprotective, hypoazotemic and diuretic effects; and can be used to implement to the combined therapy of CKD.

Keywords: chronic kidney disease; BNO 2103; nephroprotective effect; phytotherapy; experimental treatment

D.D. Ivanov¹, O.M. Korzh²¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Lactiale Uro in the prevention of postmenopausal urinary infection: LACMUS study results

Abstract. Background. The purpose was to assess the efficacy and safety of Lactiale Uro, a product containing two strains of *Lactobacilli* plus cranberry extract and vitamin A, in preventing recurrent urinary tract infections (UTIs) in postmenopausal women (LACMUS study). **Materials and methods.** This was a randomized, prospective, multicenter study. Subjects received Lactiale Uro twice daily for 26 weeks after recovery from UTI; the control group didn't receive the product. The primary endpoint was the proportion of subjects with recurrent UTI episodes at the end of the study. **Results.** Seventy-seven women were screened; 65 were enrolled; 61 completed the study. After 26 weeks, a significantly lower number of women experienced recurrent UTIs with Lactiale Uro compared to no treatment (9.7 vs 23.3 %; $P < 0.05$). Lactiale Uro produced statistically significant improvements, such as lower rates of UTI episodes (12.9 vs 36.6 %; $P < 0.05$); longer time to first UTI episode (136 vs 27 days; $P = 0.0038$); shorter duration of active UTI episode (5 vs 11 days; $P = 0.0199$); and shorter duration of antibacterial therapy for an active UTI episode (4 vs 10 days; $P = 0.0462$). **Conclusions.** Lactiale Uro was safe and effective for the prevention of recurrent UTIs in postmenopausal women. These data require further well-designed trials to clarify possible benefits.

Keywords: *Lactobacilli*; urinary tract infection; postmenopausal period

Introduction

Treatment of recurrent urinary tract infections (UTIs) is an urgent problem. Three most important causes of recurrences in females: anatomical and functional disorders, sexually transmitted infections and postmenopause associated with a number of changes that cause a decrease in resistance to intestinal pathogens [1].

Current guidelines offer a variety of approaches to reduce UTI recurrences, including the use of natural herbal components. However, their use has no certain evidence base. For example, cranberries are considered effective when containing minimum 36 mg of proanthocyanidin (PAC) A (level of evidence: 1b, grade of recommendation: C) [2]; a lower dose is not effective. This was one of the reasons for the exclusion of cranberry products from the guidelines of the European Association of Urology (EAU) in 2014 [3].

However, combined cranberry-containing products are still popular due to their safety and quite convincing efficacy. Our attention was drawn to a study conducted by P. Koradia et al. in premenopausal women with recurrent UTIs, which results were presented in 2019 [4]. This study demonstrated the effectiveness of Bio-Kult Pro-Cyan in the prevention of recurrent UTIs in premenopausal women.

A similar product, Lactiale Uro produced by JSC Farmak, is available on the Ukrainian market. Each capsule contains a concentrate of lactic acid-producing bacteria containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* 5.0×10^8 colony-forming units; cranberry extract containing 18 mg of PAC 254 mg; vitamin A 160 µg. We designed a study “LACTiale uro in the prevention of postMenopausal urinary infection” — LACMUS. The study is an independent test of the efficacy and safety of the product similar to Bio-Kult Pro-Cyan, based on the study conducted by P. Koradia et al. (2019).

Purpose of the study: to investigate the efficacy of Lactiale Uro in the prevention of recurrent UTIs in postmenopausal women.

Materials and methods

An open-label, prospective, randomized, multicenter, comparative study, LACMUS, was conducted in 61 patients (mean age 56.1 ± 1.5 years): 31 women were in the Lactiale Uro group and 30 in the control group not receiving Lactiale Uro.

The study design was completely reproduced from the original study by P. Koradia et al. [4], which became a prototype, with the only amendment — all patients were documented postmenopausal. The mean time after the last menstruation was 3.2 ± 1.5 years. In addition, the studied product Lactiale Uro had a different composition, compared to BKPro-Cyan, and contained vitamin A.

The primary endpoint was the proportion of subjects with recurrent UTI episodes at the end of the study.

Inclusion criteria: non-pregnant menopausal women aged 49 to 65 years who have experienced > 2 episodes of uncomplicated acute cystitis within the last 6 months, or > 3 episodes of uncomplicated acute cystitis within the last 12 months. Each subject enrolled in the study had to be available for the duration of the study, follow the final protocol and avoid using any supplements/products containing cranberries or probiotic supplements during the specified follow-up period. Each person had to have a negative pregnancy test at screening.

Exclusion criteria: active UTI; use of any antibiotic for 2 weeks after screening; known allergy to any ingredient in the study product; use of any natural product within a month prior to the study; positive pregnancy test; presence of the menstrual cycle; concomitant use of corticosteroids, anticoagulants, antidepressants, other mood-stabilizing drugs, or any medications that may interact with the supplement; significant comorbidities or conditions, including psychiatric, cardiac (including poorly controlled hypertension), renal (including anatomical disorders, catheterization, kidney stones, or kidney transplantation); hepatic (including hepatitis B or C), neurological, endocrine, metabolic (including diabetes) or lymphatic diseases, which, according to the investigator, may adversely affect the subject's participation in the study; immunodeficiency disorders (including human immunodeficiency virus); and active participation in

any clinical trial within one month after the beginning of the study.

Drug administration: immediately after recovery from UTI, the next day after the last dose of an uroantiseptic (antibiotic), Lactiale Uro, 1 capsule twice daily with meals, was prescribed as a prophylactic treatment according to the instructions for use. Prescription was based on the manufacturer's instructions, which specified the period of administration as 14–21 days or as prescribed by a doctor.

The duration of the study was 6 months, 26 weeks of active follow-up of the patients. For the first month of treatment, JSC Farmak provided free Lactiale Uro as an encouraging step. The patients did not receive any fees for the inclusion or participation in the LACMUS study.

The efficacy of Lactiale Uro was assessed based on the number of patients from the group who did not develop recurrent UTIs, which was determined according to the criteria of the EAU, 2019 [5]. Lactiale Uro was not discontinued in cases of UTI exacerbation.

Each patient gave an informed consent for treatment. The local ethics committee did not evaluate the study because it did not use a pharmacological agent, as Lactiale Uro is a dietary supplement. However, each doctor who prescribed the product confirmed the possibility of its long-term use, provided a monitoring of women according to the study protocol.

At the end of the study, each patient answered 3 questions about quality of life, including:

- comfort regarding urogenital system;
- satisfaction with the absence of UTI recurrence;
- general impression on the efficacy of UTI treatment.

The evaluation was performed using a 10-point score.

Statistical processing was carried out using Chi-Square Test Calculator [6]. However, for a better comparison with the prototype, we used the same approach, i.e. descriptive statistics was used to compare findings in the two treatment groups, and these included counts and percentages for categorical data. Continuous data were summarized using mean, standard deviation (SD), median, and range (minimum and maximum values) [4].

Results and discussion

At the end of the study, 31 subjects and 30 patients from the control group were included in the analysis (Table 1).

According to Table 1, 84.4 % of the selected patients were included in the study, 91.8 % completed the study

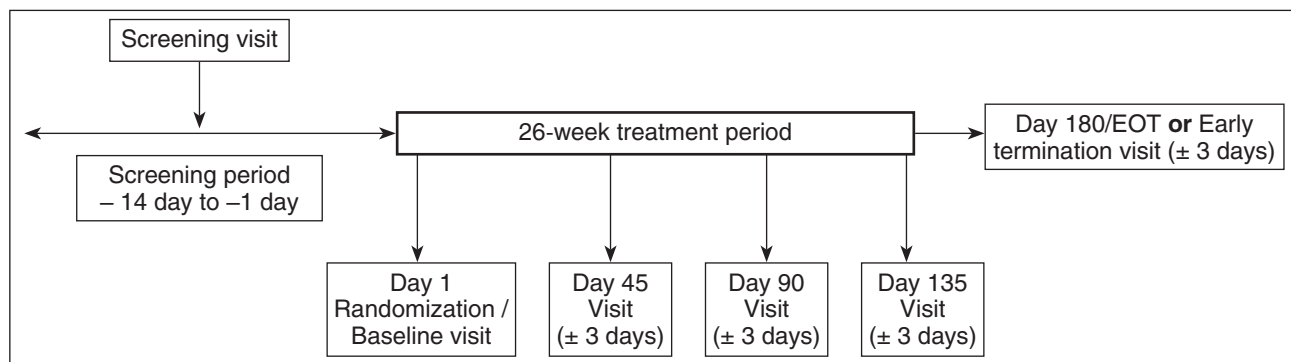


Figure 1. Study design by P. Koradia et al., 2019 [4], with amendments

protocol. Four patients discontinued the study for organizational reasons.

Statistical analysis comparing the efficacy of treatment is shown in Table 2.

According to Table 2, the use of Lactiale Uro resulted in a significant reduction in the number of both UTI episodes and women who experienced them. The number of recurrent episodes decreased almost fourfold (3.66). This effect was quite expected, as the amount of cranberry active substance complied with the evidence-based recommendations of the European Association of Urology (2013). Further cancellation of the recommendations regarding cranberries, in our opinion, is based on incorrect prescriptions and disregarded risk factors for the process exacerbation.

Apart from cranberries, there are many approaches in the reduction of UTI recurrences, in particular, development of autovaccines [7] or officinal preparations [8]. These measures are aimed at pathogen eradication through the body immune defense. However, adding active ingredients to cranberries can help the immune system to form local re-

actions. This is exactly what we observed in the analysis of recurrence characteristics in the LACMUS study.

Table 3 shows the number of UTI episodes, time to their occurrence, duration and the need for antimicrobial therapy. The presented data have significant differences, which indicate the efficacy of the used approach to Lactiale Uro administration. A very important parameter was the presence of bacteriuria at the end of the study, it was observed in 2 patients from the study group and 7 patients from the control group ($X^2(2, n = 61) = 2.074, p = 0.16776$).

However, our data showed the results not as impressive as those of the selected prototype [4]. When we started the study, we expected a higher percentage of women to be able to maintain a recurrence-free course. Possible explanations may be the excessive number of risk factors in postmenopausal patients compared to premenopausal ones and possible non-compliance of the individuals with the treatment schedule for Lactiale Uro during 5 months of self-administration of the product at their own expense.

At the same time, the use of Lactiale Uro as a biological supplement showed very promising results: an almost

Table 1. Subjects' data

Number of subjects	Lactiale Uro	No product	Total
Screened, n			77
Screen failure, n			12
Randomized, n	32	33	65
Completed the study, n (%)	31 (96.8)	30 (90.9)	61 (93.8)
Population analysis, n (%)			
FAS	31 (97.8)	30 (100.0)	61 (100)
PP	28 (90.3)	28 (93.3)	56 (91.8)

Notes: *n* — number of subjects in the given category; *FAS* — full analysis set; *PP* — per-protocol.

Table 2. Proportion of subjects with recurrent UTI episodes at the end of 26 weeks of treatment (primary endpoint)

Population/visit	Lactiale Uro	No product	Lactiale Uro vs No product (P-value)
FAS population, number of subjects	31	30	
Visit 6 (week 26): n (%) [number of recurrent UTI episodes]	3 (9.7) [4]	7 (23.3) [11]	
Chi-square test, 95% CI	5.08 [0.85]	4.92 [0.88]	Comparing number of patients $X^2(2, n = 61) = 2.074$, $p = 0.149793$ number of episodes $X^2(2, n = 61) = 4.642$, $p = 0.31184$
PP population, number of subjects	28	28	
Visit 6 (week 26): n (%) [number of recurrent UTI episodes]	3 (10.7) [4]	7 (25.0) [11]	
Chi-square test, 95% CI	5.00 [0.80]	5.00 [0.80]	Comparing number of patients $X^2(2, n = 56) = 1.948$, $p = 0.162821$ number of episodes $X^2(2, n = 61) = 4.4612$, $p = 0.34661$

twofold reduction in the number of women with recurrent UTIs during supplement administration was impressive. Discontinuations of treatment due to side effects of the product and quality of life assessments regarding urogenital complaints were also important. The mean score of satisfaction regarding the urogenital system was 7 out of 10 in those taking Lactiale Uro and 4 out of 10 in those who were not prescribed this therapy. Presumably, a long-term use of *Lactobacilli*, contained in the product, and vitamin A helped maintain a healthy microflora of the vagina.

Administration of herbal products can significantly improve the course of UTI, sometimes competing with antibiotic therapy [9]. Such studies have recently become more active, which is associated with an increase in antibiotic re-

sistance [10]. However, it should be noted that at least 3 factors contribute to recurrences in postmenopausal women: estrogen depression, changes in the anatomy of the urinary tract, and decreased sexual activity [11, 12].

The LACMUS study, in our opinion, has become a litmus test that demonstrates the capabilities of a dietary product in achieving medical goals. Excellent tolerability of Lactiale Uro, an almost 4-fold reduction in the number of UTI episodes and improvement of the quality of life in postmenopausal women demonstrate the right choice in the search for optimal health status in women over 49 years. However, further research may provide additional data on the efficacy and feasibility of a long-term use of the product.

Table 3. Secondary efficacy endpoints at the end of 26 weeks of treatment

Parameter	Lactiale Uro	P-value	No product
Summary of UTI episodes at the end of 26 weeks of treatment			
FAS population	N = 32		N = 33
Number of episodes			
Visit 6 (week 26), n (%) 0	31 (96.8)		30 (90.9)
1	2 (6.45)		5 (16.6)
2	2 (6.45)		6 (20.0)
PP population	28		28
Visit 6 (week 26), n (%) 0	27 (96.4)		28 (100)
1	2 (7.4)		5 (17.9)
2	2 (7.4)		6 (21.4)
P-value FAS population (Fisher's exact test) for 0 and 1 UTI [95% CI]		0.152	
P-value FAS population (Fisher's exact test) for 0 and 2 UTI [95% CI]		0.093	
Time (days) to first episode of UTI from randomization			
FAS Population, N	31		30
n	4		11
Mean (SD)	136		27
Median	24.3		18.4
P-value (Student's t-test) [95% CI]		P = 0.003810 (t = 3.58)	
Duration (days) of active UTI episode			
FAS Population, N	31		30
n	4		11
Mean (SD)	5		11
Median	1		2
Min, Max	4, 6		4, 30
P-value (Student's t-test) [95% CI]		P = 0.019916 (t = 2.68)	
Duration (days) of antibiotic treatment for an active UTI episode			
PP Population, N	28		28
Number of subjects with an active UTI episode and requiring antibiotic course	4		10
P-value (Fisher's exact test) [95% CI]		0.046289	

Notes: N — number of subjects in given analysis population; n — number of subjects with UTI episode.

A product similar to Lactiale Uro, Pro-Cyan (BKPro-Cyan), containing probiotic strains (*Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *Lactobacillus plantarum* PXN 47) and cranberry extract (36 mg/d PACs), is available on the world market for the prevention of recurrent uncomplicated UTIs in premenopausal women. However, various products with similar compositions, based on the presented and prototype studies, are expected to be effective in pre- and menopausal women.

Limitations of the study: small number of patients, lack of placebo control.

Conclusions

1. Lactiale Uro in the LACMUS study showed a significant reduction in the number of recurrent UTI episodes in postmenopausal women compared to those who did not receive it. Lactiale Uro was very well tolerated during a 6-month course; there were no discontinuations of the product.

2. Lactiale Uro showed a significant reduction in urogenital complaints in women with recurrent UTIs, which is probably due to the comprehensive action of the product.

3. The above findings allow us to consider Latiale Uro as an effective agent for the prevention of recurrent UTIs in postmenopausal women, administered as 1 capsule twice daily for at least 6 months.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. JSC Farmak sponsored the first month of Lactiale Uro administration, as well as summary and presentation of the materials of the investigator-initiated study.

References

1. <https://uroweb.org/tag/urinary-tract-infection>.
2. https://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf.
3. Jepson R.G., Williams G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Oct 17. 10(10). CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.

4. Parshottam Koradia, Shital Kapadia, Yamini Trivedi, Gajendrasinh Chanchu, Ashton Harper. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019. 17(9). 733-740. doi: 10.1080/14787210.2019.1664287.

5. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2019.pdf>.

6. <https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/default2.aspx>.

7. Asadi Karam M.R., Habibi M., Bouzari S. Urinary tract infection: pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol. Immunol.* 2019. 108. 56-67.

8. Ivanov D.D., Ivanova T.P., Fedorenko O.G., Kushnirenko S.V., Ivanova M.D. Options of modern anti-relapse therapy for urinary tract infections in children: CRUTIL trial. *Pochki*. 2019. 8(2). 80-87. doi: 10.22141/2307-1257.8.2.2019.166663. (in Ukrainian).

9. Ivanov D.D. Phytotherapy and treatment of cystitis: current trends. *Pochki*. 2019. 8(4). 196-200. doi: 10.22141/2307-1257.8.4.2019.185117. (in Ukrainian).

10. Ivanov D., Abramov-Sommariva D., Moritz K., Eskötter H., Kostinenko T., Martynyuk L. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clin. Phytosci*. 2015. 1. 7. doi: 10.1186/s40816-015-0008-x.

11. Hannan T.J., Hooton T.M., Huitgren S.J. Estrogen and recurrent UTI: what are the facts? *Science Translational Medicine*. 2013 Jun 19. 5(190). 190fs23. doi: 10.1126/scitranslmed.3006423.

12. Lüthje P., Brauner H., Ramos N.L., Övregård A., Gläser R., Hirschberg A.L., Aspenström P., Brauner A. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Science Translational Medicine*. 2013 Jun 19. 5(190). 190ra80. doi: 10.1126/scitranslmed.3005574.

Received 18.10.2020

Revised 07.11.2020

Accepted 17.11.2020 ■

Information about authors

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

Olexiy M. Korzh, MD, PhD, Head of the Department of General Practice — Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Іванов Д.Д.¹, Корж О.М.²

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

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Лактіале Уро в профілактиці сечової інфекції в постменопаузі: результати дослідження LACMUS

Резюме. Мета: оцінити ефективність і безпеку Лактіале Уро, препарату, що містить два штами *Lactobacilli*, екстракт журавлини та вітамін А, в запобіганні повторним інфекціям сечових шляхів (ІСШ) у жінок у постменопаузі (дослідження LACMUS). **Матеріали та методи.** Це було рандомізоване проспективне багатоцентрове дослідження. Суб'єкти отримували Лактіале Уро двічі на день протягом 26 тижнів після одужання від ІСШ; контрольна група препарат не отримувала. Первин-

ною кінцевою точкою була частка пацієнтів із повторними епізодами ІСШ у кінці дослідження. **Результати.** Сімдесят сім жінок пройшли обстеження, у дослідження увійшли 65, а завершила його 61 пацієнтка. Через 26 тижнів у значно меншій кількості жінок відзначені повторні ІСШ при прийомі Лактіале Уро порівняно з тими, хто не отримував лікування (9,7 проти 23,3 %; $P < 0,05$). Використання Лактіале Уро обумовлювало статистично значущі покращення, такі як нижчі показники

епізодів ІСШ (12,9 проти 36,6 %; $P < 0,05$); довший час до першого епізоду ІСШ (136 проти 27 днів; $P = 0,0038$); менша тривалість активного епізоду ІСШ (5 проти 11 днів; $P = 0,0199$); і менша тривалість антибактеріальної терапії активного епізоду ІСШ (4 проти 10 днів; $P = 0,0462$). **Висновки.** Лактиале Уро був

безпечним та ефективним у профілактиці повторних ІСШ у жінок у постменопаузі. Ці дані вимагають подальших добре розроблених досліджень для з'ясування можливих переваг.

Ключові слова: *Lactobacilli*; інфекція сечових шляхів; постменопаузальний період

Иванов Д.Д.¹, Корж А.Н.²

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

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Лактиале Уро в профилактике мочевого инфекции в постменопаузе: результаты исследования LACMUS

Резюме. **Цель:** оценить эффективность и безопасность Лактиале Уро, препарата, содержащего два штамма *Lactobacilli*, экстракт клюквы и витамин А, в предотвращении повторных инфекций мочевых путей (ИМП) у женщин в постменопаузе (исследование LACMUS). **Материалы и методы.** Это было рандомизированное проспективное многоцентровое исследование. Субъекты получали Лактиале Уро дважды в день в течение 26 недель после выздоровления от ИМП; контрольная группа препарат не получала. Первичной конечной точкой была доля пациентов с повторными эпизодами ИМП в конце исследования. **Результаты.** Семьдесят семь женщин прошли обследование, в исследование вошли 65, а завершила его 61 пациентка. Через 26 недель у значительно меньшего количества женщин отмечены повторные ИМП при приеме Лактиале Уро по сравнению с

теми, кто не получал лечения (9,7 против 23,3 %; $P < 0,05$). Использование Лактиале Уро обуславливало статистически значимые улучшения, такие как низкие показатели эпизодов ИМП (12,9 против 36,6 %; $P < 0,05$), более долгое время до первого эпизода ИМП (136 против 27 дней; $P = 0,0038$), меньшая продолжительность активного эпизода ИМП (5 против 11 дней; $P = 0,0199$) и меньшая длительность антибактериальной терапии активного эпизода ИМП (4 против 10 дней; $P = 0,0462$). **Выводы.** Лактиале Уро был безопасным и эффективным в профилактике повторных ИМП у женщин в постменопаузе. Эти данные требуют дальнейших хорошо разработанных исследований для выяснения возможных преимуществ.

Ключевые слова: *Lactobacilli*; инфекция мочевых путей; постменопаузальний період

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218237>

KDIGO 2020 Керівництво з клінічної практики
для лікування діабету при хронічній хворобі нирок

Короткий виклад рекомендацій і практичних пунктів

KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes
Management in Chronic Kidney Disease

Summary of recommendation statements and practice points

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020; 98(4S): S1-S115.

Розділ 1. Комплексна допомога хворим
на цукровий діабет і ХХН

1.1. Практика комплексного лікування діабету
та ХХН

Практичний пункт 1.1.1. Пацієнтів з діабетом і хронічною хворобою нирок (ХХН) слід лікувати за допомогою комплексної стратегії зменшення ризиків прогресування захворювання нирок і серцево-судинних захворювань (рис. 2).

1.2. Блокада ренін-ангіотензинової системи (РАС)

Рекомендація 1.2.1. Ми рекомендуємо розпочати лікування інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА) пацієнтів з діабетом, гіпертензією та альбумінурією і титрувати ці ліки до найвищої затвердженої дози, яка переноситься (1B).

Chapter 1: Comprehensive care
in patients with diabetes and CKD

1.1 Comprehensive diabetes and CKD
management Practice

Practice Point 1.1.1: Patients with diabetes and chronic kidney disease (CKD) should be treated with a comprehensive strategy to reduce risks of kidney disease progression and cardiovascular disease (Figure 2).

1.2 Renin-angiotensin system (RAS) blockade

Recommendation 1.2.1: We recommend that treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or an angiotensin II receptor blocker (ARB) be initiated in patients with diabetes, hypertension, and albuminuria, and that these medications be titrated to the highest approved dose that is tolerated (1B).

Коефіцієнти перерахунку умовних одиниць в одиниці СІ

	Умовна одиниця	Коефіцієнт перерахунку	Одиниця СІ
Креатинін	мг/дл	88,4	ммоль/л
Глюкоза	мг/дл	0,0555	ммоль/л

Примітка: умовна одиниця × коефіцієнт перерахунку = одиниця СІ.

Conversion factors of conventional units to SI units

	Conventional unit	Conversion factor	SI Unit
Creatinine	mg/dl	88.4	mmol/l
Glucose	mg/dl	0.0555	mmol/l

Note: conventional unit × conversion factor = SI unit.

Практичний пункт 1.2.1. Для пацієнтів з діабетом, альбумінурією і нормальним артеріальним тиском може бути розглянуто лікування іАПФ або БРА.

Практичний пункт 1.2.2. Контролюйте зміни артеріального тиску, креатиніну та калію в сироватці крові протягом 2–4 тижнів після початку або збільшення дози іАПФ або БРА (рис. 4).

Практичний пункт 1.2.3. Продовжуйте терапію іАПФ або БРА, якщо рівень креатиніну в сироватці крові не зростає більше ніж на 30 % протягом 4 тижнів після початку лікування або збільшення дози (рис. 4).

Практичний пункт 1.2.4. Рекомендуйте контрацепцію жінкам, які отримують терапію іАПФ або БРА, і припиніть застосування цих препаратів у жінок, які планують вагітність або завагітніли.

Практичний пункт 1.2.5. Гіперкаліємія, пов’язана з використанням іАПФ або БРА, часто може бути усунута заходами щодо зниження рівня калію в сироватці крові, а не зменшенням дози або негайним припиненням іАПФ або БРА (рис. 4).

Практичний пункт 1.2.6. Знижуйте дозу або припиняйте терапію іАПФ або БРА на тлі симптоматичної гіпотензії або неконтрольованої гіперкаліємії, (що зберігається) незважаючи на медичне лікування, описане в практичному пункті 1.2.5, або для зменшення симптомів уремії під час лікування ниркової недостатності (рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²).

Практичний пункт 1.2.7. Використовуйте лише один препарат одночасно для блокування РАС. Поеднання іАПФ з БРА або поєднання іАПФ або БРА з прямим інгібітором реніну потенційно шкідливе.

Практичний пункт 1.2.8. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів ефективні для лікування рефрактерної гіпертензії, але можуть спричинити гіперкаліємію або оборотне зниження клубочкової фільтрації, особливо серед пацієнтів із низьким рівнем рШКФ.

Practice Point 1.2.1: For patients with diabetes, albuminuria, and normal blood pressure, treatment with an ACEi or ARB may be considered.

Practice Point 1.2.2: Monitor for changes in blood pressure, serum creatinine, and serum potassium within 2–4 weeks of initiation or increase in the dose of an ACEi or ARB (Figure 4).

Practice Point 1.2.3: Continue ACEi or ARB therapy unless serum creatinine rises by more than 30 % within 4 weeks following initiation of treatment or an increase in dose (Figure 4).

Practice Point 1.2.4: Advise contraception in women who are receiving ACEi or ARB therapy and discontinue these agents in women who are considering pregnancy or who become pregnant.

Practice Point 1.2.5: Hyperkalemia associated with the use of an ACEi or ARB can often be managed by measures to reduce serum potassium levels rather than decreasing the dose or stopping the ACEi or ARB immediately (Figure 4).

Practice Point 1.2.6: Reduce the dose or discontinue ACEi or ARB therapy in the setting of either symptomatic hypotension or uncontrolled hyperkalemia despite the medical treatment outlined in Practice Point 1.2.5, or to reduce uremic symptoms while treating kidney failure (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 15 ml/min per 1.73 m²).

Practice Point 1.2.7: Use only one agent at a time to block the RAS. The combination of an ACEi with an ARB, or the combination of an ACEi or ARB with a direct renin inhibitor, is potentially harmful.

Practice Point 1.2.8: Mineralocorticoid receptor antagonists are effective for the management of refractory hypertension but may cause hyperkalemia or a reversible decline in glomerular filtration, particularly among patients with a low eGFR.

Категорії альбумінурії при ХХН

Категорія	ШВА	САК (приблизний еквівалент)		Рівень
	(мг/24 ч)	(мг/ммоль)	(мг/г)	
A1	< 30	< 3	< 30	Від нормального до помірно підвищеного
A2	30–300	3–30	30–300	Помірно підвищений ^a
A3	> 300	> 30	> 300	Різно підвищений ^b

САК — співвідношення альбуміну/креатиніну; **ШВА** — швидкість виведення альбуміну; ^a — відносно рівня в молодих дорослих; ^b — у тому числі при нефротичному синдромі (ШВА зазвичай > 2200 мг/24 год [САК > 2200 мг/г; > 220 мг/ммоль]).

Albuminuria categories in CKD

Category	AER	ACR (approximate) equivalent		Terms
	(mg/24 h)	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30–300	3–30	30–300	Moderately increased ^a
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased ^b

ACR, albumin-creatinine ratio; **AER**, albumin excretion rate; **CKD**, chronic kidney disease.

^aRelative to young-adult level.

^bIncluding nephrotic syndrome (AER usually > 2200 mg/24 h [ACR > 2200 mg/g; > 220 mg/mmol]).

1.3. Відмова від куріння

Рекомендація 1.3.1. Ми рекомендуємо пропонувати хворим на цукровий діабет і ХХН, які вживають тютюн, відмовитись від вживання тютюнових виробів (1D).

Практичний пункт 1.3.1. Лікарі повинні консультувати пацієнтів із діабетом і ХХН щодо зменшення пасивного паління.

Розділ 2. Моніторинг глікемії і цільові показники в пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН

2.1. Контроль глікемії

Рекомендація 2.1.1. Ми рекомендуємо використовувати гемоглобін A1c (HbA1c) для моніторингу глікемічного контролю в пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН (1C).

Практичний пункт 2.1.1. Моніторинг довгострокового глікемічного контролю за HbA1c двічі на рік доцільний для

1.3 Smoking cessation

Recommendation 1.3.1: We recommend advising patients with diabetes and CKD who use tobacco to quit using tobacco products (1D).

Practice Point 1.3.1: Physicians should counsel patients with diabetes and CKD to reduce secondhand smoke exposure.

Chapter 2: Glycemic monitoring and targets in patients with diabetes and CKD

2.1 Glycemic monitoring

Recommendation 2.1.1: We recommend using hemoglobin A1c (HbA1c) to monitor glycemic control in patients with diabetes and CKD (1C).

Practice Point 2.1.1: Monitoring long-term glycemic control by HbA1c twice per year is reasonable for pa-

Прогноз перебігу ХХН за ШКФ і рівнем альбумінурії

Прогноз перебігу ХХН за ШКФ і рівнем альбумінурії: KDIGO 2012				Категорії персистуючої альбумінурії		
				Характеристика і рівень		
				A1	A2	A3
				Нормальна або незначно підвищена	Помірно підвищена	Різно підвищена
				< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль
Категорії ШКФ (мл/хв/1,73 м²) Характеристика і рівень	G1	Нормальна або висока	> 90			
	G2	Незначно знижена	60–89			
	G3a	Незначно або помірно знижена	45–59			
	G3b	Помірно або сильно знижена	30–44			
	G4	Сильно знижена	15–29			
	G5	Ниркова недостатність	< 15			

Зелений — низький ризик (за відсутності інших маркерів ушкодження нирок або ХХН); жовтий — помірно підвищений ризик; помаранчевий — високий ризик; червоний — дуже високий ризик.

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR categories (ml/min per 1.73 m²) Description and range	G1	Normal or high	> 90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	< 15			

Green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

пацієнтів із цукровим діабетом. HbA1c може вимірюватися до 4 разів на рік, якщо мета глікемії не досягнута, або після зміни антигіперглікемічної терапії.

Практичний пункт 2.1.2. Ретельність і точність вимірювання HbA1c знижується при прогресуючій ХХН (4–5), особливо серед пацієнтів, які отримують лікування діалізом, у яких вимірювання HbA1c мають низьку надійність.

Практичний пункт 2.1.3. Показник контролю глікемії (ПКГ), отриманий на основі даних безперервного моніторингу глюкози (БМГ), може бути використаний для індексації глікемії в осіб, у яких HbA1c не відповідає безпосередньо виміряним рівням глюкози в крові або клінічним симптомам.

Практичний пункт 2.1.4. Щоденний моніторинг глікемії за допомогою БМГ або самоконтролю рівня глюкози в крові (СКРГ) може допомогти запобігти гіпоглікемії і покращити глікемічний контроль при використанні антигіперглікемічної терапії, що загрожує розвитком гіпоглікемії.

Практичний пункт 2.1.5. Для пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу і ХХН, які вирішили не проводити щоденний моніторинг глікемії за допомогою БМГ або СКРГ, кращими є гіпоглікемічні препарати, з якими пов'язаний більш низький ризик гіпоглікемії, і їх слід призначати в дозах, що відповідають рівню рШКФ.

tients with diabetes. HbA1c may be measured as often as 4 times per year if the glycemic target is not met or after a change in antihyperglycemic therapy.

Practice Point 2.1.2: Accuracy and precision of HbA1c measurement declines with advanced CKD (G4–G5), particularly among patients treated by dialysis, in whom HbA1c measurements have low reliability.

Practice Point 2.1.3: A glucose management indicator (GMI) derived from continuous glucose monitoring (CGM) data can be used to index glycemia for individuals in whom HbA1c is not concordant with directly measured blood glucose levels or clinical symptoms.

Practice Point 2.1.4: Daily glycemic monitoring with CGM or self-monitoring of blood glucose (SMBG) may help prevent hypoglycemia and improve glycemic control when antihyperglycemic therapies associated with risk of hypoglycemia are used.

Practice Point 2.1.5: For patients with type 2 diabetes (T2D) and CKD who choose not to do daily glycemic monitoring by CGM or SMBG, antihyperglycemic agents that pose a lower risk of hypoglycemia are preferred and should be administered in doses that are appropriate for the level of eGFR.

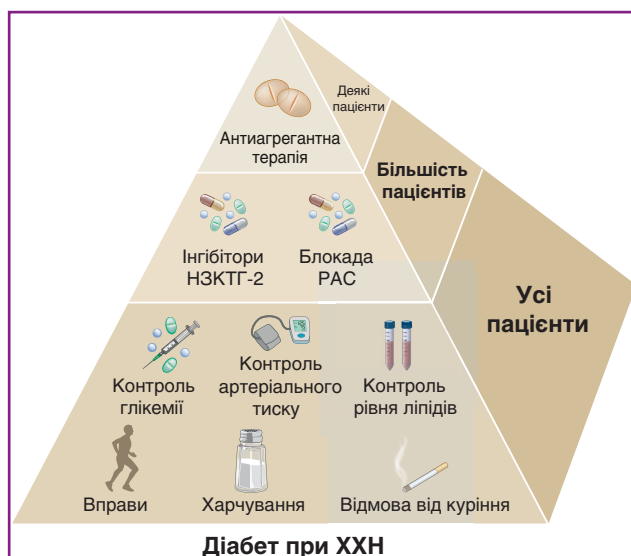


Рисунок 2. Контроль нирково-серцевих факторів ризику. Контроль глікемії базується на використанні інсуліну при діабеті 1-го типу та комбінації метформіну та інгібіторів НЗКТГ-2 (інЗКТГ-2) при цукровому діабеті 2-го типу, коли рШКФ становить ≥ 30 мл/хв/1,73 м². ІНЗКТГ-2 рекомендують пацієнтам із діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок. Інгібування ренін-ангіотензинової системи рекомендується пацієнтам з альбумінурією і гіпертензією. Як правило, аспірин слід застосовувати протягом усього життя для вторинної профілактики в тих, у кого діагностовано серцево-судинні захворювання, і його можна розглядати як засіб первинної профілактики в осіб із високим ризиком, при подвійній антиагрегантній терапії, що застосовується в пацієнтів після гострого коронарного синдрому або черезшкірного коронарного втручання. РАС — ренін-ангіотензинова система; НЗКТГ-2 — натрій-залежний котранспортер глюкози 2

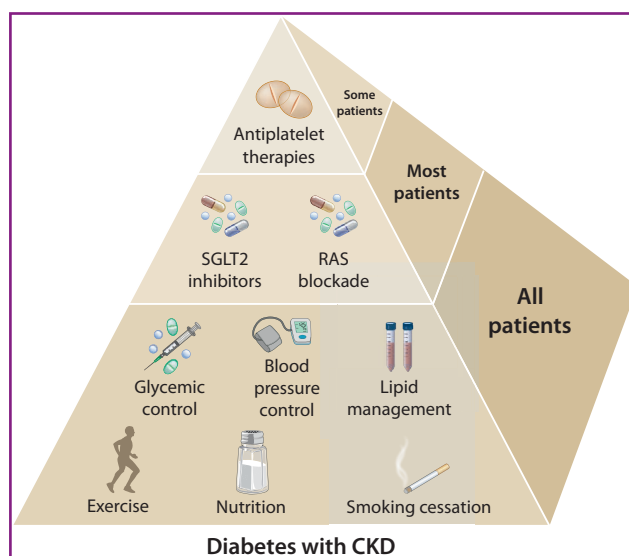


Figure 2. Kidney-heart risk factor management. Glycemic control is based on insulin for type 1 diabetes and a combination of metformin and SGLT2 inhibitors (SGLT2i) for type 2 diabetes, when eGFR is ≥ 30 ml/min per 1.73 m². SGLT2i are recommended for patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (CKD). Renin-angiotensin system (RAS) inhibition is recommended for patients with albuminuria and hypertension. Aspirin generally should be used lifelong for secondary prevention among those with established cardiovascular disease and may be considered for primary prevention among high-risk individuals, with dual antiplatelet therapy used in patients after acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention. RAS, renin-angiotensin system; SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2

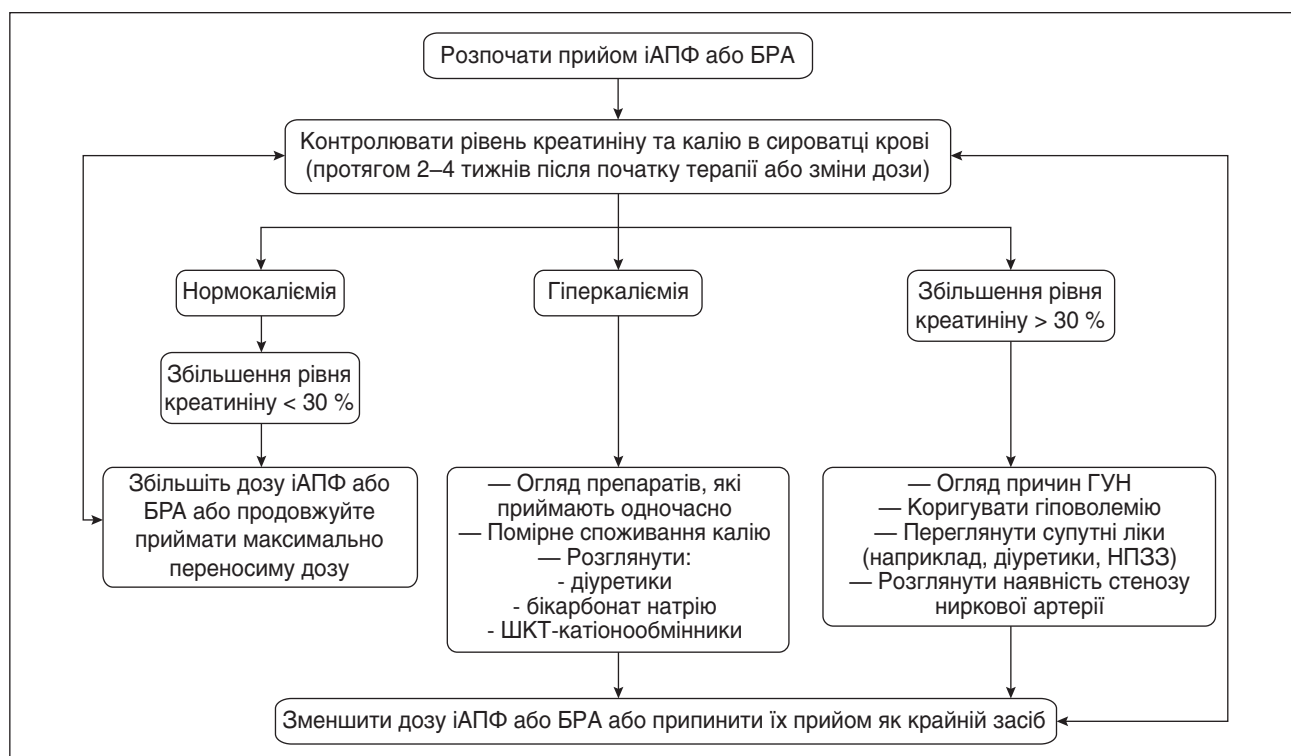


Рисунок 4. Моніторинг рівня креатиніну та калію в сироватці крові під час лікування ІАПФ або БРА: корекція дози та моніторинг побічних ефектів. ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; ГУН — гостре ураження нирок; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II; ШКТ — шлунково-кишковий тракт; НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби

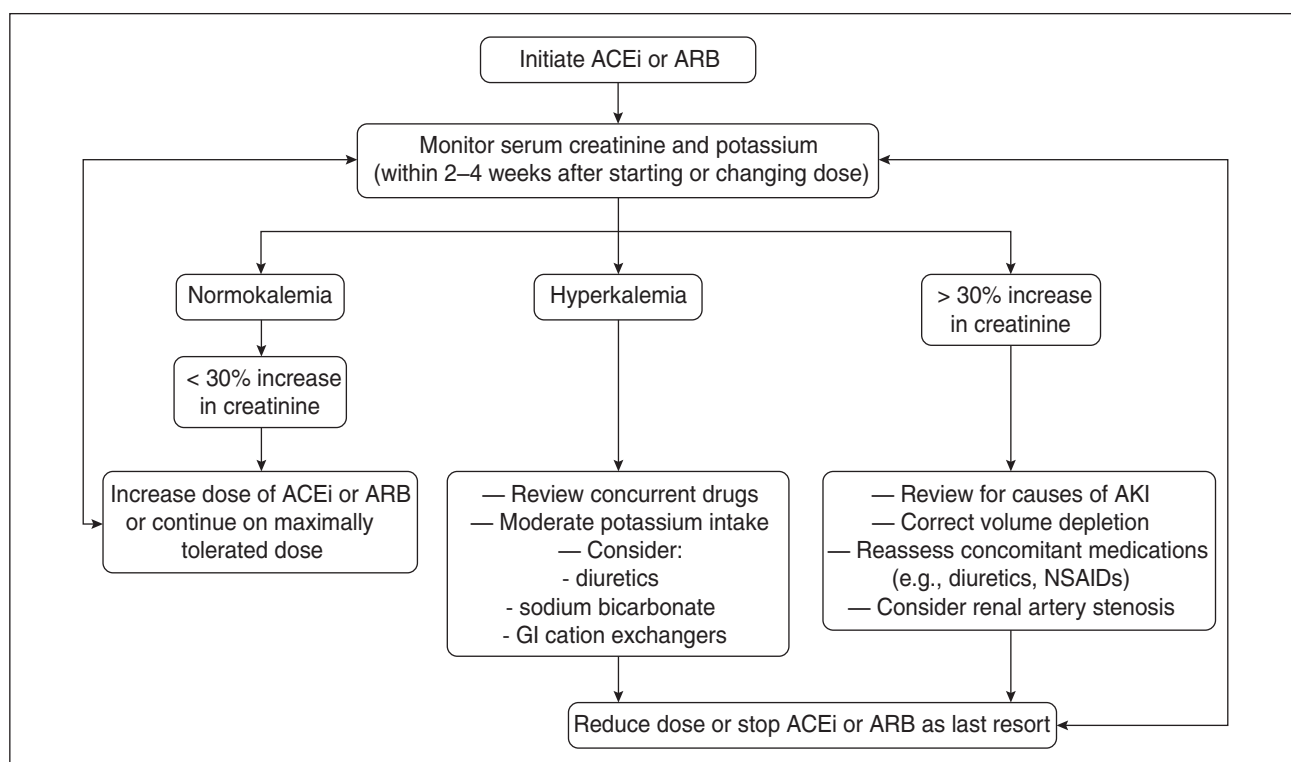


Figure 4. Monitoring of serum creatinine and potassium during ACEi or ARB treatment — dose adjustment and monitoring of side effects. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AKI, acute kidney injury; ARB, angiotensin II receptor blocker; GI, gastrointestinal; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug

Практичний пункт 2.1.6. Пристрої БМГ швидко розвиваються з безліччю функціональних можливостей (наприклад, БМГ у режимі реального часу і з періодичним скануванням). Нові пристрої БМГ можуть мати переваги для деяких пацієнтів залежно від їх цінностей, цілей і вподобань.

2.2. Цільові показники глікемії

Рекомендація 2.2.1. Ми рекомендуємо індивідуальний цільовий рівень HbA1c у діапазоні від < 6,5 % до < 8,0 % у пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН, які не лікуються діалізом (1С).

Практичний пункт 2.2.1. Безпечному досягненню нижчих цільових показників HbA1c (наприклад, < 6,5 % або < 7,0 %) може сприяти БМГ або СКРГ і вибір антигіперглікемічних засобів, які не пов'язані з гіпоглікемією.

Практичний пункт 2.2.2. Показники БМГ, такі як час у діапазоні та час у гіпоглікемії, можуть розглядатися як альтернативи HbA1c для визначення цільових показників глікемії в деяких пацієнтів.

Розділ 3. Зміни способу життя в пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН

3.1. Харчування

Практичний пункт 3.1.1. Пацієнти з діабетом і ХХН повинні дотримуватися індивідуальної дієти з високим вмістом овочів, фруктів, цільного зерна, клітковини, бобових, рослинних білків, ненасичених жирів і горіхів, з низьким вмістом обробленого м'яса, рафінованих вуглеводів і підсолоджених напоїв.

Рекомендація 3.1.1. Ми пропонуємо підтримувати споживання білка в розмірі 0,8 г білка/кг маси тіла/добу в тих, хто страждає від діабету і ХХН і не лікується діалізом (2С).

Практичний пункт 3.1.2. Пацієнти, які отримують гемодіаліз, особливо перитонеальний діаліз, повинні споживати від 1,0 до 1,2 г білка/кг маси тіла на добу.

Рекомендація 3.1.2. Ми пропонуємо, щоб споживання натрію становило < 2 г натрію на день (або < 90 ммоль натрію на день, або < 5 г хлориду натрію на день) у пацієнтів із діабетом і ХХН (2С).

Практичний пункт 3.1.3. Спільне прийняття рішень має бути наріжним каменем орієнтованого на пацієнта управління харчуванням у пацієнтів із діабетом і ХХН.

Практичний пункт 3.1.4. Акредитовані постачальники продуктів харчування, зареєстровані дієтологи й педагоги з діабету, громадські медичні працівники, консультанти або інші медичні працівники повинні бути залучені до міждисциплінарної допомоги в галузі харчування пацієнтів із діабетом і ХХН.

Практичний пункт 3.1.5. Медичні працівники повинні враховувати культурні відмінності, харчову непереносимість, відмінності в харчових ресурсах, кулінарні навички, супутні захворювання і вартість при рекомендації дієтичних варіантів пацієнтам і їх сім'ям.

3.2. Фізична активність

Рекомендація 3.2.1. Ми рекомендуємо пацієнтам із цукровим діабетом і ХХН фізичну активність помірної інтенсивності протягом сукупної тривалості не менше ніж 150

Practice Point 2.1.6: CGM devices are rapidly evolving with multiple functionalities (e.g., real-time and intermittently scanned CGM). Newer CGM devices may offer advantages for certain patients, depending on their values, goals, and preferences.

2.2 Glycemic targets

Recommendation 2.2.1: We recommend an individualized HbA1c target ranging from < 6.5 % to < 8.0 % in patients with diabetes and CKD not treated with dialysis (1C).

Practice Point 2.2.1: Safe achievement of lower HbA1c targets (e.g., < 6.5 % or < 7.0 %) may be facilitated by CGM or SMBG and by selection of antihyperglycemic agents that are not associated with hypoglycemia.

Practice Point 2.2.2: CGM metrics, such as time in range and time in hypoglycemia, may be considered as alternatives to HbA1c for defining glycemic targets in some patients.

Chapter 3: Lifestyle interventions in patients with diabetes and CKD

3.1 Nutrition intake

Practice Point 3.1.1: Patients with diabetes and CKD should consume an individualized diet high in vegetables, fruits, whole grains, fiber, legumes, plant-based proteins, unsaturated fats, and nuts; and lower in processed meats, refined carbohydrates, and sweetened beverages.

Recommendation 3.1.1: We suggest maintaining a protein intake of 0.8 g protein/kg (weight)/d for those with diabetes and CKD not treated with dialysis (2C).

Practice Point 3.1.2: Patients treated with hemodialysis, and particularly peritoneal dialysis, should consume between 1.0 and 1.2 g protein/kg (weight)/d.

Recommendation 3.1.2: We suggest that sodium intake be < 2 g of sodium per day (or < 90 mmol of sodium per day, or < 5 g of sodium chloride per day) in patients with diabetes and CKD (2C).

Practice Point 3.1.3: Shared decision-making should be a cornerstone of patient-centered nutrition management in patients with diabetes and CKD.

Practice Point 3.1.4: Accredited nutrition providers, registered dietitians and diabetes educators, community health workers, peer counselors, or other health workers should be engaged in the multidisciplinary nutrition care of patients with diabetes and CKD.

Practice Point 3.1.5: Health care providers should consider cultural differences, food intolerances, variations in food resources, cooking skills, comorbidities, and cost when recommending dietary options to patients and their families.

3.2 Physical activity

Recommendation 3.2.1: We recommend that patients with diabetes and CKD be advised to undertake moderate-intensity physical activity for a cumulative duration

хвилин на тиждень або до рівня, сумісного з їх серцево-судинною і фізичною толерантністю (1D).

Практичний пункт 3.2.1. Рекомендації з фізичної активності повинні враховувати вік, етнічне походження, наявність інших супутніх захворювань і доступ до ресурсів.

Практичний пункт 3.2.2. Пацієнтам слід рекомендувати уникати сидячого способу життя.

Практичний пункт 3.2.3. Для пацієнтів з підвищеним ризиком падінь медичні працівники повинні давати рекомендації щодо інтенсивності фізичної активності (низька,

of at least 150 minutes per week, or to a level compatible with their cardiovascular and physical tolerance (1D).

Practice Point 3.2.1: Recommendations for physical activity should consider age, ethnic background, presence of other comorbidities, and access to resources.

Practice Point 3.2.2: Patients should be advised to avoid sedentary behavior.

Practice Point 3.2.3: For patients at higher risk of falls, health care providers should provide advice on the intensity of physical activity (low, moderate, or vigo-

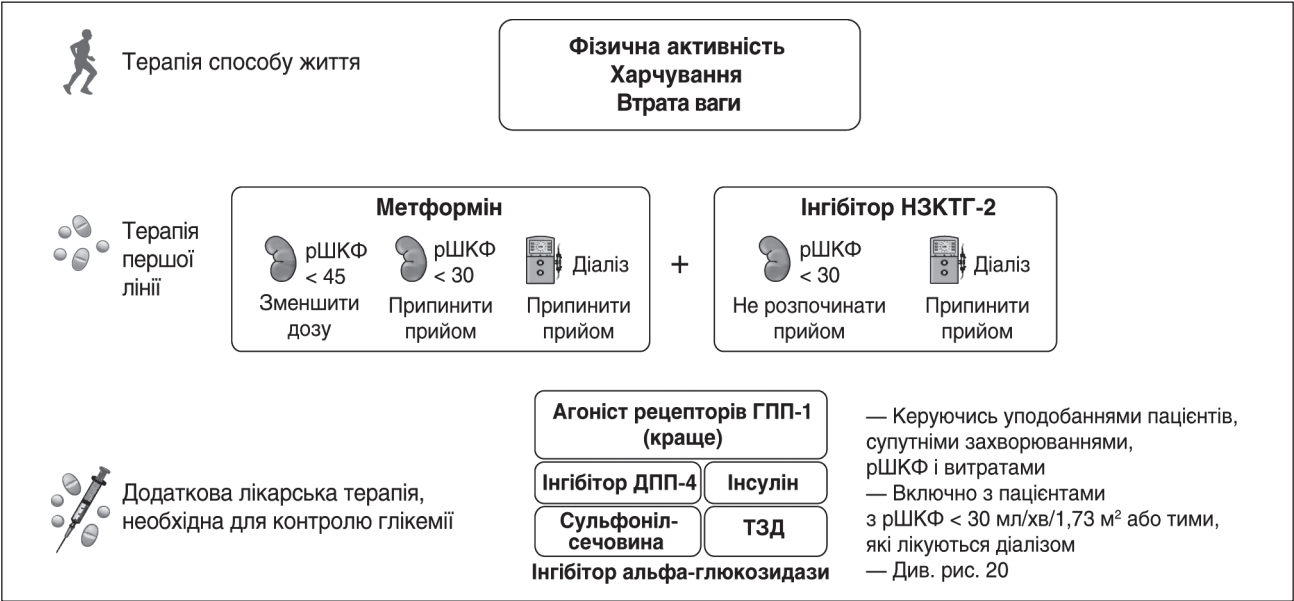


Рисунок 18. Алгоритм лікування при виборі антигіперглікемічних препаратів для пацієнтів із ЦД-2 і ХХН. Піктограма нирки вказує на розрахункову швидкість клубочкової фільтрації; піктограма апарата для діалізу вказує на діаліз. ХХН — хронічні хвороби нирок; DPP-4 — дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 — глюкагоноподібний пептид 1; НЗКТГ-2 — натрійзалежний котранспортер глюкози 2; ЦД-2 — цукровий діабет 2-го типу; TZD — тiazолідиндіони

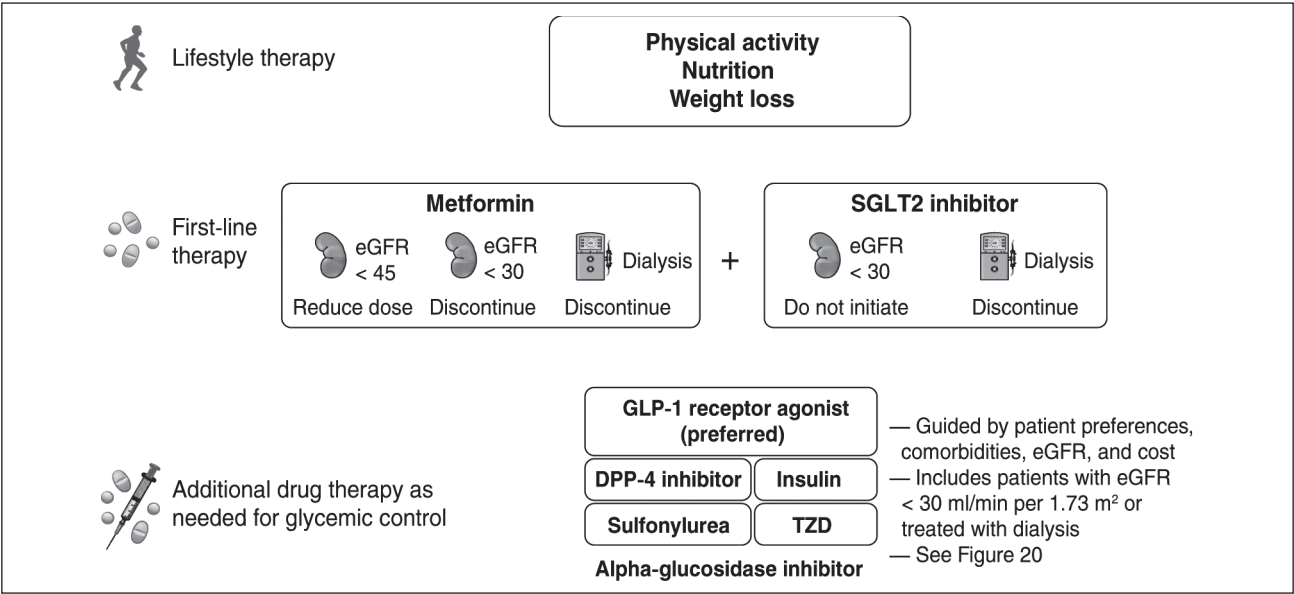


Figure 18. Treatment algorithm for selecting antihyperglycemic drugs for patients with T2D and CKD. Kidney icon indicates estimated glomerular filtration rate (eGFR; ml/min per 1.73 m²); dialysis machine icon indicates dialysis. CKD, chronic kidney disease; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2; T2D, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione

помірна або енергійна) і типу вправ (аеробні проти силових або обидва типи).

Практичний пункт 3.2.4. Лікарям слід розглянути можливість консультування/заохочення пацієнтів з ожирінням, діабетом і ХХН до схуднення, особливо пацієнтам з рШКФ ≥ 30 мл/хв на $1,73\text{ м}^2$.

Розділ 4. Антигіперглікемічна терапія в пацієнтів зі цукровим діабетом 2-го типу і ХХН

Практичний пункт 4.1. Управління глікемією у пацієнтів із ЦД 2-го типу і ХХН повинно включати терапію способом життя, лікування першої лінії метформіном і інгібітором натрій-залежного котранспортера глюкози 2 (іНЗКТГ-2) і додаткову медикаментозну терапію, якщо це необхідно для контролю глікемії (рис. 18).

Практичний пункт 4.2. Більшість пацієнтів із ЦД 2-го типу, ХХН і рШКФ ≥ 30 мл/хв на $1,73\text{ м}^2$ отримують користь від лікування як метформіном, так і іНЗКТГ-2.

rous) and the type of exercises (aerobic vs. resistance, or both).

Practice Point 3.2.4: Physicians should consider advising/encouraging patients with obesity, diabetes, and CKD to lose weight, particularly patients with eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 м^2 .

Chapter 4: Antihyperglycemic therapies in patients with type 2 diabetes (T2D) and CKD

Practice Point 4.1: Glycemic management for patients with T2D and CKD should include lifestyle therapy, first-line treatment with metformin and a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i), and additional drug therapy as needed for glycemic control (Figure 18).

Practice Point 4.2: Most patients with T2D, CKD, and eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 м^2 would benefit from treatment with both metformin and an SGLT2i.

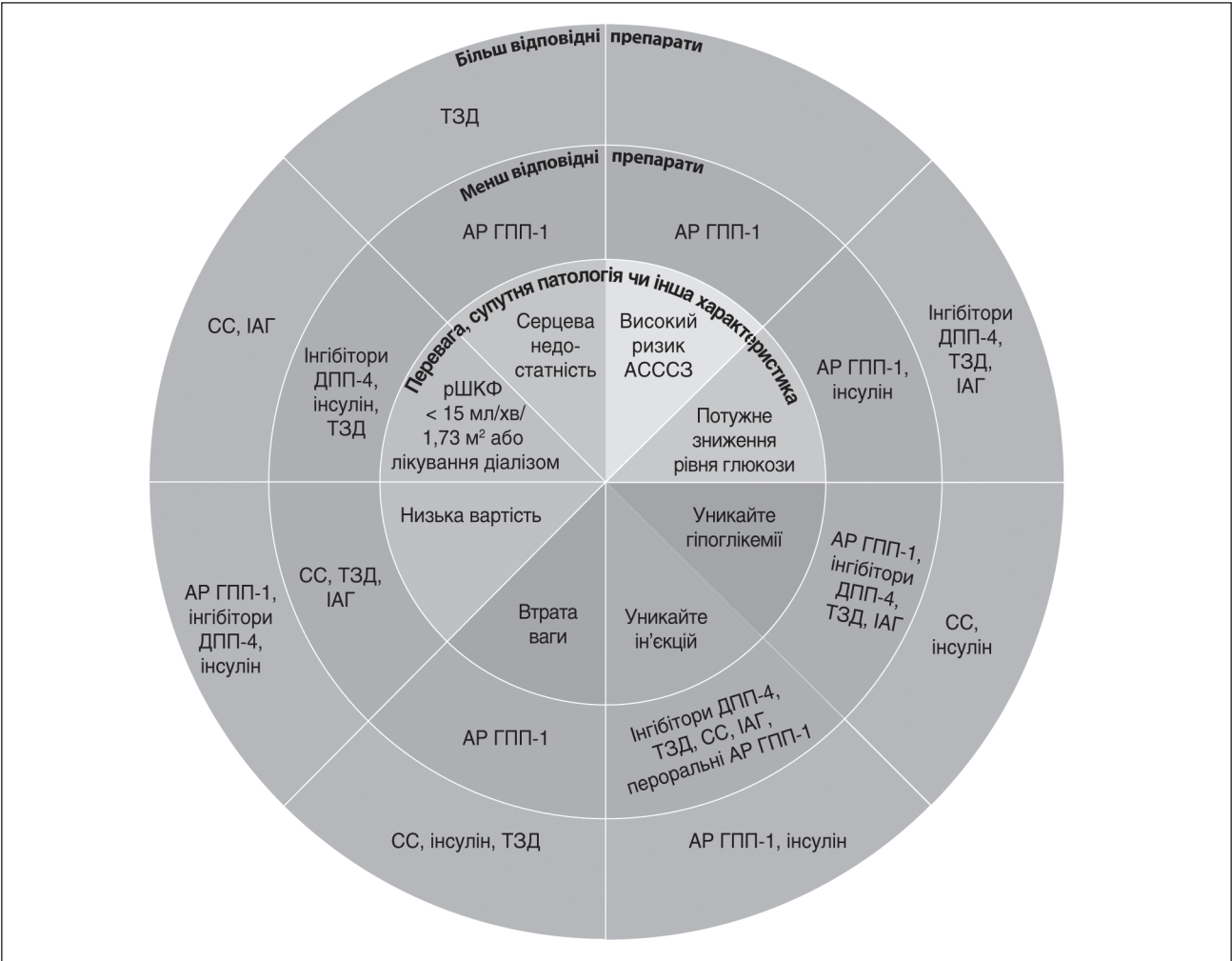


Рисунок 20. Фактори пацієнта, які впливають на вибір препаратів, що знижують рівень глюкози, крім іНЗКТГ-2 і метформіну, при ЦД-2 і ХХН. ІАГ — інгібітор альфа-глюкозидази; АСССЗ — атеросклеротичні серцево-судинні захворювання; ХХН — хронічні хвороби нирок; ДПП-4 — інгібітор дипептидилпептидази 4; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; АР ГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1; іНЗКТГ-2 — інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2; СС — сульфонілсечовина; ЦД-2 — цукровий діабет 2-го типу; ТЗД — тiazолідиндіони

Практичний пункт 4.3. Уподобання пацієнта, супутні захворювання, рШКФ і вартість повинні визначати вибір додаткових препаратів для лікування глікемії, коли це необхідно, із загальною перевагою агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) (рис. 20).

4.1. Метформін

Рекомендація 4.1.1. Ми рекомендуємо лікувати пацієнтів із ЦД 2-го типу, ХХН і рШКФ ≥ 30 мл/хв на $1,73\text{ м}^2$ метформіном (1В).

Практичний пункт 4.1.1. Лікуйте реципієнтів ниркового трансплантату з ЦД 2-го типу і рШКФ ≥ 30 мл/хв на $1,73\text{ м}^2$ метформіном відповідно до рекомендацій для пацієнтів із ЦД 2-го типу і ХХН.

Практичний пункт 4.1.2. Контролюйте рШКФ у пацієнтів, які отримують метформін. Збільшіть частоту моніторингу, коли рШКФ становить < 60 мл/хв на $1,73\text{ м}^2$ (рис. 22).

Практичний пункт 4.1.3. Коригуйте дозу метформіну, коли рШКФ становить < 45 мл/хв на $1,73\text{ м}^2$, і для деяких

Practice Point 4.3: Patient preferences, comorbidities, eGFR, and cost should guide selection of additional drugs to manage glycemia, when needed, with glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) generally preferred (Figure 20).

4.1 Metformin

Recommendation 4.1.1: We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m^2 with metformin (1B).

Practice Point 4.1.1: Treat kidney transplant recipients with T2D and an eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m^2 with metformin according to recommendations for patients with T2D and CKD.

Practice Point 4.1.2: Monitor eGFR in patients treated with metformin. Increase the frequency of monitoring when the eGFR is < 60 ml/min per 1.73 m^2 (Figure 22).

Practice Point 4.1.3: Adjust the dose of metformin when the eGFR is < 45 ml/min per 1.73 m^2 , and for

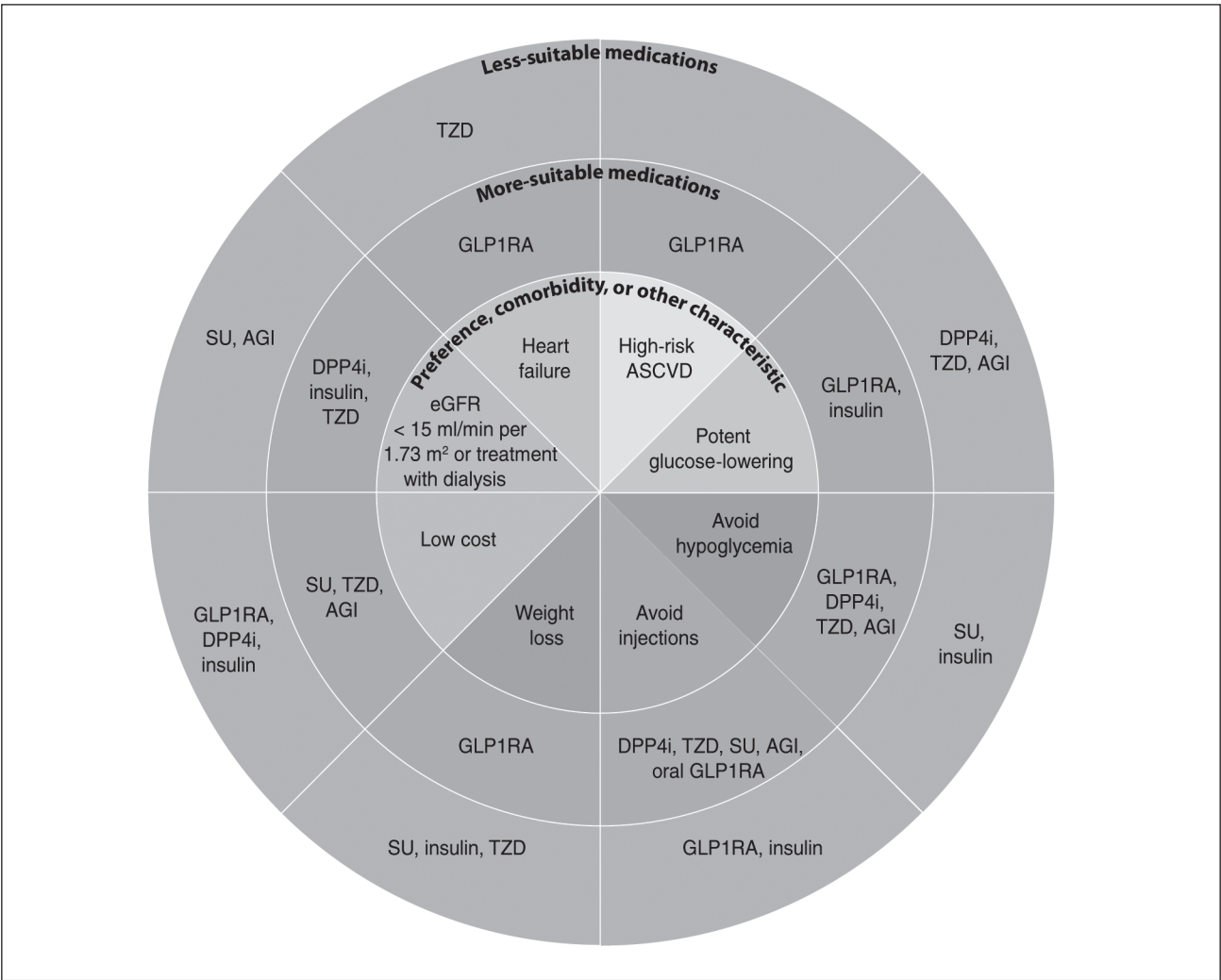


Figure 20. Patient factors influencing the selection of glucose-lowering drugs other than SGLT2i and metformin in T2D and CKD. AGI, alpha-glucosidase inhibitor; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione

пацієнтів, коли рШКФ становить 45–59 мл/хв на 1,73 м² (рис. 22).

Практичний пункт 4.1.4. Виконуйте моніторинг пацієнтів, що лікуються метформіном понад 4 роки, на наявність дефіциту вітаміну В₁₂.

4.2. Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 (ІНЗКТГ-2)

Рекомендація 4.2.1. Ми рекомендуємо лікувати пацієнтів з ЦД 2-го типу, ХХН і рШКФ ≥ 30 мл/хв на 1,73 м² за допомогою ІНЗКТГ-2 (1А).

Практичний пункт 4.2.1. ІНЗКТГ 2 може бути доданий до інших антигіперглікемічних препаратів для пацієнтів, чий глікемічний цілі в даний час не досягнуті або які досягають глікемічних цілей, але можуть безпечно досягти нижчої мети.

Практичний пункт 4.2.2. Для пацієнтів, у яких додаткове зниження рівня глюкози може збільшити ризик розвитку гіпоглікемії (наприклад, ті, хто лікується інсуліном або сульфонілсечовиною і в даний час досягають цільових показників глікемії), може знадобитися припинення або зменшення дози антигіперглікемічного препарату, але не метформіну, щоб полегшити додавання ІНЗКТГ-2.

Практичний пункт 4.2.3. При виборі ІНЗКТГ-2 слід віддавати пріоритет препаратам з документально підтверджен-

some patients when the eGFR is 45–59 ml/min per 1.73 m² (Figure 22).

Practice Point 4.1.4: Monitor patients for vitamin B12 deficiency when they are treated with metformin for more than 4 years.

4.2 Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i)

Recommendation 4.2.1: We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m² with an SGLT2i (1A).

Practice Point 4.2.1: An SGLT2i can be added to other antihyperglycemic medications for patients whose glycemic targets are not currently met or who are meeting glycemic targets but can safely attain a lower target.

Practice Point 4.2.2: For patients in whom additional glucose-lowering may increase risk for hypoglycemia (e.g., those treated with insulin or sulfonylureas and currently meeting glycemic targets), it may be necessary to stop or reduce the dose of an antihyperglycemic drug other than metformin to facilitate addition of an SGLT2i.

Practice Point 4.2.3: The choice of an SGLT2i should prioritize agents with documented kid-

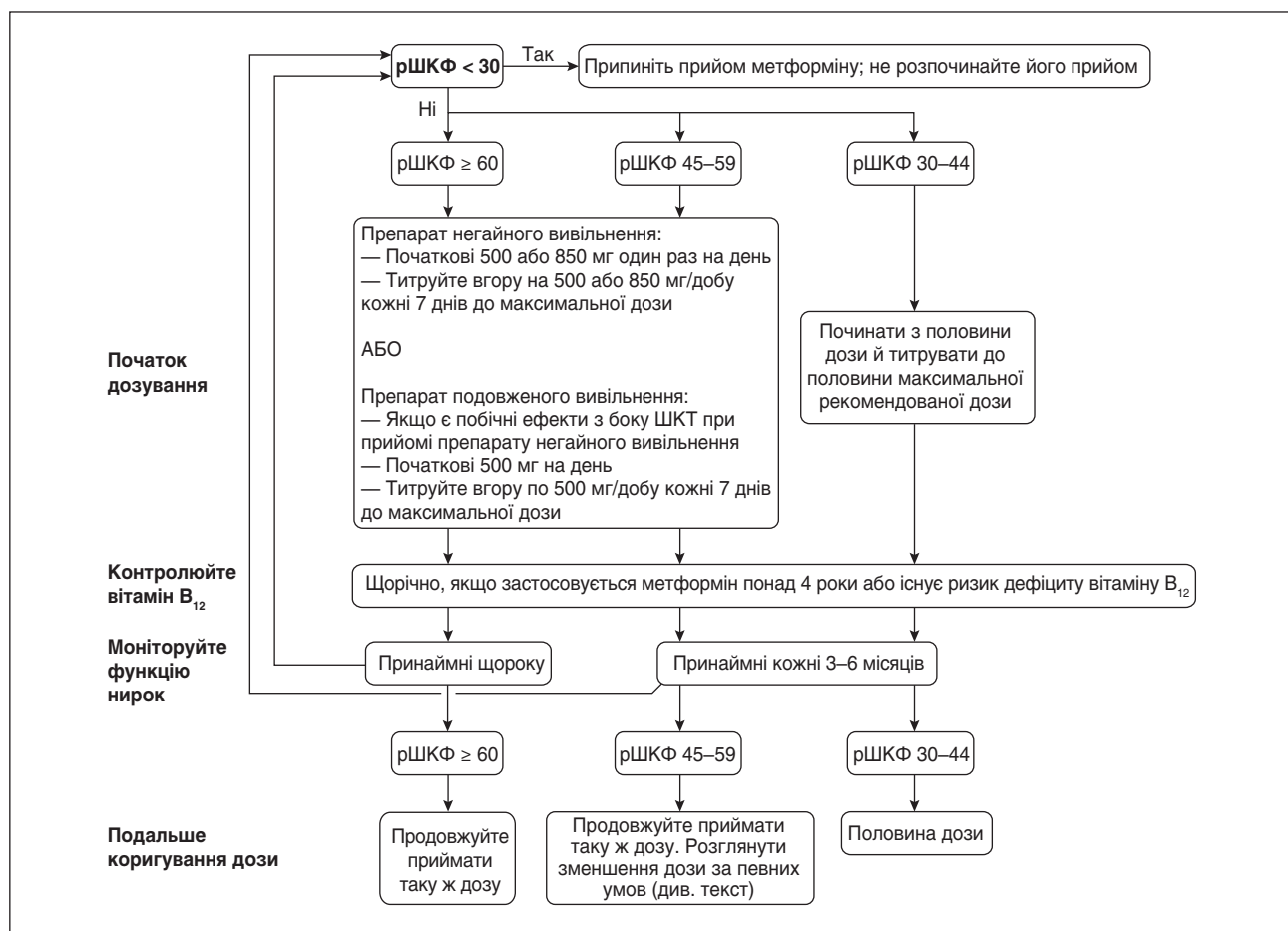


Рисунок 22. Запропонований підхід до дозування метформіну на основі функції нирок. РШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (у мл/хв/1,73 м²); ШКТ — шлунково-кишковий тракт

ними перевагами для нирок або серцево-судинної системи і враховувати рШКФ.

Практичний пункт 4.2.4. Доцільно утримуватися від прийому іНЗКТГ-2 під час тривалого голодування, хірургічного втручання або критичного захворювання (коли пацієнти можуть мати більший ризик розвитку кетозу).

Практичний пункт 4.2.5. Якщо пацієнт перебуває в групі ризику розвитку гіповолемії, розгляньте можливість зниження доз тіазиду або петльового діуретика до початку лікування іНЗКТГ-2, проконсультуйте пацієнтів про симптоми волемічного виснаження й низького кров'яного тиску, а також простежте за волемічним станом після початку лікування препаратом.

Практичний пункт 4.2.6. Може відбутися оборотне зниження показника рШКФ із початком лікування іНЗКТГ-2, що, як правило, не є показанням для припинення терапії.

Практичний пункт 4.2.7. На початку терапії іНЗКТГ-2 розумно її продовжувати, навіть якщо рШКФ падає нижче за 30 мл/хв на 1,73 м², за винятком непереносимості або початку нирково-замісної терапії.

Практичний пункт 4.2.8. ІНЗКТГ-2 не були належним чином вивчені в реципієнтів ниркового трансплантата, які можуть отримати користь від лікування іНЗКТГ-2, але мають пригнічений імунітет і потенційно схильні до підвищеного ризику інфекцій; тому рекомендація використовувати

ney or cardiovascular benefits and take eGFR into account.

Practice Point 4.2.4: It is reasonable to withhold SGLT2i during times of prolonged fasting, surgery, or critical medical illness (when patients may be at greater risk for ketosis).

Practice Point 4.2.5: If a patient is at risk for hypovolemia, consider decreasing thiazide or loop diuretic dosages before commencement of SGLT2i treatment, advise patients about symptoms of volume depletion and low blood pressure, and follow up on volume status after drug initiation.

Practice Point 4.2.6: A reversible decrease in the eGFR with commencement of SGLT2i treatment may occur and is generally not an indication to discontinue therapy.

Practice Point 4.2.7: Once an SGLT2i is initiated, it is reasonable to continue an SGLT2i even if the eGFR falls below 30 ml/min per 1.73 m², unless it is not tolerated or kidney replacement therapy is initiated.

Practice Point 4.2.8: SGLT2i have not been adequately studied in kidney transplant recipients, who may benefit from SGLT2i treatment, but are immunosuppressed and potentially at increased risk for infections; therefore, the recommendation to use SGLT2i

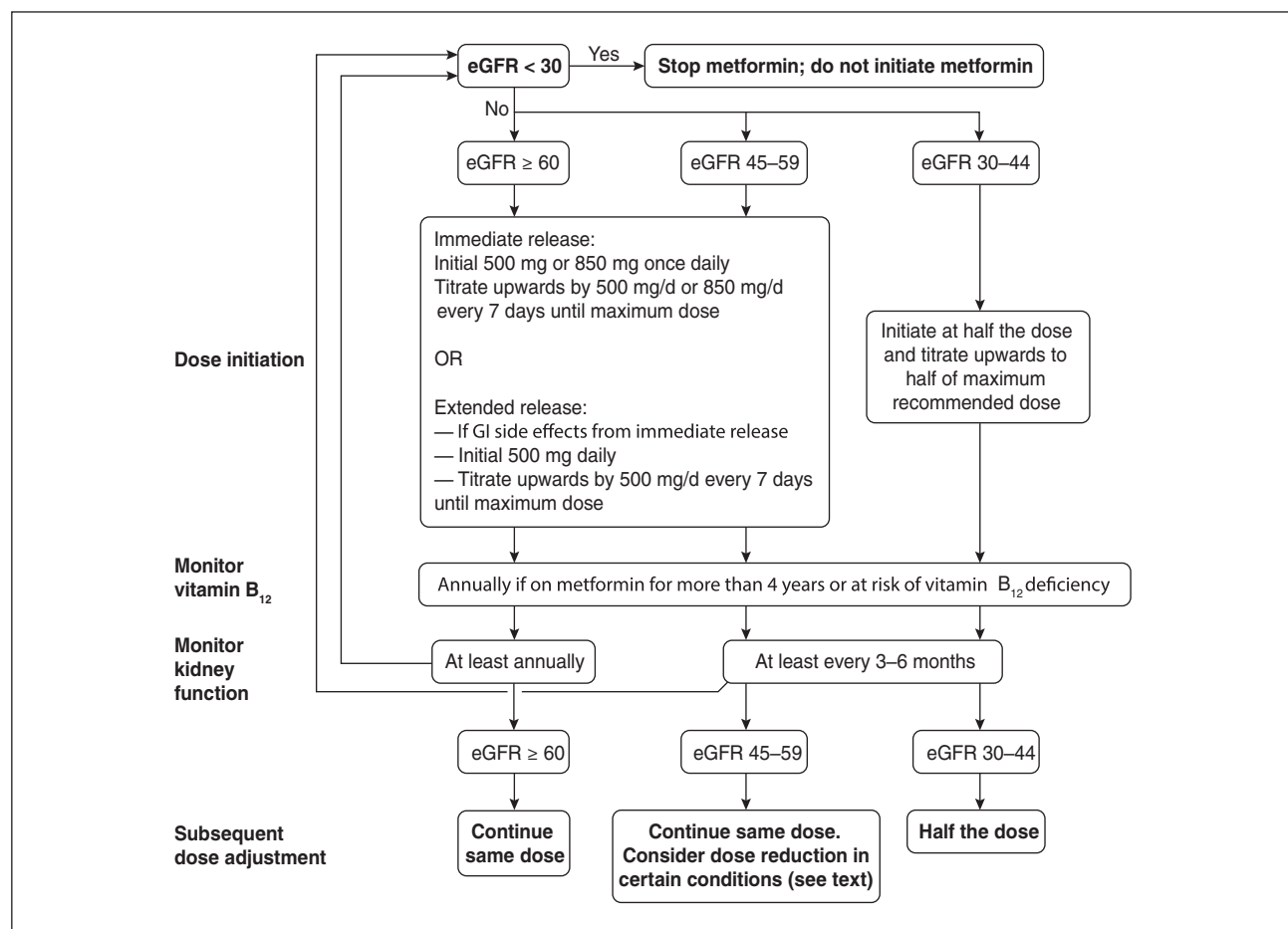


Figure 22. Suggested approach in dosing metformin based on the level of kidney function. eGFR, estimated glomerular filtration rate (in ml/min per 1.73 m²); GI, gastrointestinal

ти іНЗКТГ-2 не застосовується до реципієнтів ниркового трансплантата (див. рекомендацію 4.2.1).

4.3. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1)

Рекомендація 4.3.1. Пацієнтам із ЦД 2-го типу і ХХН, які не досягли індивідуальних цільових показників глікемії, незважаючи на застосування метформіну і іНЗКТГ-2, або які не можуть використовувати ці препарати, ми рекомендуємо АР ГПП-1 тривалої дії (1В).

Практичний пункт 4.3.1. При виборі агоністів рецепторів до ГПП-1 слід віддавати пріоритет препаратам із задокументованими серцево-судинними перевагами.

Практичний пункт 4.3.2. Щоб звести до мінімуму побічні ефекти з боку кишково-шлункового тракту, почніть з низької дози агоністів рецепторів до ГПП-1 і повільно титруйте (рис. 27).

Практичний пункт 4.3.3. Агоністи рецепторів до ГПП-1 не слід застосовувати в комбінації з інгібіторами дипептидильної дипептидази 4 (ДПП-4).

does not apply to kidney transplant recipients (see Recommendation 4.2.1).

4.3 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA)

Recommendation 4.3.1: In patients with T2D and CKD who have not achieved individualized glycemic targets despite use of metformin and SGLT2i, or who are unable to use those medications, we recommend a long-acting GLP-1 RA (1B).

Practice Point 4.3.1: The choice of GLP-1 RA should prioritize agents with documented cardiovascular benefits.

Practice Point 4.3.2: To minimize gastrointestinal side effects, start with a low dose of GLP-1 RA, and titrate up slowly (Figure 27).

Practice Point 4.3.3: GLP-1 RA should not be used in combination with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors.

АР ГПП-1	Доза	Функція нирок
Дулаглутид	0,75 мг і 1,5 мг один раз на тиждень	Не потребує корекції дози. Приймати при рШКФ > 15 мл/хв/1,73 м ²
Ексенатид	10 мкг двічі на добу	При КлКр > 30 мл/хв
Ексенатид подовженого вивільнення	2 мг один раз на тиждень	При КлКр > 30 мл/хв
Ліраглутид	0,6; 1,2 і 1,8 мг один раз на добу	Не потребує корекції дози. Обмежені дані при тяжкій ХХН
Ліксисенатид	10 і 20 мкг один раз на добу	Не потребує корекції дози. Обмежені дані при тяжкій ХХН
Семаглутид (ін'єкція)	0,5 і 1 мг один раз на тиждень	Не потребує корекції дози. Обмежені дані при тяжкій ХХН
Семаглутид (перорально)	3, 7 або 14 мг щодня	Не потребує корекції дози Обмежені дані при тяжкій ХХН

Рисунок 27. Дозування доступного агоніста рецепторів ГПП-1 і модифікація дози при ХХН. ХХН — хронічні хвороби нирок; КлКр — кліренс креатиніну; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; АР ГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1

GLP-1 RA	Dose	CKD adjustment
Dulaglutide	0.75 mg and 1.5 mg once weekly	No dosage adjustment Use with eGFR > 15 ml/min per 1.73 m ²
Exenatide	10 µg twice daily	Use with CrCl > 30 ml/min
Exenatide extended-release	2 mg once weekly	Use with CrCl > 30 ml/min
Liraglutide	0.6 mg, 1.2 mg, and 1.8 mg once daily	No dosage adjustment Limited data for severe CKD
Lixisenatide	10 µg і 20 µg once daily	No dosage adjustment Limited data for severe CKD
Semaglutide (injection)	0.5 mg and 1 mg once weekly	No dosage adjustment Limited data for severe CKD
Semaglutide (oral)	3 mg, 7 mg, or 14 mg daily	No dosage adjustmen Limited data for severe CKD

Figure 27. Dosing for available GLP-1 RA and dose modification for CKD. CKD, chronic kidney disease; CrCl, creatinine clearance; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist

Практичний пункт 4.3.4. Ризик гіпоглікемії, як правило, низький при використанні агоністів рецепторів до ГПП-1 при самостійному застосуванні, але ризик збільшується, коли АР ГПП-1 використовується одночасно з іншими лікарськими засобами, такими як сульфонілсечовина або інсулін. Можливо, буде потрібно зменшити дози сульфонілсечовини і/або інсуліну.

Розділ 5. Підходи до ведення пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН

5.1. Освітні програми для самоврядування

Рекомендація 5.1.1. Ми рекомендуємо впровадити структуровану освітню програму із самоврядування для догляду за людьми із цукровим діабетом і ХХН (1С).

Практичний пункт 5.1.1. Системи охорони здоров'я повинні розглянути можливість впровадження структурованої програми самоврядування для пацієнтів з діабетом і ХХН з урахуванням місцевих особливостей, культури й наявності ресурсів.

5.2. Командний комплексний догляд

Рекомендація 5.2.1. Ми пропонуємо директивним органам та особам, які приймають інституційні рішення, здійснювати колективну комплексну допомогу, орієнтовану на оцінку ризику й розширення прав і можливостей пацієнтів, для надання комплексної допомоги пацієнтам з діабетом і ХХН (2В).

Практичний пункт 5.2.1. Командна комплексна допомога, підтримувана особами, які приймають рішення, повинна надаватися лікарями та стороннім персоналом (наприклад, навченими медсестрами й дієтологами, фармацевтами, медичними помічниками, громадськими працівниками і прихильниками однолітків), переважно зі знанням ХХН. ■

Practice Point 4.3.4: The risk of hypoglycemia is generally low with GLP-1 RA when used alone, but risk is increased when GLP-1 RA is used concomitantly with other medications such as sulfonylureas or insulin. The doses of sulfonylurea and/or insulin may need to be reduced.

Chapter 5: Approaches to management of patients with diabetes and CKD

5.1 Self-management education programs

Recommendation 5.1.1: We recommend that a structured self-management educational program be implemented for care of people with diabetes and CKD (1C).

Practice Point 5.1.1: Health care systems should consider implementing a structured self-management program for patients with diabetes and CKD, taking into consideration local context, cultures, and availability of resources.

5.2 Team-based integrated care

Recommendation 5.2.1: We suggest that policymakers and institutional decision-makers implement teambased, integrated care focused on risk evaluation and patient empowerment to provide comprehensive care in patients with diabetes and CKD (2B).

Practice Point 5.2.1: Team-based integrated care, supported by decision-makers, should be delivered by physicians and nonphysician personnel (e.g., trained nurses and dietitians, pharmacists, health care assistants, community workers, and peer supporters) preferably with knowledge of CKD. ■

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

Консультант: проф. Л.К. Соколова

Translation approved for publication in «ПОЧКИ» by KDIGO (letter from Chief Operating Officer 23/11/2020) ■

Возіанов С.О.¹, Іванов Д.Д.², Кушніренко С.В.², Шевчук О.О.¹, Мазурець В.О.¹,
Кушніренко О.В.¹

¹ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ, Україна

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

Рецидивуючі інфекції сечової системи: доказова база й дискусійні питання заходів неантибактеріальної профілактики

Резюме. Рецидивуюча інфекція сечової системи (ИСС) є поширеним, дорогим й обтяжливим станом, що торкається жінок усіх вікових категорій, рас та етнічних груп без урахування соціально-економічного статусу або освітнього рівня. Сучасні стратегії, спрямовані на профілактику рецидивуючих ИСС, як і раніше, не є оптимальними, про що свідчить відносно висока поширеність даної нозології у жінок. Мета даної статті полягала у висвітленні й обговоренні як доказової бази, так і низки невирішених питань менеджменту рецидивуючих ИСС. Розглянуті теми, які викликають клінічну зацікавленість: діагностика, вікові асоціації, постійна та інтермітуюча антимікробна профілактика, ефективність сучасних заходів неантимікробної профілактики, потенційна роль форіналу (комплекс D-манози та екстракту плодів журавлини) в профілактиці рецидивуючих ИСС.

Ключові слова: рецидивуючі інфекції сечової системи; жінки; форінал

Рецидивуюча інфекція сечової системи (ИСС) є поширеним, дорогим й обтяжливим станом, що торкається жінок усіх вікових категорій, рас та етнічних груп без урахування соціально-економічного статусу або освітнього рівня. Частота і поширеність рецидивуючої ИСС залежать від застосовуваного визначення. Приблизно 60 % жінок будуть відчувати симптоматичний гострий бактеріальний цистит протягом свого життя, який часто інтерпретується як ИСС. За оцінками, 20–40 % жінок, у яких був один попередній епізод циститу, можуть перенести додатковий епізод, 25–50 % з яких будуть стикатися з множинними рецидивуючими епізодами. Оцінка та лікування ИСС у світі обходяться в декілька мільярдів доларів на рік, досягаючи в США приблизно 2 мільярдів доларів на рік (Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline 2019) [1].

Рецидивуюча ИСС визначається як рецидиви неускладнених і/або ускладнених ИСС з частотою не менше 3 ИСС/рік або 2 ИСС за останні 6 місяців [2].

Менеджмент пацієнтів з рецидивуючими ИСС повинен включати збір повного анамнезу, включно з оцінкою симптомів нижніх сечових шляхів, таких як дизурія, частота, ургентність, ніктурія, нетримання сечі, гематурія, пневматурія і фекалурія. Історія ИСС включає частоту ИСС, застосування протимікробних препаратів і документування позитивних культур і типу культивованих мікроорганізмів. Фактори ризику для ускладнених ИСС також повинні бути з'ясовані. Крім того, фізикальне обстеження, включно з обстеженням черевної порожнини і детальним обстеженням органів малого таза, повинно проводитися для виявлення будь-яких структурних або функціональних порушень, зокрема вагінальної атрофії і випадіння тазових органів. Велике планове обстеження, що включає цистоскопію, візуалізацію верхніх сечових шляхів та ін., зазвичай не рекомендується. Проте його слід проводити без зволікання в атипових випадках, наприклад при підозрі на конкременти нирок, обструкцію відтоку, інтерстиціальний цистит або уротеліальний рак [1].

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

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

Для кореспонденції: Кушніренко Стелла Вікторівна, доцент кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичська, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: stella-alex@i.ua; nmapo_dek_terapiya@ukr.net
For correspondence: Stella Kushnirenko, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: stella-alex@i.ua; nmapo_dek_terapiya@ukr.net

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

Серед предикторів розвитку рецидивуючих ІСС у молодих і пременопаузальних жінок слід виділити: статевий акт, застосування сперміцидів, новий сексуальний партнер, історія ІСС у матері та в дитинстві (табл. 1). Вікові предиктори постменопаузальних жінок і жінок похилого віку представлені: історією ІСС до менопаузи, нетриманням сечі, атрофічним вагінітом через дефіцит естрогенів, цистоцеле, збільшенням об'єму залишкової сечі, катетеризацією та іншими причинами [2].

Згідно з Настановами AUA/CUA/SUFU (2019) та EAU (2020), лікування рецидивуючих ІСС у випадку загострення процесу передбачає призначення антибактеріальних препаратів з мінімальною тривалістю прийому, не більше 7 діб (В). Клініцисти повинні застосовувати терапію першої лінії (тобто нітрофурантоїн, триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК), фосфоміцин) залежно від антибіотикограми для лікування симптоматичних ІСС у жінок (В) [1, 2].

Актуальним залишається питання призначення протирецидивної терапії, спрямованої на мінімізацію загострень мікробно-запального процесу і підвищення якості життя пацієнтів. Настанови AUA/CUA/SUFU (Guideline Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women, 2019) пропонують призначати антибіотикопрофілактику (постійну або інтермітуючу) для зниження ризику майбутніх ІСС у жінок усіх вікових груп, у яких раніше була діагнована ІСС (В) (табл. 2) [1].

У Настановах EAU (2020), у підрозділі 3.5.3.3.1. «Безперервна низькодозова антимікробна профілактика і посткоїтальна профілактика», також пропонується призначати антимікробні препарати як безперервну низькодозову профілактику протягом довготривалих періодів часу (від 3 до 6 місяців) або як

посткоїтальну профілактику, оскільки обидва режими знижують частоту рецидивуючих ІСС. Обов'язково запропонувати обидва варіанти після консультації, а також у тих випадках, коли зміни в поведінці і неантимікробні заходи виявились безуспішними. Схеми лікування включають нітрофурантоїн 50 або 100 мг один раз на добу, фосфоміцину триметамол 3 г кожні 10 діб, триметоприм 100 мг один раз на добу і під час вагітності цефалексин 125 або 250 мг або цефаклор 250 мг один раз на добу. Посткоїтальна профілактика повинна бути розглянута у вагітних з частими ІСС в анамнезі до настання вагітності, щоб знизити ризик розвитку ІСС (EAU 2020) [2].

У той же час Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії (NICE UK) для невагітних жінок з рецидивуючими ІСС пропонує розглянути можливість пробної антибіотикопрофілактики тільки в тому випадку, якщо заходи поведінкові та особистої гігієни, і вагінальні естрогени (у жінок у постменопаузі) не ефективні або не підходять [3]. У невагітних жінок з рецидивуючими ІСС треба переконатися в тому, що всі поточні ІСС пройшли адекватне лікування, а потім слід розглянути можливість застосування одноразової дози антибіотиків для профілактики при впливі ідентифікованого тригерного фактора з урахуванням: тяжкості і частоти попередніх симптомів; ризику розвитку ускладнень, попередніх результатів посіву сечі і чутливості; попереднього застосування антибіотиків, яке могло призвести до появи стійких бактерій; надання переваги жінкою щодо застосування антибіотиків. Вибір антибіотикопрофілактики на підставі Настанов NICE UK 2018 року наведено у табл. 3.

Таблиця 1. Вікові асоціації рецидивуючих ІСС

Молоді та пременопаузальні жінки	Постменопаузальні жінки та жінки похилого віку
Статевий акт Застосування сперміцидів Новий сексуальний партнер Мати з історією ІСС Історія ІСС в дитинстві	Історія ІСС до менопаузи Нетримання сечі Атрофічний вагініт через дефіцит естрогенів Цистоцеле Збільшення об'єму залишкової сечі Катетеризація сечі і погіршення функціонального стану у жінок похилого віку, які знаходяться в стаціонарі

Таблиця 2. Рецидивуючі неускладнені ІСС у жінок (AUA/CUA/SUFU Guideline 2019)

Постійна профілактика	
ТМП	100 мг/добу
ТМП/СМК	40 мг/200 мг/добу, 40 мг/200 мг тричі на тиждень
Нітрофурантоїн	50 мг/добу, 100 мг/добу
Фосфоміцин	3 г кожні 10 діб
Інтермітуюча профілактика	
ТМП/СМК	40 мг/200 мг, 80 мг/400 мг
Нітрофурантоїн	50–100 мг
Цефалексин	250 мг

У клінічних практичних настановах з вагітності і захворювань нирок Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії 2019 року пропонується жінкам з рефлюкс-нефропатією, вродженими вадами нирок і сечових шляхів (САКУТ-синдром), жінкам з хронічною хворобою нирок, які приймають імуносупресивні препарати, а також жінкам з рецидивуючою ІСС в анамнезі антибіотикопрофілактика під час вагітності після першого епізоду ІСС під час вагітності, включаючи безсимптомну бактеріурію (2D). Рекомендується продовжувати профілактику ІСС, призначену до вагітності, під час вагітності з застосуванням безпечних препаратів (1D) [4].

У клінічних рекомендаціях Т.С. Перепанової зі співавт. (2020) з антимікробної терапії і профілактики інфекцій нирок, сечовивідних шляхів і чоловічих статевих органів акцентується увага на тому, що довготривалий прийом антимікробних лікарських засобів в субінгібуєчих дозах призводить до селекції резистентних штамів мікроорганізмів, сприяє утворенню біоплівки, розвитку алергічних реакцій, а після припинення такого підтримуючого лікування приблизно у 60 % жінок протягом 3–4 місяців відмічається рецидив інфекції [5]. Альтернативою є лікування загострень ІСС повними курсовими дозами антимікробних препаратів. Однак автори пропонують не тільки повні курсові дози антимікробних препаратів, але і постійну та інтермітуючу посткоїтальну профілактику з вибором і дозуванням препаратів, і тривалість їх призначення дещо відрізняється від настанов Європейської та Американської асоціацій урологів: фосфоміцину трометамол 3 г (одна доза) через кожні 10 діб протягом 3 місяців, або фуразидин по 100 мг 3 рази на добу 7 діб, або нітрофурантоїн 50–100 мг 3–4 рази на добу 7 діб; ніфуратель

400 мг до або одразу після коїтусу (посткоїтальний цистит). Залежно від результатів бактеріологічного дослідження: цефіксим 400 мг 1 раз на добу 5 діб. Вагітним жінкам рекомендується: фосфоміцину трометамол 3 г одноразово, або цефіксим 400 мг 1 раз на добу 5 діб, або цефалексин 250 мг 2 рази на добу [5].

Резюме з діагностичної оцінки і лікування рецидивуючих ІСС (EAU 2020) демонструє, що замісна терапія вагінальними естрогенами показала тенденцію до попередження рецидивуючих ІСС у жінок в постменопаузі (1b) [2]. У жінок в пери- і постменопаузі з рецидивуючими ІСС клініцисти повинні рекомендувати вагінальну терапію естрогенами, щоб зменшити ризик майбутніх ІСС, якщо немає протипоказань до терапії естрогенами (B) [1].

Також було показано, що ОМ-89 більш ефективний, ніж плацебо, для імунопрофілактики у жінок з рецидивуючими ІСС в декількох рандомізованих дослідженнях з хорошим профілем безпеки (1a). Як безперервна низькодозова антимікробна профілактика, так і посткоїтальна антимікробна профілактика знижують рівень рецидивуючих ІСС (1b). Проспективне когортне дослідження показало, що преривчаста самостійна терапія ефективна, безпечна та економічна у жінок з рецидивуючими ІСС (2b) (табл. 4) [2].

Разом із тим у настановах і Американської, і Європейської асоціації урологів розглядаються варіанти альтернативної неантибактеріальної профілактики, пропонується з рівнем доказовості С профілактика журавлиною для рецидивуючих ІСС (AUA/CUA/SUFU Guideline Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women, 2019) [1]. У той же час в підрозділі 3.5.3.2.4 «Профілактика з журавлиною» (EAU, 2020) обмежені дослідження показали, що журавлина корис-

Таблиця 3. Антибіотикопрофілактика при рецидивуючих ІСС від 16 років і старше (NICE guideline, UK, 2018)

Антибіотикопрофілактика ^{1,2}	Дозування ³
Перший вибір	
ТМП ⁴	Разова доза 200 мг при впливі тригера або 100 мг на ніч
Нітрофурантоїн ⁵ — якщо рШКФ $\geq$ 45 мл/хв/1,73 м ²	Разова доза 100 мг при впливі тригера або від 50 до 100 мг на ніч
Другий вибір	
Амоксицилін ⁶	Разова доза 500 мг при впливі тригера або 250 мг на ніч
Цефалексин	Разова доза 500 мг при впливі тригера або 125 мг на ніч

Примітки: ¹ — див. BNF для належного застосування і дозування в конкретних групах населення, наприклад, при печінковій недостатності, нирковій недостатності, вагітності і годуванні груддю; ² — за можливістю вибирайте антибіотики відповідно до останніх результатів посіву і чутливості, з чергуванням застосування відповідно до місцевої політики. Вибирайте інший антибіотик для профілактики при лікуванні гострої ІСС; ³ — дозування проводиться перорально з застосуванням медикаментів з негайним вивільненням, якщо не вказано інше; ⁴ — тератогенний ризик в першому триместрі вагітності (антагоніст фолієвої кислоти; BNF, серпень 2018 р.); ⁵ — уникати при вагітності; може викликати неонатальний гемоліз (BNF, серпень 2018 р.); ⁶ — амоксицилін не ліцензований для профілактики ІСС, тому його застосування з цього показу не буде рекомендовано. Особа, яка виписує рецепт, повинна дотримуватися відповідних професійних рекомендацій і брати на себе повну відповідальність за прийняте рішення. Повинно бути отримана і задокументована інформована згода; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; BNF — British natural formulary.

на для зменшення частоти більш низьких ІСС у жінок. Проте метааналіз, який включає 24 дослідження і 4473 учасників, показав, що сучасні продукти із журавлини незначно знижують частоту симптоматичних ІСС у жінок із рецидивуючими ІСС. Через ці суперечливі результати не може бути зроблено жодних рекомендацій з щоденного споживання продуктів журавлини. Цікавими також є дані стосовно профілактики рецидивуючих ІСС за допомогою D-манози. У підрозділі 3.5.3.2.5 «Профілактика за допомогою D-манози» (EAU, 2020) зазначено: у рандомізованому плацебо-контрольованому несліпому клінічному дослідженні було показано, що добова доза 2 г D-манози значно перевершує плацебо і так ефективна, як і 50 мг нітрофурантоїну в профілактиці рецидивуючих ІСС. Це показово, але недостатньо для рекомендації; тому D-маноза в даний час повинна застосовуватися тільки в контексті клінічних досліджень [2].

Остаточні рекомендації не сформульовані і з приводу застосування пробіотиків та ендовезикальних інстиляцій. В підрозділі 3.5.3.2.3 «Профілактика за допомогою пробіотиків (*Lactobacillus* spp.)» об'єднані дані нещодавнього метааналізу не демонструють переконливої користі лактобактерій як профілактики рецидивуючих ІСС. Проте відмінності в ефективності між наявними препаратами свідчать про те, що необхідні подальші випробування, перш ніж можливо буде дати будь-які остаточні рекомендації на користь або проти їх застосування [2].

Ендовезикальні інстиляції (підрозділ 3.5.3.2.6) гіалуронової кислоти і хондроїтинсульфату застосовувались для поповнення шару глікозаміногліканів при лікуванні інтерстиціального циститу, гіперактивного сечового міхура, променевого циститу, а також для профілактики рецидивуючих ІСС. В огляді 27 клінічних досліджень дійшли висновку, що для оцінки користі цього виду терапії терміново необхідні великомасштабні дослідження; тому на даному етапі немає ніякої загальної рекомендації.

Таким чином, дискусельне питання профілактики рецидивуючих ІСС ініціює необхідність подальших клінічних досліджень з метою отримання доказової бази ефективності заходів неантибактеріальної профілактики і впровадження отриманих результатів

в практичну діяльність. З цією метою доцільним і патогенетично обґрунтованим є застосування дієтичної добавки форінал (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) у жінок з неускладненими рецидивуючими ІСС.

Форінал — комплекс D-манози та екстракту плодів журавлини, які є додатковим джерелом біологічно активних речовин — моносахаридів, проантоціанідинів, флавоноїдів. Форінал має антибактеріальні, протизапальні, антиоксидантні та сечогінні властивості, підкислює сечу, сприяє детоксикації організму та запобігає утворенню каменів у нирках і сечовивідних шляхах.

D-маноза — моносахарид, компонент багатьох полісахаридів і змішаних біополімерів рослинного, тваринного та бактеріального походження. D-маноза зв'язує уропатогенні мікроорганізми, утворюючи комплекси, які виводяться з організму з наступним сечовипусканням. D-маноза не впливає на вуглеводний обмін і не підвищує рівень цукру в крові, тому є безпечною для людей з цукровим діабетом. Клінічні дослідження продемонстрували, що при регулярному прийомі D-манози сприяє нормальній роботі сечовивідних шляхів, очищаючи та підтримуючи здоров'я слизової оболонки сечового міхура.

Екзогенна D-маноза метаболізується мікробіотою та організмом, а неперероблена фракція екзогенної D-манози виводиться з сечею. Останній факт є важливим для терапії і профілактики бактеріального циститу. Сеча, насичена D-манозою, таргетно знижує адгезію уропатогенних бактерій до уротелію ниркових мисок, сечоводів, сечового міхура та уретри. При цьому терапія D-манозою ефективно знижує симптоматику циститу і не проявляє ніяких побічних ефектів, притаманних антибіотикотерапії. Тому D-манозу слід застосовувати для лікування циститу у пацієнтів з алергією на антибіотики, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, а також у вагітних [6, 7].

Результати біомедичних досліджень демонструють, що D-маноза може проявляти антибактеріальні, протизапальні і навіть протипухлинні властивості за допомогою специфічних молекулярних механізмів. Ці фармакологічні властивості D-манози посилюються при підтримці здоров'я мікробіоти — сукупності бактерій — коменсалів людини, в тому числі біфідо- і лактобактерій [6, 8, 9].

Таблиця 4. Резюме з діагностичної оцінки й лікування рецидивуючих ІСС (EAU, 2020)

Велике рутинне обстеження, включно з цистоскопією, візуалізацією і т.п. має низький діагностичний результат для діагностики рецидивуючих ІСС	LE 3
Дослідження, в яких вивчались поведінкові фактори ризику розвитку рецидивуючих ІСС, послідовно документували відсутність зв'язку з рецидивуючими ІСС	3
Замісна терапія вагінальними естрогенами показала тенденцію до запобігання рецидивуючим ІСС у жінок в постменопаузі	1b
Було показано, що OM-89 більш ефективний, ніж плацебо, для імунпрофілактики у жінок з рецидивуючими ІСС в декількох рандомізованих дослідженнях з хорошим профілем безпеки	1a
Було показано, що як безперервна низькодозова антимікробна профілактика, так і посткоїтальна антимікробна профілактика знижують рівень рецидивуючих ІСС	1b
Проспективне когортне дослідження показало, що преривчаста самостійна терапія ефективна, безпечна та економічна у жінок з рецидивуючими ІСС	2b

Екстракт плодів журавлини містить проантоціанідини, флавоноїди (кверцетин, кемпферол, мірицетин, гесперидин); цукри, органічні кислоти (бензойну, урсолову, хінну); дубильні речовини, вітаміни: А, С, Е, РР, групи В; пектини, макро-та мікроелементи: калій, магній, фосфор, залізо. Проантоціанідини, які містяться в екстракті плодів журавлини, перешкоджають адгезії (прилипанню) бактерій *E.coli* та інших до слизової оболонки сечоводу і сечового міхура. Такий ефект сприяє швидкому вимиванню збудників інфекції, запобігаючи колонізації мікробами сечовидільної системи та розвитку запалення, з метою попередження рецидивів захворювання [10]. Активні компоненти журавлини посилюють дію антибіотиків та інших антисептичних препаратів, які застосовуються при інфекціях сечовидільної системи. Екстракт плодів журавлини проявляє бактеріостатичні властивості. Урсолова кислота, яка міститься в журавлині, має сечогінну дію. В осіб з нирковими каменями екстракт плодів журавлини зменшує кількість іонізованого кальцію в сечі, що забезпечує виражену профілактичну дію щодо каменеутворення, особливо якщо взяти до уваги, що 75–85 % ниркових каменів складаються із солей кальцію.

Екстракт плодів журавлини сприяє підкисленню сечі завдяки вмісту хінної кислоти — кислотної сполуки, яка не руйнується в організмі та виводиться в незміненому вигляді з сечею. Підвищення кислотності сечі знижує ймовірність поєднання іонів кальцію та фосфату, які беруть участь у формуванні нерозчинних каменів, що, у свою чергу, знижує ризик каменеутворення. Пектинові речовини журавлини утворюють нерозчинні сполуки з важкими металами та радіонуклідами (свинець, стронцій та ін.), сприяючи їх виведенню з організму та загальній детоксикації. Завдяки синергічній дії ретельно підібраних компонентів форінал ефективно захищає сечовивідні шляхи від проникнення патогенних мікроорганізмів, таким чином забезпечує здоров'я слизової оболонки сечового міхура, сприяє детоксикації організму та запобігає утворенню каменів у нирках і сечовивідних шляхах. Вищеперераховані властивості дієтичної добавки форінал визначили її патогенетичну обґрунтованість в лікуванні жінок з рецидивуючими ICC.

Таким чином, ініціація клінічного дослідження із застосуванням комплексу D-манози та екстракту плодів журавлини (форіналу) — нової альтернативи антимікробному лікуванню є предметом нових досліджень і багатообіцяючою стратегією для реалізації лікувально-

го і профілактичного потенціалу в управлінні рецидивуючими ICC.

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

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

Список літератури

1. Anger J., Lee U., Ackerman A.L. et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J. Urol.* 2019. 202(2). 282-289.
2. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2020. uroweb.org/guideline/urological-infections.
3. NICE: Urinary Tract Infection (Recurrent) Antimicrobial Prescribing [NG112], 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng112>.
4. Wiles K., Chappell L., Clark K. et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrology.* 2019. 20. 401.
5. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2020.
6. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Громов А.Н., Громова О.А. Свойства D-маннозы: противовоспалительный и противоопухолевый эффекты. Экспериментальная и клиническая урология. 2020. 2. 164-170.
7. Porru D., Parmigiani A., Tinelli C., Barletta D., Chousos D., Franco C. Di et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *J. Clin. Urol.* 2014. 7(3). 208-213.
8. Gan J., Dou Y., Li Y., Wang Z., Wang L., Liu S. et al. Producing anti-inflammatory macrophages by nanoparticle-triggered clustering of mannose receptors. *Biomaterials.* 2018. 178. 95-108.
9. Gonzalez P.S., O'Prey J., Cardaci S., Barthet V.J.A., Sakamaki J.I., Beaumatin F. et al. Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy. *Nature.* 2018. 563(7733). 719-723.
10. de Llano D.G., Moreno-Arribas M.V., Bartolomé B. Cranberry polyphenols and prevention against urinary tract infections: relevant considerations. *Molecules.* 2020. 25(15). 3523.

Отримано/Received 23.11.2020

Рецензовано/Revised 02.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 07.12.2020 ■

Information about authors

S.O. Vozianov, corresponding member in NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor, Director of the State Institution "Institute of Urology", Head of the Department of urology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

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

Stella V. Kushnirenko, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Dean of the therapeutic faculty, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>

O.O. Shevchuk, Head of the Department of endoscopic urology and lytotripsy, State Institution "Institute of Urology", Kyiv, Ukraine

V.O. Mazurets, physician at the Department of endoscopic urology and lytotripsy, State Institution "Institute of Urology", Kyiv, Ukraine

O.V. Kushnirenko, postgraduate student at the Department of endoscopic urology and lytotripsy, State Institution "Institute of Urology", Kyiv, Ukraine

Возианов С.А.¹, Иванов Д.Д.², Кушниренко С.В.², Шевчук А.О.¹, Мазурец В.А.¹, Кушниренко А.В.¹

¹ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

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

**Рецидивирующие инфекции мочевой системы:
доказательная база и дискуссионные вопросы мероприятий неантибактериальной профилактики**

Резюме. Рецидивирующая инфекция мочевой системы (ИМС) является распространенным, дорогим и обременительным состоянием, которое касается женщин всех возрастных категорий, рас и этнических групп без учета социально-экономического статуса или образовательного уровня. Современные стратегии, направленные на профилактику рецидивирующих ИМС, как и раньше, не являются оптимальными, о чем свидетельствует относительно высокая распространенность данной нозологии у женщин. Цель данной статьи заключалась в освещении и обсуждении как доказа-

тельной базы, так и ряда нерешенных вопросов менеджмента рецидивирующих ИМС. Рассмотрены темы, вызывающие клинический интерес: диагностика, возрастные ассоциации, постоянная и интермиттирующая антимикробная профилактика, эффективность современных мероприятий неантибактериальной профилактики, потенциальная роль форинала (комплекс D-маннозы и экстракта плодов клюквы) в профилактике рецидивирующих ИМС.

Ключевые слова: рецидивирующие инфекции мочевой системы; женщины; форинал

S.O. Vozianov¹, D.D. Ivanov², S.V. Kushnirenko², O.O. Shevchuk¹, V.O. Mazurets¹, O.V. Kushnirenko¹

¹State Institution "Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

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

**Recurrent urinary tract infections:
evidence base and debatable issues in non-antibacterial prevention**

Abstract. Recurrent urinary tract infection (UTI) is a highly prevalent, costly, and burdensome condition affecting women of all ages, races, and ethnicities without regard for socioeconomic status, or educational level. Modern strategies aimed at preventing recurrent UTI are still not optimal, as evidenced by the relatively high prevalence of this nosology in women. The purpose of this article was to highlight and discuss both the evidence base and a

number of unresolved issues in the management of recurrent UTI. The following topics of clinical interest are considered: diagnosis, age-related associations, continuous and intermittent antimicrobial prophylaxis, the effectiveness of modern non-antimicrobial prophylaxis, the potential role of forinal (a complex of D-mannose and cranberry fruit extract) in the prevention of recurrent UTI.

Keywords: recurrent urinary tract infections; women; forinal

Вороняк О.С., Зограб'ян Р.О.

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, м. Київ, Україна

Можливість використання стовбурових клітин при трансплантації нирки: експериментальні дослідження (огляд літератури)

Резюме. Довгострокові результати виживання ниркових трансплантатів залишаються незадовільними. Найбільш поширеною причиною втрати трансплантата є хронічна дисфункція трансплантованої нирки, що спонукає до активного дослідження нових можливих підходів до імуносупресивної терапії. Проведені дослідження використання стовбурових клітин на тваринних моделях з нирковою недостатністю показують кращі результати в післяопераційному періоді і дають можливість для клінічних досліджень у контексті створення альтернативної індукційної терапії при трансплантації нирки. При проведенні літературного аналізу доклінічної ефективності застосування мезенхімальних стовбурових клітин при хронічній нирковій недостатності й алотрансплантації нирки в лабораторних тварин виявили їх унікальний потенціал для покращення функції та відновлення пошкодженої нирки, а також наявність імуносупресивних ефектів, які включають пригнічення проліферації Т-клітин і дозрівання дендритних клітин та індукцію Т-регуляторних клітин. Вони можуть покращити віддалені результати алотрансплантації нирки, проте це потребує подальших досліджень.

Ключові слова: трансплантація нирки; стовбурові клітини; індукційна терапія; ниркова недостатність; огляд

Вступ

Захворювання нирок посідають 12-те місце у світі серед найпоширеніших причин смерті й призводять до близько 1,1 млн смертей на рік [1]. Поширеність хронічної хвороби нирок різного ступеня тяжкості серед населення в усьому світі становить майже 13 % [2], а щорічна потреба пацієнтів у донорських нирках в Україні становить близько 5–6 тисяч, що робить дану проблему надзвичайно актуальною, оскільки оптимальним методом лікування термінальної ниркової недостатності залишається трансплантація нирки [3]. Але брак донорських органів, висока смертність у періоді їх очікування, низька якість життя пацієнтів на діалізі дуже обмежують застосування цього методу лікування.

Незважаючи на значний прогрес трансплантології, появу нових медичних препаратів і хірургічних технік, довгострокові результати виживання ниркових трансплантатів залишаються незадовільними, оскільки

протягом 10 років втрачається до 50 % трансплантатів [4]. Сучасні протоколи імуносупресивної терапії (ІСТ) знижують частоту гострого відторгнення, проте ІСТ залишається нефротоксичною і сама може скорочувати час життя трансплантата. Оптимальна індукційна терапія повинна запобігати не тільки відстроченню функції трансплантата, але й розвитку гострого чи хронічного відторгнення трансплантата в майбутньому з мінімальною кількістю побічних ефектів. Це змушує вдосконалювати існуючі протоколи індукційної ІСТ.

Останнім часом з'явилася чимало досліджень щодо використання мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) у різних експериментальних моделях хронічної ниркової недостатності (ХНН), таких як діабетична, гіпертонічна нефропатія і хронічна нефропатія трансплантата [5], а також щодо можливості їх застосування при алотрансплантації нирки (АТН).

Зростаюча кількість досліджень з оцінки ефективності до- та клінічного застосування стовбурових

клітин при АТН вказує на їх потенційну перевагу порівняно з традиційними схемами ІСТ завдяки плейотропним ефектам і здатності модулювати різні ланки імунної системи або безпосередньо, або шляхом вивільнення паракринних факторів.

При проведенні літературного аналізу доклінічної ефективності застосування МСК при ХНН та АТН у лабораторних тварин виявили їх унікальний потенціал щодо покращення функції і відновлення пошкодженої нирки, а також наявність імуносупресивних ефектів, що включають пригнічення проліферації Т-клітин і дозрівання дендритних клітин та індукцію Т-регуляторних клітин [6]. Регенеративні ефекти МСК спочатку були пов'язані з їх диференціацією, але останнім часом набула популярності ідея про те, що МСК виділяють фактори росту, які індукують проліферацію і диференціювання більш віддалених клітин-попередників. У поєднанні із запропонованою низькою імуногенністю МСК здаються ідеальними кандидатами для клітинної терапії. Вплив МСК досліджено в декількох доклінічних моделях гострого ураження нирок [7], і було доведено, що вони можуть послабити процес інтерстиціального фіброзу та атрофії ниркових каналців (ІФ/КА), зменшити інфільтрацію макрофагів, експресію запального цитокіну й посилити протизапальні фактори в моделі алотрансплантата нирок щурів [6, 8].

Дослідження Prodromidi et al. [9] показали здатність цих клітин не лише до диференціації, але й до продукування паракринних факторів. В експериментах на тваринах МСК завдяки таким цитокінам, як BMP-7 і HGF, зменшували фіброз у серці, легенях, печінці й нирках [10, 11]. Також було доведено зменшення прогресування ІФ/КА, навіть коли цей процес уже почався [8]. Крім того, у тварин, яким вводили МСК, відмічалось зменшення числа макрофагів, які проникають у паренхіму трансплантата, і зменшення експресії запальних цитокінів при одночасному збільшенні експресії протизапальних факторів [8]. Зменшення пошкодження ендотелію графту й відновлення мікросудинного русла запобігає фіброзу тканини й покращує роботу трансплантата [12]. У різних моделях було показано, що екзосоми, які продукують МСК, мають функції, аналогічні самим МСК, а саме: відновлення пошкоджених тканин і моделювання імунної системи [13].

Незважаючи на те, що початкові випробування показали безпеку, можливість і доцільність лікування МСК при трансплантації нирок, залишається мало дослідженою їх здатність запобігати як довготривалому виживанню трансплантата, так і гострому відторгненню, а також є дискусійними терміни, спосіб і частота введення, дозування препаратів, що може мати негативний вплив на клінічне застосування МСК [14–17].

Відносно доступними джерелами МСК при трансплантації нирки можна вважати жирову тканину (ЖТ), кістковий мозок (КМ), пуповинну кров (ПК) і плацентарні стовбурові клітини (ПСК).

КМ містить 2 основні популяції стовбурових клітин, а саме гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) і мезенхімальні стовбурові клітини [18]. ГСК можна

отримати шляхом аспірації КМ або з периферичної крові завдяки лейкоферезу після застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF), завдяки якому збільшується кількість циркулюючих стовбурових клітин у периферичній крові.

Можливість застосування КМ-МСК показали у своїй роботі S. Choi et al. [19]. У восьми тижневих щурів Спрег-Дулі виконували нефректомію справа, а ліву ниркову артерію перетискали на 40 хв, після чого кровотік відновлювали. Щури були розподілені на дві групи: ті, які отримували МСК, і група контролю. МСК, добуті зі стегнової і великогомілкової кісток 6-тижневих щурів-самців, у дозі 1×10^6 клітин вводили у хвостову вену щуру-реципієнту через 1 день після операції. Аналізи крові й сечі збирали через 7 днів і в кінці кожного місяця після операції. Щури були виведені з експерименту в різні інтервали часу (1, 2, 3, 4, 5 і 6 місяців) відразу після 24-годинного збору сечі й забору крові для аналізів. Нирки були видалені для патогістологічного дослідження. Рівні цитокіну вимірювали, використовуючи систему трансформації фактора росту (TGF) β_1 і фактора росту судинних ендотеліальних факторів відповідно до інструкцій виробника. Попередньо використовували фарбування Y-хромосоми з використанням флуоресцентної гібридизації для підтвердження наявності чоловічих МСК у нирках реципієнтів жіночої статі. Через 1 місяць після початку експерименту рівні судинних ендотеліальних факторів росту були значно вищими у тварин, яким вводили МСК. Ніякої особливої різниці в концентрації азоту сечовини й креатиніну крові між досліджуваною групою і групою контролю не відмічалось, проте через 4

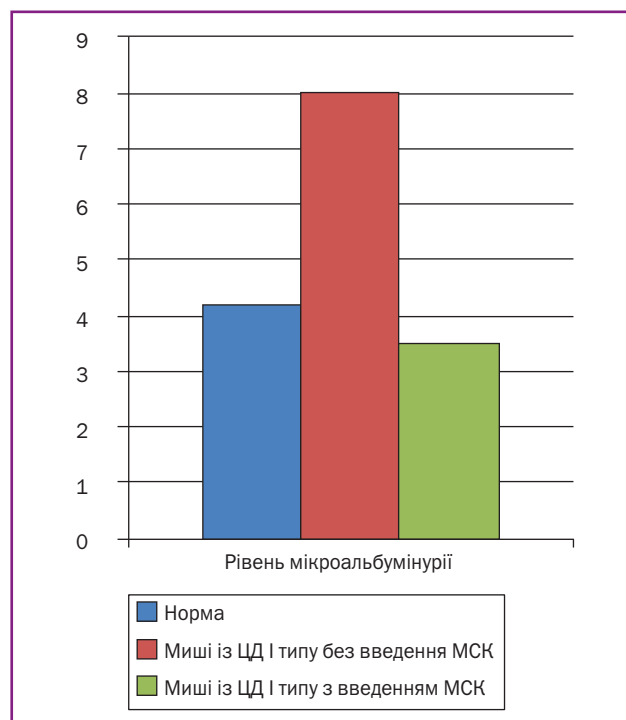


Рисунок 1. Рівень мікроальбумінурії в мишей з модельованим цукровим діабетом I типу, яким вводили або не вводили МСК

місяці відмічалось вірогідне збільшення ваги щурів у групі, якій вводили МСК, і зменшення рівня протеїнурії. Гістологічний аналіз показав зменшення розвитку гломерулосклерозу у групі щурів, яким вводили МСК. Крім того, Y-хромосома була знайдена в нирках тварин, яким вводили МСК.

F. Ezquer et al. [20] моделювали діабет I типу шляхом введення стрептозотоцину в мишей C57BL/6, унаслідок чого в мишей відмічалися альбумінурія, гіперглікемія. Було показано, що навіть одна внутрішньовенна доза КМ-МСК ($0,5 \times 10^6$) приводила до регенерації бета-панкреатичних островців підшлункової залози й запобігала пошкодженню нирок при діабеті I типу, сприяла зниженню гіперглікемії, глюкозурії і альбумінурії до $3,5 \text{ мкг/мг} \pm 0,9 \text{ SE}$ на 87-й день спостереження на відміну від групи мишей, яким не вводили МСК (рис. 1).

Крім того, у мишей з діабетичною нефропатією, які отримували лікування МСК, при гістологічному дослідженні відзначалася нормальна структура клубочків, а в групі без МСК — наявність гломерулярного гіалінозу й мезангіальної інфільтрації (рис. 2).

Як показують результати дослідження Franquesa et al. [8], навіть одне введення МСК є ефективним для довготривалого захисту ниркового алотрансплантата. Одиначна доза КМ-МСК через 11 тижнів після трансплантації нирки в щурів зменшила інтерстиціальний фіброз, атрофію каналців, інфільтрацію Т-клітин і макрофагів та експресію прозапальних цитокінів. Зниження рівня прозапальних і профіброзних цитокінів у тварин, які отримували МСК, було пов'язане зі збільшенням протизапального цитокіну IL-10, хоча жодні ін'єкційні МСК не були виявлені через 7 днів після введення. Ці спостереження вказують на те, що позитивний вплив даних клітин на цей параметр пов'язаний перш за все з їх імуномодуючими властивостями, а не з довгостроковим перебуванням самих стовбурових клітин в організмі.

W. Ge і J. Jiang et al. [21] вводили КМ-МСК у дозі 1×10^6 внутрішньовенно після ортотопічної трансплантації нирки. Щури-реципієнти отримували толерант-

ність до алотрансплантата. У них відзначалися підвищений рівень кінуреніну й більша частота толерогенних дендритних клітин. У них була значно слабша відповідь CD4+ Т-клітин, що включала знижену донор-специфічну проліферативну здатність і Th2-домінантний цитокіновий зсув. Крім того, було виявлено високу частоту CD4+CD25+Foxp3+ регуляторних Т-клітин (Tregs) у селезінці реципієнта й алотрансплантаті зі зменшенням CD25+, що підтверджує важливу роль Т-regs клітин у розвитку МСК-індукованої толерантності. W. Ge і J. Jiang показали, що використання донорських МСК викликає толерантність і зростання Т-регуляторних клітин шляхом індукції експресії індолеаміну 2,3-діоксигенази.

S. Zonta et al. [22], De Martino et al. [23] показали, що алогенні МСК посилюють функціональне відновлення й послаблюють прояви гострого відторгнення шляхом зменшення клітинної інфільтрації, що було підтверджено гістологічно як для сингенної, так і для алогенної моделей трансплантації нирок.

Велика кількість робіт присвячена КМ-МСК, оскільки показано, що вони мають потенціал до проліферації в культурі упродовж тривалого часу без втрати здатності до диференціювання.

В експериментах *in vitro* та *in vivo* було показано, що жирова тканина також є добрим джерелом МСК, які можна легко виділити, сортувати й індукувати певними факторами росту до диференціювання в інші клітини. Цей факт спонукав наукову спільноту до активного дослідження їх регенеративного потенціалу на тваринних моделях з нирковою недостатністю і дав можливість проводити клінічні дослідження в контексті створення альтернативної індукційної терапії при трансплантації нирки. Жировим МСК притаманні антиапоптотичні властивості, здатність до диференціювання, хомінгу й реваскуляризації [24].

Цікавим є дослідження Souza et al. [25], у якому автори оцінювали відновлення нирок у щурів після змодельованої ішемії нирок з подальшим введенням жирових мезенхімальних стовбурових клітин. Гістологічно мен-

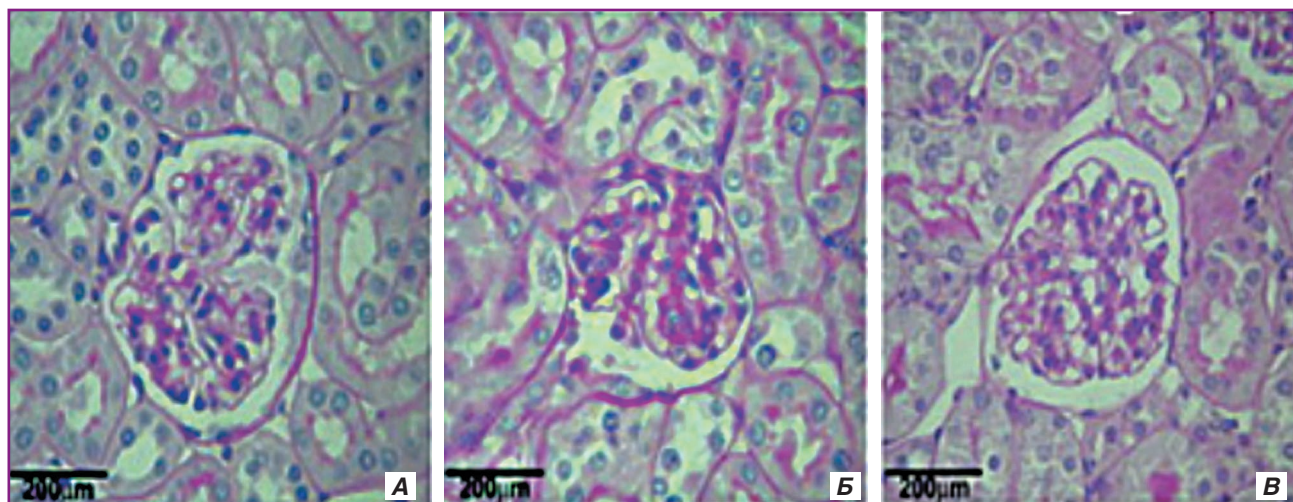


Рисунок 2. Гістологічна картина ниркових біопатів мишей з модельованим цукровим діабетом I типу: А — норма; Б — без введення МСК; В — з введенням МСК

ший ступінь некрозу й більш висока васкуляризація каналців спостерігалися в групах, які отримували жирові МСК, що показало ефективність їх трансплантації та сприяння заміщенню некротичної тканини клітинами ниркових каналців, васкуляризації ниркової паренхіми та відновленню функції органа. Жирові МСК порівняно зі стовбуровими клітинами, добутими з кісткового мозку, демонструють нижчу імуногенність, оскільки вони не експресують головний комплекс гістосумісності (ГКГС) II та експресують на низькому рівні ГКГС I. Більше того, у щурів, яким вводили жирові МСК, не утворювалися донор-специфічні антитіла (ДСА) в ранні терміни після трансплантації, а щури, які отримували КМ-МСК, мали високий рівень ДСА проти ГКГС I протягом першого тижня після введення клітин. За даними дослідження, жирові МСК запобігають дисфункції ниркового трансплантата. Усіх тварин спостерігали протягом 24 тижнів після трансплантації. Через тиждень після лікування не було різниці між функціями нирок у щурів, які отримували КМ-МСК або жирові МСК. З 12-го тижня у тварин, яким не вводили стовбурові клітини, розвивалася прогресивна протеїнурія і ниркова недостатність. У щурів, яким вводили КМ-МСК або жирові МСК, протеїнурія не збільшувалася і зберігався нормальний рівень креатиніну сироватки крові. Через 24 тижні спостереження гістологічне дослідження трансплантата щурів, які не отримували МСК, показало велику тубулярну атрофію зі значно поширеним інтерстиціальним фіброзом і помірною дифузною інтерстиціальною інфільтрацією. Хоча ці ниркові трансплантати відображали пошкодження різного ступеня, більшість з них мали найвище значення ІФ/АК серед 3 груп щурів. Графти з МСК показали нормальний гістологічний рисунок з мінімальною трубчастою атрофією, інтерстиціальним фіброзом і клітинною інфільтрацією, унаслідок цього ІФ/АК в цій групі був дуже низьким. Графти щурів, які отримали КМ-МСК, мають неоднорідні гістологічні пошкодження нирок за шкалою ІФ/АК, причому значно вищі, ніж у щурів групи з жировими МСК, але нижчі, ніж у щурів, які не отримували МСК. Незважаючи на те, що 3-тя група (група з жировими МСК) показала схожий початковий ІФ/АК через 12 тижнів, лікування МСК зменшило кількість інфільтраційних клітин протягом першого тижня після терапії порівняно з іншими 2 групами, і, що цікаво, КМ-МСК дещо збільшили запалення в інтерстиції, головним чином за рахунок макрофагів ED1+. Варто зазначити, що ін'єкція жирових МСК запобігає інфільтрації запалення через 24 тижні й підтримує нижчі значення ІФ/АК до кінця дослідження, що свідчить про профілактичну, а не корекційну роль цієї клітинної терапії. Обидва види клітин знижують ураження судин через 24 тижні. Автори відмічають, що клітинна терапія також зупинила розвиток прогресуючого гломерулосклерозу.

Іншим легкодоступним і безпечним джерелом стовбурових клітин, яке становить особливий інтерес, не пов'язане з порушенням етичних норм і юридичних аспектів, має високий проліферативний і регенеративний потенціал і можливість негайного застосування «на

вимогу», є плацента людини. Плацента — це високо-спеціалізований орган, що відіграє важливу роль у підтриманні нормальної вагітності й забезпечує нормальний ріст і розвиток плода. Плацента має материнську й плодову частини. Компонент плода включає амніон і хоріон, а також хоріонічну мембрану, з якої розширюються хоріонічні ворсини й тісно контактують з decidua матки під час вагітності; материнська частина плаценти — це decidua basalis, що походить з ендометрію. З різних регіонів плаценти можуть бути виділені різні типи клітин: амніотичні епітеліальні клітини людини (human amniotic epithelial cells — hAECs), амніотичні мезенхімальні стромальні клітини людини (human amniotic mesenchymal stromal cells — hAMSCs), хоріонічні мезенхімальні стромальні клітини людини (human chorionic mesenchymal stromal cells — hCMSCs), хоріонічні клітини трофобласту людини (human chorionic trophoblastic cells — hCTCs) [26]. Клітини, отримані з плаценти (МСК-Пл, placenta-derived stem cells — PDSCs), мають низку переваг перед іншими типами клітин: після їх застосування не зафіксовано жодного випадку утворення тератом або тератокарцином у людей [27]. Клітини, отримані з плаценти, забезпечують виняткові можливості для алогенної трансплантації завдяки високому потенціалу диференціації і проліферації та здатності модулювати імунну реакцію [28] завдяки відсутності експресії ГКГС II і костимуляторних молекул [29]. Крім того, ці клітини мають виражені імуносупресивні властивості й можуть інгібувати проліферацію та функцію основних популяцій імунокомпетентних клітин, до яких належать дендритні клітини, Т-клітини, В-клітини й природні кілери (NK), завдяки як міжклітинній взаємодії, так і вивільненню розчинних факторів, таких як 2,3-діоксигеназа, TGF- β , IL-10 [30, 31]. Завдяки цим властивостям плацентарні клітини людини, трансплантовані імунокомпетентним тваринам (кролі, мавпи, мурчаки), виживали в організмі тварин, не відбувалось їх імунологічного відторгнення [32–35].

Дані доклінічних досліджень свідчать про здатність до міграції, або хомінгу, стовбурових клітин, отриманих з плаценти, в ушкоджену тканину експериментальних тварин і їх функціональну активність *in vivo*. Так, Takashima et al. [36] показали, що після трансплантації клітин, культивованих з амніотичної мембрани людини в очередину SCID мишей, у сироватці крові й перитонеальній рідині цих тварин з 1-го дня до 7-го дня виявляли людський альбумін. N. Sakuragawa et al. [37] показали, що при трансплантації генетично модифікованих hAECs, які містили ген β -галактозидази, в печінку SCID-мишей вони інтегрувались у паренхіму печінки й проявляли імунореактивність альбуміну та α -фетопротейну, при цьому жодних ознак гострого відторгнення алотрансплантата не було виявлено.

МСК з плаценти людини супресують не тільки мітоген-індуковану проліферацію лімфоцитів, але й проліферацію алогенних лімфоцитів, зокрема популяції CD4 і CD8. Більше того, імуносупресія, яка спостерігалася при застосуванні МСК-Пл, була виражена набагато сильніше, ніж при застосуванні КМ-МСК. Вва-

жається, що пригнічення реактивності лімфоцитів при трансплантації МСК-Пл відбувається не за рахунок загибелі клітин, а за рахунок зменшення проліферації клітин і збільшення кількості регуляторних Т-клітин.

Також чимало досліджень [38] продемонстрували чудовий терапевтичний ефект, який дають МСК людини, виділені з пуповини й пуповинної крові. Було показано, що при системному введенні МСК пуповинної крові мали ренопротекторні властивості при гострому пошкодженні нирок. Вони індукували проліферацію канальцевих клітин і пригнічували їх апоптоз. Завдяки своїм паракринним ефектам МСК ПК змогли обмежити окиснювальні процеси, які виникали у відповідь на пошкодження, спричинені цисплатином, та активувати фактор виживання Akt, який захищав канальцеві клітини від апоптозу [39]. Те, що людські МСК ПК створюють прорегенеративне середовище, спостерігалось також у спільній культурі *in vitro*, де додавання МСК ПК людини до пошкоджених цисплатином проксимальних канальцевих клітин посилювало вивільнення мітогенних і прожиттєвих факторів, таких як FGF, HB-EGF, VEGF і HGF, і пригнічення запальних цитокінів IL-1 β і фактора некрозу пухлини (TNF) α . Нещодавно було відзначено новий механізм, за допомогою якого МСК ПК людини сприяють відновленню нирок у мишей після індукованого цисплатином гострого пошкодження, індукуючи глобальне метаболічне перепрограмування пошкоджених трубчастих клітин для підтримання енергозабезпечення. Зокрема, терапія на основі МСК ПК зберігала мітохондріальну масу й функції, регулюючи мітохондріальний обмін між сусідніми трубчастими клітинами [40]. Крім того, лікування МСК ПК стимулювало в пошкоджених проксимальних канальцях мітохондріальний біогенез, антиоксидантний захист і вироблення енергії через Sirtuin-3-залежний механізм. Відповідно до цього Fang et al. [41] продемонстрували, що ін'єкція людських МСК ПК у моделі гострого пошкодження нирок фолієвою кислотою сприяла проліферації канальцевих ниркових клітин і зменшенню апоптозу за допомогою модуляції мітохондріального механізму.

Внутрішньоочеревинне введення стовбурових клітин пуповини діабетичним імунodefіцитним мишам з гострою печінковою недостатністю не тільки сприяло відновленню тканини печінки, а й знижувало смертність серед цих тварин [42].

Важливим є питання щодо оптимального шляху введення з метою отримання максимального терапевтичного ефекту від трансплантованих МСК, на сьогодні воно залишається одним з основних невирішених питань і є предметом дебатів.

Дослідницькою групою Wei Zhao [43] та іншими було проведено порівняльний аналіз ефективності лікування при різних шляхах введення МСК на регрес фіброзу печінки в щурів із CCl₄-індукованим фіброзом, що буде актуально і для щурів з нирковою недостатністю. Так, при порівнянні внутрішньовенного, внутрішньопаренхіматозного й внутрішньоперитонеального шляхів введення стовбурових клітин, отриманих з кісткового моз-

ку, найбільш ефективним виявився внутрішньовенний. Це пояснюють тим, що при такому способі введення відбувається істотне підвищення сироваткового рівня IL-10, який є інгібітором багатьох прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β), що є промоутерами фіброзу. Внутрішньовенне введення МСК може ефективно модулювати імунну відповідь реципієнта завдяки вивільненню простагландину E2 з МСК кісткового мозку завдяки взаємодії з рецепторами макрофагів EP2 і EP4, унаслідок чого відбувається стимуляція продукції і вивільнення IL-10 [44], що може бути ефективним і в моделі з нирковим трансплантатом.

Крім того, різні експериментальні дослідження показали, що МСК потрапляють у легені, де викликають системну відповідь, і не мігрують в інші органи. Причому механізми МСК значною мірою не залежать від взаємодії споріднених МСК Т-клітин. Відповідно ті самі механізми будуть спостерігатися з аутологічними й алогенними МСК.

Слід окремо зазначити, що процедура виділення аутологічних клітин як з кісткового мозку, так і з жирової тканини є інвазивною, потребує додаткових витрат і залучення спеціалістів вузького профілю, а нарощування необхідної кількості клітин вимагає певного часу. Крім того, тенденція до кровотечі у хворих з нирковою недостатністю, на діалізі та їх загальний незадовільний стан, вторинна анемія часто є перешкодою для виділення аутологічного матеріалу для аутологічної трансплантації клітин.

Reinders et al. [45] продемонстрували, що передтрансплантаційна інфузія МСК самого реципієнта була такою ж ефективною у віддалених результатах, як і донорських МСК. Однократна інфузія МСК, отриманих реципієнтом після трансплантації, була незначно ефективною, а однократна доза, отримана через 1 день після трансплантації, не була ефективною взагалі. Те саме в моделі на щурах показали Casiraghi et al. [46]: інфузія МСК після алотрансплантації нирки призвела до передчасної дисфункції трансплантата. Проте передопераційне введення МСК значно подовжувало виживання ниркового трансплантата шляхом індукції регуляторних Т-клітин.

Отже, терапевтичне використання імунomodуючих властивостей МСК залежить від часу їх інфузії, що, швидше за все, зв'язано з необхідністю відповідного мікросередовища, щоб МСК змогли набутися своїх імуносупресивних властивостей [47].

Імунне середовище впливає на терапевтичну ефективність МСК. Було показано, що як запальні цитокіни, так і ліганди Toll-подібного рецептора (TLR) посилюють регуляторні механізми МСК [48]. Дослідження *in vivo* показали, що активація ІФН- γ МСК підвищує їх терапевтичну ефективність [49]. Доведено, що TNF- α індукуює імуносупресивну активність за допомогою МСК шляхом продукції простагландину PGE2 і циклооксигенази-2. У моделі відторгнення алотрансплантата гуманізованої миші алореактивність проявлялася вираженою CD45+ Т-клітинною інфільтрацією, що відбувалося за рахунок CD4+ і CD8+ Т-клітин і підвище-

ної експресії IFN- γ у трансплантатах шкіри, які були інгібовані як КМ-МСК, так і жировими МСК [50].

Як ми бачимо, більшість проведених досліджень сконцентровані на покращенні результатів довгострокового виживання й зменшенні реакцій відторгнення трансплантата [51, 52].

У більшості проаналізованих досліджень доза й частота введення МСК вибираються емпірично. У дослідженнях з трансплантації нирок в основному призначали $0,5 \times 10^6$ – $5,0 \times 10^6$ МСК на кілограм, ще вище від мінімальної ефективної і нижче від потенційно небезпечної дози. Однак в інших дослідженнях було застосоване й більше дозування ($0,4$ – $9,0 \times 10^6$) [46]. Крім того, L.M. Ball et al. [53] відзначають, що повторне введення може мати кращі результати порівняно з однократною інфузією. Внутрішньовенний шлях введення використовувався в більшості клінічних досліджень, у тому числі при трансплантації нирок, і довів свою безпеку, проте МСК також можна вводити безпосередньо в нирку або під капсулу нирки з перевагою прямого наведення й відсутності побічних ефектів від попадання в легені.

Важливо також, щоб було обрано оптимальний паралельний режим імуносупресивної терапії, при якому препарати не мають негативного впливу на функцію МСК, і навпаки [54]. Різні дослідження *in vitro* і кілька досліджень на тваринах показують взаємодію МСК з одночасним пригніченням імунітету [55–58].

Показано, що комбінація МСК з мікофенолату мофетилом значно подовжує виживання алотрансплантатів порівняно лише з МСК [58].

На підставі того, що МСК сприяють зростанню Т-рег клітин, стримуючи проліферацію Т-клітини пам'яті, та обнадійливих даних експериментальних моделей трансплантації нирки Casiraghi et al. [59] провели клінічне дослідження фази I, використовуючи аутологічні КМ-МСК у реципієнтів ниркового алотрансплантата, і показали безпеку й можливість їх застосування без шкоди для реципієнта й трансплантата.

Висновки

Отже, узагальнюючи отримані результати досліджень, можна зробити висновок, що МСК є важливою популяцією стовбурових клітин з мультипотентними властивостями, які мають великий потенціал для клінічного застосування при різних захворюваннях, але особливий інтерес вони становлять у трансплантології. Завдяки своїм вираженим імуносупресивним властивостям, паракринним ефектам, потенціалу щодо мультилінійного диференціювання й можливості отримання їх у короткі строки вони можуть покращити віддалені результати алотрансплантації нирки, проте це потребує подальших досліджень.

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

Внесок авторів у підготовку статті: Зограб'ян Р.О. — концепція і дизайн дослідження; Вороняк О.С. — збирання й обробка матеріалів, написання текстів.

Список літератури

1. Neuen B.L., Chadban S.J., Demaio A.R., Johnson D.W., Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob. Health.* 2017 Jul 6. 2(2). e000380. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000380. PMID: 29225940; PMCID: PMC5717948.
2. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S., Hobbs F.D. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 6. 11(7). e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. PMID: 27383068; PMCID: PMC4934905.
3. Tonelli M., Wiebe N., Knoll G., Bello A., Browne S., JadHAV D., Klarenbach S., Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am. J. Transplant.* 2011 Oct. 11(10). 2093-109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21883901.
4. Coemans M., Süsal C., Döhler B., Anglicheau D., Giral M., Bestard O., Legendre C., Emonds M.P., Kuypers D., Molenberghs G., Verbeke G., Naesens M. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int.* 2018 Nov. 94(5). 964-973. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.018. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30049474.
5. Eirin A., Lerman L.O. Mesenchymal stem cell treatment for chronic renal failure. *Stem Cell Res. Ther.* 2014 Jul 4. 5(4). 83. doi: 10.1186/scrt472. PMID: 25158205; PMCID: PMC4097822.
6. Hoogduijn M.J., Popp F.C., Grohnert A., Crop M.J., van Rhijn M., Rowshani A.T., Eggenhofer E., Renner P., Reinders M.E., Rabelink T.J., van der Laan L.J., Dor F.J., Ijzermans J.N., Genever P.G., Lange C., Durrbach A., Houtgraaf J.H., Christ B., Seifert M., Shagidulin M., Donckier V., Deans R., Ringden O., Perico N., Remuzzi G., Bartholomew A., Schlitt H.J., Weimar W., Baan C.C., Dahlke M.H.; MISOT Study Group. Advancement of mesenchymal stem cell therapy in solid organ transplantation (MISOT). *Transplantation.* 2010 Jul 27. 90(2). 124-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ea4240. PMID: 20606604.
7. Rosenberg M.E. Cell-based therapies in kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* (2011). 2013 Dec. 3(4). 364-367. doi: 10.1038/kisup.2013.78. PMID: 25019020; PMCID: PMC4089669.
8. Franquesa M., Herrero E., Torras J., Ripoll E., Flaquer M., Gomà M., Lloberas N., Anegón I., Cruzado J.M., Grinyó J.M., Herrero-Fresneda I. Mesenchymal stem cell therapy prevents interstitial fibrosis and tubular atrophy in a rat kidney allograft model. *Stem Cells Dev.* 2012 Nov 20. 21(17). 3125-35. doi: 10.1089/scd.2012.0096. Epub 2012 May 18. PMID: 22494435; PMCID: PMC3495114.
9. Prodromidi E.I., Poulson R., Jeffery R., Roufosse C.A., Pollard P.J., Pusey C.D., Cook H.T. Bone marrow-derived cells contribute to podocyte regeneration and amelioration of renal disease in a mouse model of Alport syndrome. *Stem Cells.* 2006 Nov. 24(11). 2448-55. doi: 10.1634/stemcells.2006-0201. Epub 2006 Jul 27. PMID: 16873763.
10. Reinders M.E., de Fijter J.W., Rabelink T.J. Mesenchymal stromal cells to prevent fibrosis in kidney transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2014 Feb. 19(1). 54-9. doi: 10.1097/MOT.000000000000032. PMID: 24275894.
11. Souidi N., Stolk M., Seifert M. Ischemia-reperfusion injury: beneficial effects of mesenchymal stromal cells. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2013 Feb. 18(1). 34-43. doi: 10.1097/MOT.0b013e32835c2a05. PMID: 23254704.
12. Chen J., Park H.C., Addabbo F., Ni J., Pelger E., Li H., Plotkin M., Goligorsky M.S. Kidney-derived mesenchymal stem cells con-

tribute to vasculogenesis, angiogenesis and endothelial repair. *Kidney Int.* 2008 Oct. 74(7). 879-89. doi: 10.1038/ki.2008.304. Epub 2008 Jul 2. PMID: 18596729; PMCID: PMC2782525.

13. Tomasoni S., Longaretti L., Rota C., Morigi M., Conti S., Gotti E., Capelli C., Introna M., Remuzzi G., Benigni A. Transfer of growth factor receptor mRNA via exosomes unravels the regenerative effect of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2013 Mar 1. 22(5). 772-80. doi: 10.1089/scd.2012.0266. Epub 2012 Dec 21. PMID: 23082760; PMCID: PMC3578372.

14. Perico N., Casiraghi F., Introna M., Gotti E., Todeschini M., Cavinato R.A., Capelli C., Rambaldi A., Cassis P., Rizzo P., Cortinovis M., Marasà M., Golay J., Noris M., Remuzzi G. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Feb. 6(2). 412-22. doi: 10.2215/CJN.04950610. Epub 2010 Oct 7. PMID: 20930086; PMCID: PMC3052234.

15. Tan J., Wu W., Xu X., Liao L., Zheng F., Messinger S., Sun X., Chen J., Yang S., Cai J., Gao X., Pileggi A., Ricordi C. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Mar 21. 307(11). 1169-77. doi: 10.1001/jama.2012.316. PMID: 22436957.

16. Reinders M.E., de Fijter J.W., Roelofs H., Bajema I.M., de Vries D.K., Schaapherder A.F., Claas F.H., van Miert P.P., Roelen D.L., van Kooten C., Fibbe W.E., Rabelink T.J. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: results of a phase I study. *Stem Cells Transl. Med.* 2013 Feb. 2(2). 107-11. doi: 10.5966/sctm.2012-0114. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23349326; PMCID: PMC3659754.

17. Casiraghi F., Perico N., Cortinovis M., Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells in renal transplantation: opportunities and challenges. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016 Apr. 12(4). 241-53. doi: 10.1038/nrneph.2016.7. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26853275.

18. Méndez-Ferrer S., Michurina T.V., Ferraro F., Mazzloom A.R., Macarthur B.D., Lira S.A., Scadden D.T., Ma'ayan A., Enikolopov G.N., Frenette P.S. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature.* 2010 Aug 12. 466(7308). 829-34. doi: 10.1038/nature09262. PMID: 20703299; PMCID: PMC3146551.

19. Choi S., Park M., Kim J., Hwang S., Park S., Lee Y. The role of mesenchymal stem cells in the functional improvement of chronic renal failure. *Stem Cells Dev.* 2009 Apr. 18(3). 521-9. doi: 10.1089/scd.2008.0097. PMID: 18647091.

20. Ezquer F.E., Ezquer M.E., Parrau D.B., Carpio D., Yañez A.J., Conget P.A. Systemic administration of multipotent mesenchymal stromal cells reverts hyperglycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008 Jun. 14(6). 631-40. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.01.006. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18489988.

21. Ge W., Jiang J., Arp J., Liu W., Garcia B., Wang H. Regulatory T-cell generation and kidney allograft tolerance induced by mesenchymal stem cells associated with indoleamine 2,3-dioxygenase expression. *Transplantation.* 2010 Dec 27. 90(12). 1312-20. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fed001. PMID: 21042238.

22. Zonta S., De Martino M., Bedino G., Piotti G., Rampino T., Gregorini M., Frasson F., Dal Canton A., Dionigi P., Alessiani M. Which is the most suitable and effective route of administration for mesenchymal stem cell-based immunomodulation therapy in ex-

perimental kidney transplantation: endovenous or arterial? *Transplant. Proc.* 2010 May. 42(4). 1336-40. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.03.081. PMID: 20534295.

23. De Martino M., Zonta S., Rampino T., Gregorini M., Frasson F., Piotti G., Bedino G., Cobianchi L., Dal Canton A., Dionigi P., Alessiani M. Mesenchymal stem cells infusion prevents acute cellular rejection in rat kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2010 May. 42(4). 1331-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.03.079. PMID: 20534294.

24. Ochiya T., Yamamoto Y., Banas A. Commitment of stem cells into functional hepatocytes. *Differentiation.* 2010 Feb. 79(2). 65-73. doi: 10.1016/j.diff.2009.10.002. Epub 2009 Nov 1. PMID: 19883970.

25. Monteiro B.S., Santos B.S.D., Almeida B.L., Hiura E., Fiorio W.A.B., Valdetaro G.P., Gonçalves D.V., Silva C.S., Champion T., Campagnol D. Adipose tissue derived mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of ischemia/reperfusion induced acute kidney injury in rats. Application route and therapeutic window. *Acta Cir. Bras.* 2018 Nov. 33(11). 1016-1026. doi: 10.1590/s0102-865020180110000008. PMID: 30517328.

26. Parolini O., Alviano F., Bagnara G.P., Bilic G., Bühring H.J., Evangelista M., Hennerbichler S., Liu B., Magatti M., Mao N., Miki T., Marongiu F., Nakajima H., Nikaido T., Portmann-Lanz C.B., Sankar V., Soncini M., Stadler G., Surbek D., Takahashi T.A., Redl H., Sakuragawa N., Wolbank S., Zeisberger S., Zisch A., Strom S.C. Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international Workshop on Placenta Derived Stem Cells. *Stem Cells.* 2008 Feb. 26(2). 300-11. doi: 10.1634/stemcells.2007-0594. Epub 2007 Nov 1. PMID: 17975221.

27. Evangelista M., Soncini M., Parolini O. Placenta-derived stem cells: new hope for cell therapy? *Cytotechnology.* 2008 Sep. 58(1). 33-42. doi: 10.1007/s10616-008-9162-z. Epub 2008 Sep 28. PMID: 19002775; PMCID: PMC2593758.

28. Wolbank S., Stadler G., Peterbauer A., Gillich A., Karbierer M., Streubel B., Wieser M., Katinger H., van Griensven M., Redl H., Gabriel C., Grillari J., Grillari-Voglauer R. Telomerase immortalized human amnion- and adipose-derived mesenchymal stem cells: maintenance of differentiation and immunomodulatory characteristics. *Tissue Eng. Part A.* 2009 Jul. 15(7). 1843-54. doi: 10.1089/ten.tea.2008.0205. PMID: 19125642; PMCID: PMC3092731.

29. Chang C.J., Yen M.L., Chen Y.C., Chien C.C., Huang H.I., Bai C.H., Yen B.L. Placenta-derived multipotent cells exhibit immunosuppressive properties that are enhanced in the presence of interferon-gamma. *Stem Cells.* 2006 Nov. 24(11). 2466-77. doi: 10.1634/stemcells.2006-0071. PMID: 17071860.

30. Miki T. Amnion-derived stem cells: in quest of clinical applications. *Stem Cell Res. Ther.* 2011 May 19. 2(3). 25. doi: 10.1186/scrt66. PMID: 21596003; PMCID: PMC3152995.

31. Parolini O., Alviano F., Bergwerf I., Boraschi D., De Bari C., De Waele P., Dominici M., Evangelista M., Falk W., Hennerbichler S., Hess D.C., Lanzoni G., Liu B., Marongiu F., McGuckin C., Mohr S., Noll M.L., Ofir R., Ponsaerts P., Romagnoli L., Solomon A., Soncini M., Strom S., Surbek D., Venkatachalam S., Wolbank S., Zeisberger S., Zeitlin A., Zisch A., Borlongan C.V. Toward cell therapy using placenta-derived cells: disease mechanisms, cell biology, preclinical studies, and regulatory aspects at the round table. *Stem Cells Dev.* 2010 Feb. 19(2). 143-54. doi: 10.1089/scd.2009.0404. PMID: 19947828.

32. Bailo M., Soncini M., Vertua E., Signoroni P.B., Sanzone S., Lombardi G., Arienti D., Calamini F., Zatti D., Paul P., Albertini A., Zorzi F., Cavagnini A., Candotti F., Wengler G.S., Parolini O. En-

graftment potential of human amnion and chorion cells derived from term placenta. *Transplantation*. 2004 Nov 27. 78(10). 1439-48. doi: 10.1097/01.tp.0000144606.84234.49. PMID: 15599307.

33. Avila M., España M., Moreno C., Peña C. Reconstruction of ocular surface with heterologous limbal epithelium and amniotic membrane in a rabbit model. *Cornea*. 2001 May. 20(4). 414-20. doi: 10.1097/00003226-200105000-00016. PMID: 11333332.

34. Sankar V., Muthusamy R. Role of human amniotic epithelial cell transplantation in spinal cord injury repair research. *Neuroscience*. 2003. 118(1). 11-7. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00929-6. PMID: 12676132.

35. Yuge I., Takumi Y., Koyabu K., Hashimoto S., Takashima S., Fukuyama T., Nikaido T., Usami S. Transplanted human amniotic epithelial cells express connexin 26 and Na-K-adenosine triphosphatase in the inner ear. *Transplantation*. 2004 May 15. 77(9). 1452-4. doi: 10.1097/00007890-200405150-00023. PMID: 15167605.

36. Takashima S., Ise H., Zhao P., Akaike T., Nikaido T. Human amniotic epithelial cells possess hepatocyte-like characteristics and functions. *Cell Struct. Funct.* 2004 Jun. 29(3). 73-84. doi: 10.1247/csf.29.73. PMID: 15528839.

37. Sakuragawa N., Enosawa S., Ishii T., Thangavel R., Tashiro T., Okuyama T., Suzuki S. Human amniotic epithelial cells are promising transgene carriers for allogeneic cell transplantation into liver. *J. Hum. Genet.* 2000. 45(3). 171-6. doi: 10.1007/s100380050205. PMID: 10807543.

38. Rota C., Morigi M., Imberti B. Stem Cell Therapies in Kidney Diseases: Progress and Challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Jun 7. 20(11). 2790. doi: 10.3390/ijms20112790. PMID: 31181604; PMCID: PMC6600599.

39. Morigi M., Rota C., Montemurro T., Montelatici E., Lo Cicero V., Imberti B., Abbate M., Zoja C., Cassis P., Longaretti L., Rebulli P., Introna M., Capelli C., Benigni A., Remuzzi G., Lazzari L. Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. *Stem Cells*. 2010 Mar 31. 28(3). 513-22. doi: 10.1002/stem.293. PMID: 20049901.

40. Perico L., Morigi M., Rota C., Breno M., Mele C., Noris M., Introna M., Capelli C., Longaretti L., Rottoli D., Conti S., Corna D., Remuzzi G., Benigni A. Human mesenchymal stromal cells transplanted into mice stimulate renal tubular cells and enhance mitochondrial function. *Nat. Commun.* 2017 Oct 17. 8(1). 983. doi: 10.1038/s41467-017-00937-2. PMID: 29042548; PMCID: PMC5754365.

41. Fang T.C., Pang C.Y., Chiu S.C., Ding D.C., Tsai R.K. Renoprotective effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in immunodeficient mice suffering from acute kidney injury. *PLoS One*. 2012. 7(9). e46504. doi: 10.1371/journal.pone.0046504. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23029541; PMCID: PMC3459926.

42. Di Campli C., Piscaglia A.C., Pierelli L., Rutella S., Bonanno G., Alison M.R., Mariotti A., Vecchio F.M., Nestola M., Monengo G., Michetti F., Mancuso S., Pola P., Leone G., Gasbarrini G., Gasbarrini A. A human umbilical cord stem cell rescue therapy in a murine model of toxic liver injury. *Dig. Liver Dis.* 2004 Sep. 36(9). 603-13. doi: 10.1016/j.dld.2004.03.017. PMID: 15460845.

43. Zhao W., Li J.J., Cao D.Y., Li X., Zhang L.Y., He Y., Yue S.Q., Wang D.S., Dou K.F. Intravenous injection of mesenchymal stem cells is effective in treating liver fibrosis. *World J. Gastroenterol.* 2012 Mar 14. 18(10). 1048-58. doi: 10.3748/wjg.v18.i10.1048. PMID: 22416179; PMCID: PMC3296978.

44. Németh K., Leelahavanichkul A., Yuen P.S., Mayer B., Parmelee A., Doi K., Robey P.G., Leelahavanichkul K., Koller B.H.,

Brown J.M., Hu X., Jelinek I., Star R.A., Mezey E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat. Med.* 2009 Jan. 15(1). 42-9. doi: 10.1038/nm.1905. Epub 2008 Nov 21. Erratum in: *Nat. Med.* 2009 Apr. 15(4). 462. PMID: 19098906; PMCID: PMC2706487.

45. Reinders M.E., Roemeling-van Rhijn M., Khairoun M., Liewers E., de Vries D.K., Schaapherder A.F., Wong S.W., Zwaginga J.J., Duijs J.M., van Zonneveld A.J., Hoogduijn M.J., Fibbe W.E., de Fijter J.W., van Kooten C., Rabelink T.J., Roelofs H. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells from patients with end-stage renal disease are suitable for autologous therapy. *Cytotherapy*. 2013 Jun. 15(6). 663-72. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.01.010. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23419679.

46. Casiraghi F., Azzollini N., Todeschini M., Cavinato R.A., Cassis P., Solini S., Rota C., Morigi M., Introna M., Maranta R., Perico N., Remuzzi G., Noris M. Localization of mesenchymal stromal cells dictates their immune or proinflammatory effects in kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2012 Sep. 12(9). 2373-83. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04115.x. Epub 2012 May 29. PMID: 22642544.

47. Bernardo M.E., Fibbe W.E. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell*. 2013 Oct 3. 13(4). 392-402. doi: 10.1016/j.stem.2013.09.006. PMID: 24094322.

48. Pevsner-Fischer M., Morad V., Cohen-Sfady M., Rousso-Noori L., Zanin-Zhorov A., Cohen S., Cohen I.R., Zipori D. Toll-like receptors and their ligands control mesenchymal stem cell functions. *Blood*. 2007 Feb 15. 109(4). 1422-32. doi: 10.1182/blood-2006-06-028704. Epub 2006 Oct 12. PMID: 17038530.

49. Roemeling-van Rhijn M., Reinders M.E., Franquesa M., Engela A.U., Korevaar S.S., Roelofs H., Genever P.G., Ijzermans J.N., Betjes M.G., Baan C.C., Weimar W., Hoogduijn M.J. Human Allogeneic Bone Marrow and Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stromal Cells Induce CD8+ Cytotoxic T Cell Reactivity. *J. Stem Cell Res. Ther.* 2013 Dec 12. 3(Suppl 6). 004. doi: 10.4172/2157-7633.S6-004. PMID: 24729944; PMCID: PMC3982127.

50. Roemeling-van Rhijn M., Khairoun M., Korevaar S.S., Liewers E., Leuning D.G., Ijzermans J.N., Betjes M.G., Genever P.G., van Kooten C., de Fijter H.J., Rabelink T.J., Baan C.C., Weimar W., Roelofs H., Hoogduijn M.J., Reinders M.E. Human Bone Marrow- and Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stromal Cells are Immunosuppressive In vitro and in a Humanized Allograft Rejection Model. *J. Stem Cell Res. Ther.* 2013 Nov 25. Suppl 6(1). 20780. doi: 10.4172/2157-7633.S6-001. PMID: 24672744; PMCID: PMC3963708.

51. Wang Y., Zhang A., Ye Z., Xie H., Zheng S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit acute rejection of rat liver allografts in association with regulatory T-cell expansion. *Transplant. Proc.* 2009 Dec. 41(10). 4352-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.08.072. PMID: 20005397.

52. Le Blanc K., Frasson F., Ball L., Locatelli F., Roelofs H., Lewis I., Lanino E., Sundberg B., Bernardo M.E., Remberger M., Dini G., Egeler R.M., Bacigalupo A., Fibbe W., Ringden O.; Developmental Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*. 2008 May 10. 371(9624). 1579-86. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60690-X. PMID: 18468541.

53. Ball L.M., Bernardo M.E., Roelofs H., van Tol M.J., Contoli B., Zwaginga J.J., Avanzini M.A., Conforti A., Ber-

tainia A., Giorgiani G., Jol-van der Zijde C.M., Zecca M., Le Blanc K., Frassonni F., Egeler R.M., Fibbe W.E., Lankester A.C., Locatelli F. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Br. J. Haematol.* 2013 Nov. 163(4). 501-9. doi: 10.1111/bjh.12545. Epub 2013 Aug 31. PMID: 23992039.

54. Hoogduijn M.J., Crop M.J., Korevaar S.S., Peeters A.M., Eijken M., Maat L.P., Balk A.H., Weimar W., Baan C.C. Susceptibility of human mesenchymal stem cells to tacrolimus, mycophenolic acid, and rapamycin. *Transplantation.* 2008 Nov 15. 86(9). 1283-91. doi: 10.1097/TP.0b013e31818aa536. PMID: 19005411.

55. Eggenhofer E., Renner P., Soeder Y., Popp F.C., Hoogduijn M.J., Geissler E.K., Schlitt H.J., Dahlke M.H. Features of synergism between mesenchymal stem cells and immunosuppressive drugs in a murine heart transplantation model. *Transpl. Immunol.* 2011 Sep. 25(2-3). 141-7. doi: 10.1016/j.trim.2011.06.002. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21704160.

56. Eggenhofer E., Steinmann J.F., Renner P., Slowik P., Piso P., Geissler E.K., Schlitt H.J., Dahlke M.H., Popp F.C. Mesenchymal stem cells together with mycophenolate mofetil inhibit antigen presen-

ting cell and T cell infiltration into allogeneic heart grafts. *Transpl. Immunol.* 2011 Apr 15. 24(3). 157-63. doi: 10.1016/j.trim.2010.12.002. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21194567.

57. Ge W., Jiang J., Baroja M.L., Arp J., Zassoko R., Liu W., Bartholomew A., Garcia B., Wang H. Infusion of mesenchymal stem cells and rapamycin synergize to attenuate alloimmune responses and promote cardiac allograft tolerance. *Am. J. Transplant.* 2009 Aug. 9(8). 1760-72. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02721.x. Epub 2009 Jun 26. PMID: 19563344.

58. Zhang W., Qin C., Zhou Z.M. Mesenchymal stem cells modulate immune responses combined with cyclosporine in a rat renal transplantation model. *Transplant. Proc.* 2007 Dec. 39(10). 3404-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.06.092. PMID: 18089393.

59. Casiraghi F., Perico N., Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells for tolerance induction in organ transplantation. *Hum. Immunol.* 2018 May. 79(5). 304-313. doi: 10.1016/j.humimm.2017.12.008. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29288697.

Отримано/Received 03.10.2020

Рецензовано/Revised 15.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.10.2020 ■

Information about author

Ruben O. Zograbyan, MD, PhD, the head of Kidney transplantation department, State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Heroyv Sevastopolya st., 30, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com.

Oleksii S. Voroniak, surgeon of Kidney transplantation department, State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Heroyv Sevastopolya st., 30, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: dr.voroniak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7188-5596>.

Вороняк А.С., Зограбян Р.О.

Національний інститут хірургії і трансплантології імені А.А. Шалімова, г. Київ, Україна

Возможность использования стволовых клеток при трансплантации почки: экспериментальные исследования (обзор литературы)

Резюме. Долгосрочные результаты выживания почечных трансплантатов остаются неудовлетворительными. Наиболее распространенной причиной потери трансплантата является хроническая дисфункция трансплантированной почки, которая побуждает нас к активному исследованию новых возможных схем иммуносупрессивной терапии. Проведенные исследования использования стволовых клеток на животных моделях с почечной недостаточностью показывают лучшие результаты в послеоперационном периоде и дают старт для клинических исследований в контексте создания альтернативной индукционной терапии при трансплантации почки. При проведении литературного анализа доклинической

эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток при хронической почечной недостаточности и аллотрансплантации почки у лабораторных животных обнаружили их уникальный потенциал для улучшения функции и восстановления поврежденной почки, а также наличие иммуносупрессивных эффектов, которые включают угнетение пролиферации Т-клеток и созревания дендритных клеток и индукцию Т-регуляторных клеток. Они могут улучшить отдаленные результаты аллотрансплантации почки, однако это требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: трансплантация почки; стволовые клетки; индукционная терапия; почечная недостаточность; обзор

A.S. Voroniak, R.O. Zograbyan

State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The possibility of stem cells application in kidney transplantation: experimental studies (literature review)

Abstract. The long-term survival of kidney allografts remains unsatisfactory. The most common cause of graft loss is chronic kidney transplant rejection, which encourages us to actively explore new possible immunosuppressive regimens. Studies of stem cell use in animal models with renal insufficiency show better results in the postoperative period and provide an opportunity for clinical trials in the context of creating an alternative induction immunosuppressive therapy in kidney transplantation. A literature analysis of the preclinical efficacy of mesenchymal stem cells in chronic renal

failure and renal allotransplantation in laboratory animals revealed their unique potential in improving the function and repair of damaged kidneys, as well as the presence of immunosuppressive effects, including inhibition of T-cell proliferation, inhibition of the maturation of dendritic cells and induction of regulatory T-cells. They may improve the long-term results of kidney allotransplantation, but this requires further researches.

Keywords: kidney transplantation; stem cells; induction therapy; renal failure; review

Добрик О.О.¹, Лук'яненко Н.С.^{1,2}, Душар М.І.²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна

Ідіопатична гіперкальціємія у дитини: клінічний випадок гіпервітамінозу D та гіперкальціємії у дитини раннього віку

Резюме. На тлі практично світової пандемії недостатності вітаміну D серед населення планети, особливо у дітей, є потреба привернути увагу лікарів до станів, що супроводжуються гіпервітамінозом D та призводять до тяжких порушень фосфорно-кальцієвого обміну з небезпечними наслідками. До них відноситься ідіопатична інфантильна гіперкальціємія. Ідіопатична інфантильна гіперкальціємія — рідкісне спадкове автосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з порушенням інактивації активних метаболітів вітаміну D внаслідок інактивуючих мутацій у гені CYP24A1. У статті наведено клінічний випадок гіпервітамінозу D, гіперкальціємії, гіпопаратиреозу, розвитку нефрокальцинозу у дитини раннього віку на фоні інактивуючих мутацій гена CYP24A1.

Ключові слова: ідіопатична інфантильна гіперкальціємія; гіпервітаміноз D; мутації гена CYP24A1; діти

Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, недостатність вітаміну D вважається однією з надважливих проблем у всьому світі та має характер пандемії. Особливо тривожна ситуація щодо статусу вітаміну D у дітей [1–3].

Проведене багатоцентрове дослідження із визначення забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку в Україні дало змогу виявити наявність гіповітамінозу D у 90 % дітей віком 2–3 роки [4].

Безумовно, неможливо недооцінювати стан гіповітамінозу у дітей, проте необхідно знати про існування станів, які супроводжуються високим рівнем вітаміну D та призводять до тяжких порушень фосфорно-кальцієвого обміну з небезпечними наслідками. До них відноситься ідіопатична інфантильна гіперкальціємія.

Ідіопатична інфантильна гіперкальціємія (idiopathic hypercalcemia infancy, OMIM 1433880, ПГ) — рідкісне спадкове автосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з порушенням інактивації активних метаболітів вітаміну D внаслідок інактивуючих мутацій в гені CYP24A1 [5]. Згідно з даними S. Skalova та співавторів

[6], поширеність ПГ становить 1 на 47 000 новонароджених. Частота цього захворювання в Україні на сьогодні не визначена.

Перші випадки гіперкальціємії неясного генезу з гіперкальціємією та зниженням рівня паратгормону (ПТГ) були описані у дітей раннього віку у 50-ті роки минулого століття в деяких країнах Європи при застосуванні високих доз вітаміну D для профілактики рахіту [7–9].

У 2011 році K. Schlingman і співавтори [5] вперше показали, що причиною цього стану є інактивуючі мутації в гені CYP24A1, який кодує 24-гідроксилазу.

Ген CYP24A1 локалізований на хромосомі 20q13.2 і складається з 12 екзонів [10]. 24-гідроксилаза (CYP24A1) є складним мітохондріальним ферментом родини цитохромів P450, який містить 514 амінокислот та експресований переважно в нирках, кістках, еритроцитах [11]. Завдяки CYP24A1 відбувається багатоступінчастий гідроліз 1,25-дигідроксिवітаміну D₃ [1,25(OH)₂D₃] до кальцитриєвої кислоти та 26,23-лактонів, а також перетворення 25-гідроксिवітаміну D₃ [25(OH)D₃] в неактивний метаболіт 24,25-дигідроксивітамін D₃ [24,25(OH)₂D₃] [12–17] (рис. 1).

На даний час у пацієнтів з ПГ виявлені різноманітні мутації: делеції, місенс-, нонсенс-, сплайсинг-мутації та інсерції-делеції зі зсувом рамки зчитування [5, 6, 18]. Більшість мутацій є гомо- або компаундгетерозиготними. У 2012 р. Р. Tebben та співавтори [18] представили клінічні прояви ПГ у гетерозиготних носіїв сплайсинг-мутації з автосомно-домінантним шляхом успадкування. У Росії у 2015 р. групою авторів (Ю.В. Тихонович, А.А. Колодкіна, К.С. Кулікова та ін. [19]) були описані 5 випадків ПГ (3 дитини та 2 дорослих) з вираженою гіпекальціурією внаслідок гомо- або компаундгетерозиготних мутацій гена *CYP24A1*.

Актуальність даного повідомлення полягає в інформуванні медичної громадськості про те, що на тлі світової пандемії гіповітамінозу D, застосування високих доз вітаміну D з профілактичною та лікувальною метою існують генетично детерміновані випадки гіпервітамінозу D, що призводить до змін метаболізму, інтоксикації та ураження нирок з розвитком нефрокальцинозу.

Метою роботи стала необхідність привернути увагу науково-практичної медичної спільноти до рідкісних захворювань з ураженням нирок на тлі генетичних мутацій, безпосередньо ПГ, оскільки тяжкість проявів цього захворювання варіює від безсимптомної гіперкальціємії та гіперкальціїурії до тяжких випадків з летальністю в ранньому дитинстві. А також ініціювати

створення реєстру рідкісних (орфанних) захворювань органів сечової системи, починаючи з дитячого віку.

Клінічний випадок

Хлопчик Я., народився у 2018 р. доношеним, гестаційний вік 39 тижнів, маса 3500 г, довжина 50 см, від П бажаної вагітності, яка перебігала з токсикозом першої половини (нудота, періодичне блювання).

Матері та батькові дитини на момент народження хлопчика було 30 років, здорові, не родичі. У мами в дитинстві виявляли нефроптоз без клінічних проявів. У батька хлопчика — хронічний гастрит. У родині мами та батька по жіночій лінії зустрічались випадки кристалурії без детального обстеження, яка коригувалась дієтою та водним навантаженням.

Від I вагітності в родині є дівчинка 5 років (2013 р.н.), яка народилася доношеною, росте та розвивається згідно з віком, проте має схильність до ацетонемічних станів.

Хлопчик від народження знаходився на грудному вигодовуванні, ріс та розвивався задовільно. Спостерігався педіатром. Проводилися планові щеплення. Профілактично вітамін D в дозі 1000 МО на добу почав отримувати у віці 3 місяців, з початком осені. Маса тіла в 6 міс. становила 8600 г.

Проте на 7-му місяці життя після планового щеплення (ревакцинації, вакцина «Гексасим») протягом

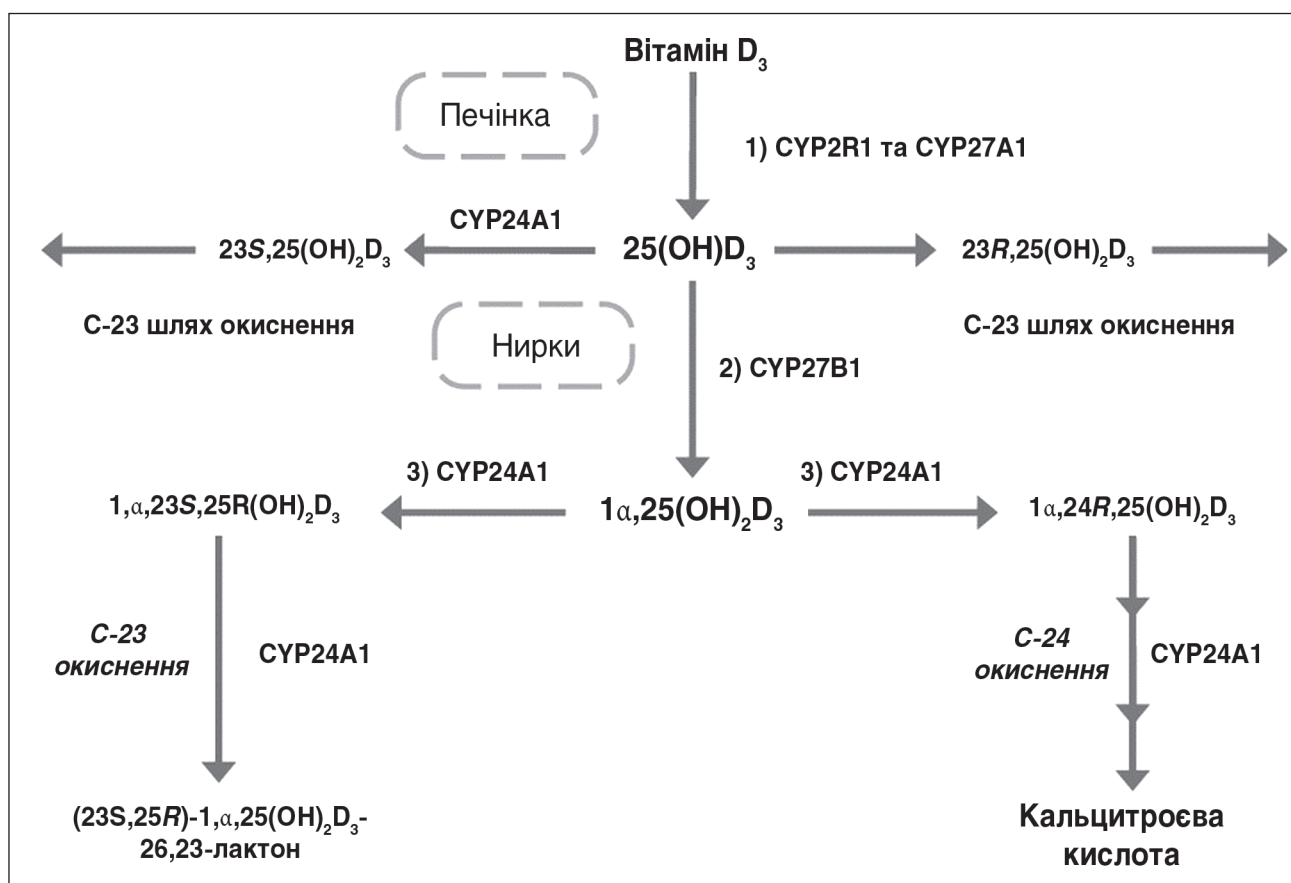


Рисунок 1. Метаболізм вітаміну D в організмі людини (https://www.researchgate.net/figure/Vitamin-D-metabolism-The-first-step-of-activation-25-hydroxylation-by-CYP2R1-and_fig4_234070786)

наступних декількох днів стан дитини значно погіршився. З'явилася різка слабкість, сонливість, зригання, м'язова гіпотонія. Батьки відмітили затримку сечі та запори. Такі зміни в стані дитини спочатку розцінювалися як патологічна реакція на щеплення. Дільничним педіатром були призначені загальні аналізи крові і сечі, були виявлені ознаки запального процесу з боку крові та лейкоцитурія. На ультразвуковому дослідженні нирок візуалізувалася велика кількість кристалів солей. Отримані результати обстежень були розцінені як прояви інфекції сечових шляхів, призначена антибактеріальна терапія. Лікування проводилося амбулаторно. Однак стан дитини залишався тяжким. Хлопчик за тиждень втратив 2 кг маси тіла. Зберігалися лейкоцитурія, гіпотонія м'язів, були втрачені психомоторні навички. Проба Сулковича виявилася позитивною +++.

У зв'язку з цим були призначені консультації нефролога, невролога, ендокринолога, гастроентеролога. Проведені електроенцефалографія, електроміографія, нейросонографія, які не виявляли органічного неврологічного захворювання. Виключали синдром м'язової атрофії, імунodefіцитний стан, непереносимість глютену. У низці аналізів крові відмічалася анемія І ст., тромбоцитоз у межах 410–460 Г/л (норма 180–400 Г/л). Проте в біохімічному аналізі крові було виявлено гіперкальціємію (4,13 ммоль/л), гіпервітаміноз D (260 нмоль/л), знижений рівень ПТГ (4,06 пг/мл). УЗД-зміни дозволили діагностувати нефрокальциноз. Лабораторні показники наведені в табл. 1.

Тяжкий загальний стан, м'язова гіпотонія, втрата психомоторних навичок, високі рівні вітаміну D, кальцію в крові, нефрокальциноз стали приводом для генетичного обстеження.

Дитина проконсультована лікарем-генетиком ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ». З огляду на дифузну м'язову гіпотонію у дитини, підвищений рівень кальцію у біохімічному аналізі крові, нефрокальциноз та затримку фізичного і психомоторного розвитку запідозрено генетичну патологію, а саме порушення фосфорно-кальцієвого обміну. Проведено молекулярно-генетичне дослідження 35 генів шляхом секвенування наступного покоління (next generation sequencing, NGS). Дослідження проводилося у лабораторії Invitae, США. Від батьків отримано письмову згоду на проведення генетичного дослідження. Виявлені два патогенних варіанти — с.1186C>T (p.Arg396Trp) і с.1226T>C (p.Leu409Ser) у гені *CYP24A1*, які локалізовані на протилежних хромосомах. Ген *CYP24A1* асоціюється з автосомно-рецесивною дитячою гіперкальціємією. Вважається, що гіперкальціємія, пов'язана з *CYP24A1*, є результатом чутливості до вітаміну D.

Отримані результати генетичного дослідження дали змогу верифікувати діагноз: інфантильна гіперкальціємія, автосомно-рецесивний тип успадкування. Проведене генетичне консультування сім'ї. У даному шлюбі ризик повтору даної патології при наступних вагітностях становить 25 %, згідно з автосомно-рецесивним типом успадкування.

Дитині було виключено прийом вітаміну D, призначено дієту з виключенням продуктів, що містять кальцій, вітамін D, збільшений об'єм рідини, фітотерапію, антагоністи вітаміну D (вітаміни А, Е, магне В₆).

Контрольні аналізи в катамнезі показали позитивну динаміку, стан хлопчика поступово покращувався. Почав набирати масу тіла, відновилися психомоторні

Таблиця 1. Лабораторні показники пацієнта Я.
(усі обстеження проводилися в сертифікованих лабораторіях)

Лабораторні показники	Референтні значення	Вік дитини:		
		8–9 міс.	12–14 міс.	16–18 міс.
Рівень вітаміну D, нмоль/л	50–75	260	222	123
Рівень загального кальцію сироватки крові, ммоль/л	2,24–2,74	4,13	3,03	2,47
Рівень іонізованого кальцію, ммоль/л	1,09–1,35	1,87	1,44	1,1
Рівень паратгормону, пг/мл	18,5–88	4,06	–	–
Креатинін, мкмоль/л		–	39,4	–
ШКФ, мл/хв	49–157 [20]	–	64,2	–
Дані УЗД нирок	Ліва нирка 62 × 29 × 27 мм. Права нирка 59 × 27 × 26 мм. Навколо пірамідок гіперехогенні обідки з окремими включеннями до 0,2 мм	Ліва нирка 60 × 28 × 26 мм. Права нирка 56 × 28 × 26 мм. По периферії пірамідок гіперехогенні включення у вигляді обідків. При кольоровій доплерографії нормальний кровотік в обох нирках простежується до периферії кіркового шару		

навички. На сьогодні стан дитини відносно задовільний. Знаходиться на обліку нефролога з приводу нефрокальцинозу. З урахуванням віку дитини забір крові для визначення рівня креатиніну в динаміці є проблематичним.

Обговорення

При обговоренні наведеного клінічного випадку доцільно зупинитися на таких моментах:

1. Інфантильна гіперкальціємія — надзвичайно рідкісна патологія, яка не належить до провідних захворювань, з яких починається діагностичний пошук, але призводить до розвитку хронічної хвороби нирок у пацієнта.

2. Маніфестація ІГ в даному випадку збіглася з проведенням профілактичного щеплення і першочергово розглядалася як реакція на щеплення, що досить часто зустрічається в загальній медичній практиці. Проте це доводить, що кожна реакція на щеплення повинна бути досліджена.

3. Лікування гострого періоду хвороби, коли були виражені ознаки інтоксикації і зневоднення, проводилося амбулаторно (доцільно було лікування в стаціонарі з адекватною регідратацією та дослідженням кальцію і фосфору в крові).

4. Процес діагностичного пошуку включав достатній обсяг консультацій необхідними вузькими спеціалістами та необхідний обсяг обстеження.

5. Визначення вітаміну D, кальцію, ПТГ, звернення до генетика проведені в останню чергу, проте саме вони дозволили верифікувати діагноз та призначити лікування.

6. Клініко-анамнестичний комплекс ІГ у даної дитини можна оцінити як середньотяжкий, із деякими особливостями (анемія, тромбоцитоз). Клінічна картина ІГ у даного пацієнта схожа з одним випадком, описаним у роботі російських вчених [19], проте в тієї дитини була виявлена компаунд-гетерозиготна мутація E322K/R396W гена CYP24A1.

7. ІГ характеризується поліморфізмом генетичних мутацій, клінічних проявів, може виявлятися як у дітей, так і у дорослих людей із сечокам'яною хворобою.

Висновки

1. Безумовно, неможливо недооцінювати стан гіповітамінозу у дітей, проте необхідно пам'ятати про стан, при яких високий рівень вітаміну D призводить до тяжких порушень фосфорно-кальцієвого обміну з небезпечними наслідками.

2. Ідіопатична інфантильна гіперкальціємія, як специфічна патологія, заслуговує на високу увагу не тільки нефрологів, але й лікарів загальної практики та інших спеціальностей (ендокринологів, неврологів, радіологів тощо)

3. Доцільним є більш широке дослідження рівня кальцію, вітаміну D, особливо перед щепленнями та у дітей з клінічними проявами інфекції сечовивідних шляхів, з конкрементами в нирках, при нетиповій від-

повіді на терапію інфекції сечовивідних шляхів, тривалому інтоксикаційному синдромі, сечокам'яній хворобі у дітей різного віку та у дорослих [19].

4. Вчасна верифікація ідіопатичної інфантильної гіперкальціємії та правильна тактика лікування дозволяють досягнути позитивних результатів як клінічно, так і в корекції кальцієво-фосфорного обміну. Проте такі пацієнти повинні бути під медичним спостереженням пожиттєво.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів, пов'язаних із публікацією даної статті.

Згода пацієнта. Батьки пацієнта надали згоду на публікацію медичних даних в рамках даної статті.

Список літератури

1. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D. Рекомендации Американского общества эндокринологов (2011 г.). *Дитячий лікар*. 2012. № 5 (18). С. 67–76.
2. Комісаренко Ю.І. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів при цукровому діабеті. *Ліки України*. 2013. № 4. С. 51–54.
3. Поворознюк В.В. Состояние проблемы остеопороза и других метаболических заболеваний скелета в Украине. *Новости медицины и фармации*. 2014. № 3(487). С. 10–13.
4. Квашина Л.В. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули. *Здоров'я України. Тематичний номер*. 2017, грудень. С. 29–31.
5. Schlingmann K.P., Kaufmann M., Weber S., et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N. Engl. J. Med.* 2011. № 365(5). P. 410–421. doi: 10.1056/nejmoa1103864
6. Skalova S., Cerna L., Bayer M., et al. Intravenous pamidronate in the treatment of severe idiopathic infantile hypercalcemia. *Iran J. Kidney Dis.* 2013. № 7(2). P. 160–164.
7. Lightwood R. Idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive-nephrocalcinosis. Paper presented at: proceedings of the royal society of medicine. London; 1952.
8. Creery R.D., Neill D.W. Idiopathic hypercalcaemia in infants with failure to thrive. *Lancet*. 1954. № 267(6829). P. 110–114.
9. Rhaney K., Mitchell R.G. Idiopathic hypercalcaemia of infants. *Lancet*. 1956. № 270(6931). P. 1028–1032.
10. Hahn C.N., Baker E., Laslo P., et al. Localization of the human vitamin D 24-hydroxylase gene (CYP24) to chromosome 20q13.2—>q13.3. *Cytogenet. Cell Genet.* 1993. № 62(4). P. 192–193.
11. Annalora A.J., Goodin D.B., Hong W.X., et al. Crystal structure of CYP24A1, a mitochondrial cytochrome P450 involved in vitamin D metabolism. *J. Mol. Biol.* 2010. № 396(2). P. 441–451. doi: 10.1016/j.jmb.2009.11.057
12. Deluca H.F. Metabolism of vitamin D: current status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1976. № 29(11). P. 1258–1270.
13. Reddy G.S., Tserng K.Y. Calcitric acid, end product of renal metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 through C-24 oxidation pathway. *Biochemistry*. 1989. № 28(4). P. 1763–1769.
14. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.* 2004. № 29(12). P. 664–673. doi: 10.1016/j.tibs.2004.10.005

15. Sakaki T., Kagawa N., Yamamoto K., Inouye K. Metabolism of vitamin D3 by cytochromes P450. *Front Biosci.* 2005. № 10. P. 119–134.

16. Jones G., Prosser D.E., Kaufmann M. 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2012. № 523(1). P. 9–18. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.003

17. Nesterova G., Malicdan M.C., Yasuda K., et al. 1,25-(OH)2D-24 hydroxylase (CYP24A1) deficiency as a cause of nephrolithiasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. № 8(4). P. 649–657. doi: 10.2215/cjn.05360512

18. Tebben P.J., Milliner D.S., Horst R.L., et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and elevated calcitriol concentrations with autosomal dominant transmission due to CYP24A1 mutations: effects of keto-

nazole therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. № 97(3). E423–427. doi: 10.1210/jc.2011-1935

19. Тихонович Ю.В., Колодкина А.А., Куликова К.С. и др. Идиопатическая гиперкальциемия детей грудного возраста. Описание клинических случаев, обзор литературы. *Проблемы эндокринологии.* 2017. Т. 63. №1. С. 51–57. doi: 10.14341/probl201763151-57

20. Морозов Ю.А., Марченко Т.В., Дементьева И.И. Оценка функции почек в педиатрической практике. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2013. № 4. С. 45–49.

Отримано/Received 09.11.2020

Рецензовано/Revised 23.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2020 ■

Information about authors

Olha A. Dobryk, PhD in Medicine, associate professor, Department of Pediatrics 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5445-6837>

Nataliia S. Lukyanenko, MD, PhD in Medicine, Senior Researcher, Head of the Department of clinical genetics, State Institution "Institute of hereditary pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Mariya I. Dushar, junior research of the Department of clinical genetics, State Institution "Institute of hereditary pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>

Добрик О.О.¹, Лукьяненко Н.С.^{1,2}, Душар М.И.²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, г. Львів, Україна

²ГУ «Інститут наследственной патологии НАМН України», г. Львів, Україна

Идиопатическая гиперкальциемия у ребенка: клинический случай гипervитаминоза D и гиперкальциемии у ребенка раннего возраста

Резюме. На фоне практически мировой пандемии недостаточности витамина D среди населения планеты, и особенно у детей, необходимо привлечь внимание врачей к состояниям, сопровождающимся гипervитаминозом D и тяжелыми нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, которые приводят к опасным последствиям. К ним относится идиопатическая инфантильная гиперкальциемия. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия — редкостное наследственное ауто-сомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением

инактивации активных метаболитов витамина D вследствие инактивирующих мутаций в гене *CYP24A1*. В статье приведен клинический случай гипervитаминоза D, гиперкальциемии, гипопаратиреоза, развития нефрокальциноза у ребенка раннего возраста на фоне инактивирующих мутаций гена *CYP24A1*.

Ключевые слова: идиопатическая инфантильная гиперкальциемия; гипervитаминоз D; мутации в гене *CYP24A1*; дети

O.O. Dobryk¹, N.S. Lukyanenko^{1,2}, M.I. Dushar²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine

Idiopathic hypercalcemia in a child: a clinical case of hypervitaminosis and hypercalcemia in a young child

Abstract. Against the background of an almost global pandemic of vitamin D deficiency, especially in childhood, it is necessary to sharpen the attention of doctors to conditions that are accompanied by hypervitaminosis D and severe disorders of phosphorus and calcium metabolism, which lead to dangerous consequences. These include idiopathic infantile hypercalcemia. Idiopathic infantile hypercalcemia is a rare hereditary autosomal recessive disease associated with

impaired inactivation of active metabolites of vitamin D due to inactivating mutations in the *CYP24A1* gene. The article describes a clinical case of hypervitaminosis D, hypercalcemia, hypoparathyroidism, the development of nephrocalcinosis in a young child against the background of inactivating mutations of the *CYP24A1* gene.

Keywords: idiopathic infantile hypercalcemia; hypervitaminosis D; mutations in the *CYP24A1* gene; children



Пам'ятка пацієнту

COVID-19 у пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Коронавірус SARS-CoV-2, що викликає хворобу COVID-19, належить до сімейства коронавірусів, серед яких різновиди можуть неодноразово викликати захворювання та його ускладнення.

Теоретичне підґрунтя. Новий SARS-CoV-2 має підхід «подвійної атаки», він зв'язується через свій білок S із рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ-2) та фурином — специфічним білковим активатором. Мембрани, що мають АПФ-2, знаходяться в альвеолярних клітинах легенів 2-го типу, ентероцитах товстої кишки, проксимальних канальцях нирок, очах, тому вірус пошкоджує саме ці тканини в організмі людини. Кількість та активність рецепторів АПФ-2 невеликі в дітей та підлітків, ренін-ангіотензинова система закінчує свій розвиток лише к 16–18 рокам, саме тому діти хворіють на новий коронавірус мало, і навпаки, особи з гіпертензією, хворобами нирок, діабетом мають тяжкий перебіг і підвищену смертність.

Більшість інфікованих із хронічною хворобою нирок видужують без суттєвих ускладнень.

Які симптоми? Розвиваються через 5–10 діб після інфікування: висока температура, закладений ніс із відчуттям різкого порушення дихання (немає нежитю), сухий кашель, порушення дихання.

Діагностика: матеріалом є змиви з носу і глотки (змив, мазки), що досліджуються методом полімеразної ланцюгової реакції. Для постановки діагнозу проведення одноразового тесту недостатньо. Якщо особа не має симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції, то їй дослідження проводять два рази. Із 7–10-ї доби стає позитивним тест на антитіла до вірусу.

Яка терапія ефективна. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем про негайне призначення осельтамівіру для руйнування вірусу та пембіні-блю для запобігання пульмоніту.

Профілактика

1. Запобігання інфікуванню за рахунок виключення контактів з інфікованими (активна) та дистанція від можливих хворих (від 3 м), залишайтеся за можливістю вдома.

2. Методи захисту дихання та очей (пасивна): респіраторна маска та окуляри.

3. Полоскання горла кожні 2 години, гарячі напої.

4. Гігієна рук (чисті руки). Часто мийте руки з милом не менше 20 секунд, особливо після того, як ви обдували ніс, кашляли, чхали чи були в громадському місці. Не торкайтеся ними до обличчя.

5. Чистіть і дезінфікуйте свій дім, щоб видалити мікроби та пил, кварцуйте.

6. Уникайте всіх несуттєвих подорожей.

7. Щеплення проти коронавірусу (імовірно, щорічне сезонне).

Якщо захворіли

1. Залишайтеся на зв'язку з лікарем за допомогою телефону чи електронної пошти. Можливо, вам буде потрібно звернутися за допомогою до друзів, родини, сусідів, медичних працівників тощо.

2. Слідкуйте за симптомами. Зверніть увагу на потенційні симптоми COVID-19, включаючи підвищення температури, кашель та задишку. Якщо ви відчуваєте, що у вас розвиваються ці симптоми, телефонуйте до лікаря.

Якщо у вас виникли утруднене дихання або задишка, стійкий біль або тиск у грудях, температура понад 38 °C або тримається високою понад 5 діб, негайно викликайте лікаря додому.

3. Категорично не зупиняйте прийом ІАПФ/БРА. Якщо ви починаєте лікування проти гіпертензії, імовірно, ІАПФ є кращими порівняно з БРА.

4. Якщо ви отримуєте діалізні процедури, вони не змінюються у своєму режимі.

5. Якщо ви маєте трансплантовану нирку, обговоріть із лікарем можливу зміну режиму прийому препаратів у плані зменшення дози гормонів.

6. Якщо ви піклуєтесь про рідну людину, яка живе не з вами, стежте за ситуацією, часто запитуйте про стан її здоров'я.

Підготував проф. Д. Іванов ■



IMF **XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ
16–18 вересня 2020 року
Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Постреліз

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

Безпечно. Активно. Традиційно плідно й продуктивно 16–18 вересня в Києві відбувся Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» — головна медична подія України!

Уперше в Україні за карантинних умов групі компаній LMT вдалося провести виставковий захід одночасно offline та online, залучивши до участі загалом понад 12 000 спеціалістів!

Зважаючи на перешкоди, зумовлені пандемією COVID-19, організатор створив усі необхідні умови для безпечної комунікації учасників, відвідувачів і гостей Форуму. Обов'язкове перебування в масці, проходження температурного скринінгу та дезінфектори для рук, що були розміщені на території виставкового центру ACCO International, не завадили знайомствам, спілкуванню й підтриманню бізнес-зв'язків.

Як реалізується медична реформа? Які інноваційні технології впроваджуються в медичних закладах? Наскільки суттєво зміниться система безперервної медичної освіти? Ці та інші питання обговорювали фахівці, діяльність яких безпосередньо пов'язана з медициною. До обговорення були запрошені вчені й лікарі різних спеціальностей, керівники закладів охорони здоров'я різних форм власності, медичні директори і їх заступники, розробники нових технологій і IT-програм, виробники й постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медзакладів.

Захід проводився за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги й медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній

LMT. **Співорганізатор:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися профільні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер Форуму — Український медичний клуб.

Посол IMF — Іван Миколайович Сорока.

Партнери-учасники: Protech Solution Ukraine, RH, Philips, «Амбулаторія.com», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «Біола Медтехніка», «Ксенко», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «Медапаратура» та інші.

Почути, побачити, випробувати

Під час Міжнародного медичного форуму відбулася **Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO**, на якій компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення тощо. Як кажуть самі учасники, зона експозиції — це гіпермаркет медичного обладнання, де можна швидко й безпомилково обрати для себе найкращий варіант.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO — майданчик, де були представлені лікарські препарати, парафармацевтична продукція, медичні вироби. Також відвідувачі отримали можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, прово-

дяться експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

Серед учасників виставок — провідні вітчизняні виробники, постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медичних закладів різного профілю: 3DDevice, «4Life Україна», CHEROKEE UKRAINE, crutch.tips, Dana Medical, «DEKA Лазер», EUROMED, Inherent Simplicity Baltic, Likarni.com, «ІНТЕРНЕТШІЛ МЕДІКАЛ ЕКВІПМЕНТ» (OMRON), RH, «АСАП ГРЕЙД», «АТІС Фарма», «ВЕГА МЕДІКА», «ВЕСТМЕД», «ДЕЙЛІ-ТРЕЙД», «Доппельгерц», «ЕКСІМ», «ЕКСКЛЮЗИВ», «ІМЕСК», «Каммед», «КАРДІО», «КАСКАД МЕДІКАЛ РЕГІОНИ», «КОЛПЕКС», «ЛАЙФМЕДИКА», «Масантра», «Мед Ексім», «МЕД ТЕХНОЛОДЖІ», «МЕДАКАДЕМІЯ», «МЕДАПАРАТУРА», «МЕДИНОВА», «Медістор», «Медітерра», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «МІЗ-МА», корпорація «МІРС», «МК Сономедика», «Модем 1», «МРІЯ-МЕДІКАЛ», «МУКОС Фарма», «Нафталан Фарм Груп», «Нектар», «Нікатор», «Ортомед», «ОСД Східна Європа», «Партнер Декор», «Провіденс Медіка», «Протек Солюшнз Україна», «Ред-Мед», «Роял Інтеграція», «Салютіс Прінт», «Сінево», «Спентіс», «Спец-Ком-Сервіс», «СПІКАРД», «Спілка Автоматизаторів Бізнесу», «ТІ ДЖІ ХЕЛС», «Топлайн», «УКРОРГСИНТЕЗ», «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН», «Ультрасайн», «ФАРМЛІНК», «Хелсвей» та багато інших.

Ідеї. Інновації. Рішення

Науково-практична програма Форуму реалізується в рамках **IX Міжнародного медичного конгресу** «Упровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році».

Відвідувачам виставки була надана можливість поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, шкіл, майстер-класів, що вперше проводилися online та offline.

Щоразу гості Форуму отримують яскраві враження, генерують оригінальні ідеї, знайомляться з технологічними інноваціями та, головне, спільно знаходять рішення гострих проблем.

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу відбулися понад 25 науково-практичних заходів і 20 майстер-класів за напрямками «Організація і управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека», «Загальна практика — сімейна медицина», «Терапія, гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів і медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Функціональна діа-

гностика», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Сестринська справа».

Під час науково-практичної конференції «Інноваційні моделі управління та оптимізації діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я», організованої кафедрою управління охороною здоров'я НМАПО імені П.Л. Шупика, відбувся діалог між медичними директорами та їх заступниками, керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю. Спілкувалися учасники про особливості підготовки керівників закладів охорони здоров'я, особливості контролю знань при підвищенні кваліфікації лікарів за очно-заочною формою з елементами дистанційного навчання, обговорювали особливості організації вторинної стаціонарної медичної допомоги в період реформування галузі охорони здоров'я.

З успіхом пройшов семінар-практикум «Актуальні організаційно-правові питання медичної практики в умовах реформ: завдання та відповідальність керівника» (організатор — журнал «Практика управління медичним закладом»). На семінарі розглянули останні зміни нормативних актів, які регламентують провадження медичної практики; умови й порядок отримання ліцензії для юридичних осіб; актуальні організаційні, кадрові та інші питання у закладах охорони здоров'я у зв'язку із пандемією COVID-19; планові й позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19 та інші не менш важливі питання.

Глобальні стандарти забезпечення процесів якості в закладах охорони здоров'я було розглянуто на семінарі, організованому ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). Учасники семінару зосередилися на розв'язанні актуальних тем, таких як акредитація лабораторій медичних закладів відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015, нові підходи до управління якістю надання медичної допомоги на національному рівні, практика впровадження міжнародних стандартів у медичному закладі, ризик-менеджмент у медичному закладі та ін.

З успіхом пройшла науково-практична конференція «Можливості високотехнологічних мультимодальних методів діагностики», організована кафедрою радіології НМАПО ім. П.Л. Шупика. Цього року конференція відбулася online та offline, що дозволило приєднатися до обговорення понад 700 спеціалістам із різних куточків України.

Лікарів ультразвукової діагностики, радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція «Актуальні проблеми променевої діагностики», організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Не менш цікавою для спеціалістів була науково-практична конференція з міжнародною участю «Інтенсивна терапія в онкорадіології» від ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики: краще один раз побачити, ніж сто разів почути. Спонсором школи стала медична лабораторія «Сінево Україна».

Школа проходила online та offline. Учасники дводенної школи, а це понад 5500 спеціалістів з України та зарубіжжя, дізналися про поточний стан ультразвукової діагностики в Україні та світі, отримали інформацію про ультразвукове дослідження легень в епоху COVID, розглянули особливості ремоделювання магістральних артерій у хворих на гепатocereбральну дистрофію, УЗД післяопераційних і післяпроменевих змін у молочних залозах і практичне використання доплерометрії в акушерстві. Завдяки online-трансляції своїми знаннями поділилися провідні фахівці з інших країн світу.

Компанії бізнесу продемонстрували слухачам школи своє сучасне обладнання в дії.

Організаторами школи стали: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, компанії ринку.

Уперше було організовано **Всеукраїнську школу ультразвукової і функціональної діагностики для сімейних лікарів**, у рамках якої експерти розповідали про УЗД у практиці сімейного лікаря, розглянули портативні УЗД-апарати, ультразвукові системи штучного інтелекту. Організатори: Інститут сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», група компаній LMT, компанії ринку.

Шостий рік поспіль терапевтів і сімейних лікарів збирає **VI терапевтична школа** «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів», яку організовує кафедра терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Проблеми діагностики й лікування хвороб органів травлення розглянули на симпозіумі від ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрав симпозіум «Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф», що цього року проходив у форматі online та offline. Організаторами заходу стали: НМАПО імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф і військової підготовки); Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.

У рамках **школи екстреної медичної допомоги** відбулася низка майстер-класів, було розглянуто й продемонстровано на прикладах використання ультразвуку при невідкладних станах і в інтенсивній терапії дорослих, дітей (протоколи POCUS, BLUE, FAST), особливості протоколів TCCC і TECC, базову та спеціалізовану підтримку життя.

За напрямом **«Хірургія, нейрохірургія»** відбулася низка насичених заходів — науково-практична конференція «Інтервенційне лікування болю 2020» (організатори: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Pain Medicine Journal, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, ДУ «Інститут урології НАМН України», ГО «Український інститут дослідження болю», Медичне товариство «DoctorThinking» («ДокторДумає») і науково-практична конференція «Діагностика та лікування захворювань стравоходу та стравохідно-шлункового переходу» від ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України». Слухачі заходів отримали вичерпну інформацію про сучасні можливості хірургічного лікування раку стравоходу, особливості анестезіологічного забезпечення операцій на стравоході, розглянули проблемні питання в хірургічному лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми, сучасні аспекти лікування ахалазії кардії, також обговорили такі питання, як стероїдні ін'єкції в лікуванні вертеброгенного болю, перирадикулярні ін'єкції під КТ-навігацією, нейромодуляція при хронічному болі: можливості та перспективи, ультразвукова навігація в медицині болю, і багато інших питань.

Нові технології в ортопедії та травматології було розглянуто на конференції спеціалістами ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

На науково-практичній конференції «Хірургічне лікування ушкоджень у ділянці ліктьового суглоба. Актуальні питання діагностики та лікування наслідків ушкоджень у ділянці гомілковостопного суглоба» ділилися своїми знаннями представники ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на науково-практичній конференції до 100-річчя Національного інституту раку «Сучасна стратегія променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин» (організатор — науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку).

Актуальні та важливі питання розглянули на своїй науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в лікуванні онкозахворювань» експерти Національного інституту раку.

Привернули увагу й залучили до жвавої дискусії акушерів і гінекологів представники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок». Не менш цікавою була науково-прак-

тична конференція «Вагітність і пологи високого ризику» від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, де було розглянуто низку актуальних питань.

Як завжди, з успіхом відбулася **школа медсестринства**, яку організували Асоціація медичних сестер України та група компаній LMT.

Що потрібно знати медичній сестрі, особливості підготовки спеціалістів з невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, принципи надання домедичної допомоги травмованим при надзвичайних ситуаціях, практика гігієни рук в умовах пандемії — системні помилки, виявлення, наслідки та методи їх усунення, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, COVID-19 як внутрішньолікарняна інфекція: ефективні методи профілактики — усі ці та безліч інших питань розглядалися в рамках школи. Також було проведено низку майстер-класів з надання домедичної допомоги травмованим і при раптовій зупинці серця.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримали СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації,

які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Міжнародний медичний форум 2020 у цифрах:

- **3000 м²** виставкової площі;
- **75** компаній-учасниць;
- відвідали й долучилися online понад **12 000** фахівців;
- **25** науково-практичних заходів (online та offline);
- **20** майстер-класів (online та offline).

Три насичені дні. Три дні виступів, обміну досвідом, нових знайомств і зустрічей зі старими друзями, сотні фото, особлива атмосфера, піднесений настрій. Висновки, що базуються на попередніх спостереженнях, та окреслені плани на майбутнє.

Міжнародному медичному форуму вкотре вдалося об'єднати під одним дахом експертів різних напрямів, які ділилися своєю таємною силою — знаннями й унікальним досвідом — і залишили незабутні спогади.

**До зустрічі на XII Міжнародному медичному форумі
20—22 квітня 2021 року!**

**Дізнайтеся про все цікаве у світі медицини!
WWW.MEDFORUM.IN.UA ■**

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



Комітету ВР України з питань
здоров'я нації, медичної допомоги
та медичного страхування



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»,
Київська область, с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

**ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

КРАЇН



25

50



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



10 000

100



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

☎ +38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

☎ +38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA



- Роватінекс — препарат з більш ніж піввіковою історією.
- Зареєстрований в 60 країнах світу.
- Традиційний препарат європейських лікарів для лікування сечокам'яної хвороби.

Роватінексу точно можна довіряти, і він нарешті в Україні!

Чому ж саме Роватінекс все частіше стає одним із препаратів вибору для лікування СКХ серед лікарів багатьох країн світу?

Невеликий екскурс в історію. Лікарський засіб розроблений в 1950-х рр. фармацевтичною компанією ROWA в Німеччині. Спочатку це була суміш з шести очищених ефірних олій: ялиці, ягід ялівцю, фенхелю, скипидарної олії, олії розмарину та евкаліпту.

З тих часів ROWA серйозно просунулася в виробничому та науково-технічному відношенні, і на сьогодні склад препарату — це вже не просто ароматерапевтична суміш олій, а виділені, точно прораховані компоненти, 6 монотерпенів: α -, β -пінен, камфен, цинеол, фенхол, борнеол, анетол, саме вони відповідають за фармакологічні властивості Роватінексу. Це дозволило забезпечити постійний склад з відтвореною ефективністю та безпекою, що не можуть надати високолеткі ефірні олії, склад яких також варіюється залежно від сезону і джерела.

Роватінекс — препарат з багатоцільовою спрямованістю, який вирішує багато проблем СКХ.

- ✓ Терпени, такі як борнеол, зазнають метаболічних змін та виводяться із сечею, в основному у вигляді глюкуронідів, що підвищує розчинність кальцієвих солей, які є основними компонентами каменів нирок і сечовивідного тракту.
 - ✓ Спазмолітична дія: сприяє проходженню каменів по сечовивідних шляхах.
 - ✓ Анальгезуюча дія: зменшення болю при ниркових коліках та коліках сечовивідних шляхів.
 - ✓ Сечогінна дія: посилює нирковий кровообіг, покращуючи функцію нирок і підвищуючи діурез.
 - ✓ Протизапальна та протимікробна дія стосовно цілого ряду грамположитивних і грамнегативних мікроорганізмів, підвищує вміст захисних колоїдів і глюкуронової кислоти в сечі. Протизапальний ефект досягається внаслідок пригнічення метаболізму арахідонової кислоти і вироблення цитокінів.
 - ✓ В експериментальних дослідженнях було встановлено інгібіторний ефект РОВАТІНЕКСУ на формування ниркових каменів і каменів сечовивідного тракту.
- Таким чином, очищені терпени потрапляють чітко в ціль. Сукупність діуретичних, протизапальних і спазмолітичних властивостей Роватінексу забезпечує високий літокінетичний ефект. А в сукупності з низьким ризиком ускладнень, побічних ефектів це дозволяє приймати препарат протягом тривалого часу в складі комплексної літокінетичної терапії та для метафілактики рецидивного каменеутворення.

Роватінекс став єдиним препаратом на основі терпенів, за яким було проведено два рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження в 1992 і 2010 роках.

Сьогодні ROWA — це міжнародна група компаній, основна заводська база яких розташувалась в Ірландії. Таким чином, виробництво отримало повний доступ до екологічно чистої рослинної сировини Смарагдового острова, як іноді поетично називають Ірландію. При цьому традиції німецької якості продовжують зберігатися. На заводах ROWA регулярно проходять державні перевірки, а компанія повністю відповідає стандартам GMP — «Належної виробничої практики».

Якість та орієнтація на клієнта — ось цінності, на яких ми будемо основу майбутнього. Компанія ROWA завжди у співпраці з досвідченою і висококваліфікованою медичною спільнотою, і ми сподіваємось, що ці традиції будуть також дбайливо зберігатися і розвиватися на українському фармацевтичному ринку.



Добробут пацієнтів — для нас завжди на першому місці!

[1] Chua ME, Park JH, Castillo JC, Morales ML. Terpene compound drug as medical expulsive therapy for ureterolithiasis: a meta-analysis. Urolithiasis. 2013 Apr;41 (2):143-51.

[2] Mukamel E, Engelstein D, Simon D, Servadio C. The value of Rowatinex in the treatment of ureterolithiasis. J Urol (Paris). 1987;93(1):31-3.

[3] Romics I, Siller G, Kohnen R, Mavrogenis S, Varga J, Holman E. A special terpene combination (Rowatinex®) improves stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy in urolithiasis patients: results of a placebo-controlled randomised controlled trial. Urol Int. 2011;86(1):102-9.

[4] Faragi G., Mulerad M., Rub R., Jolkowsky E., Marazka H., Er-7. lich N. Prospective comparative study Rowatinex and Alfuzosin in treatment urolithiasis the lower segment of the ureter// Eur. Urol. Suppl. 2008. Vol. 7, N 8. P. 149.



Реєстр. номер: № UA/17341/01/01

- ✓ Сечокам'яна хвороба (нефролітіаз, уролітіаз)
- ✓ Профілактика утворення каменів в нирках та сечовивідних шляхах
- ✓ Комплексна метафілактика рецидивів каменеутворення після оперативних втручань (ДЛТ, ЧНЛТ, КУЛТ)
- ✓ Літокінетична терапія при каменях в нирках та сечоводі
- ✓ Можливість призначати дітям з 6 років
- ✓ Добра переносимість препарату
- ✓ Можливість тривалого прийому



Одна капсула містить:

α-пінену	24,8 мг
β-пінену	6,2 мг
камфену	15,0 мг
цинеолу	3,0 мг
фенхону	4,0 мг
борнеолу	10,0 мг
анетолу	4,0 мг

Допоміжні речовини: олія оливкова



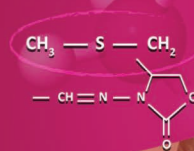
Протипоказання:

Діти до 6 років

Підвищена чутливість
до компонентів

МАКМІРОР

ніфуратель, табл. 200 мг



нітрофуран
останнього
покоління¹

АБСОЛЮТНА ВПЕВНЕНІСТЬ В ПЕРЕМОЗІ НАД ЦИСТИТОМ!²

- Якнайшвидше усунення клінічних симптомів циститу³
- Профілактика рецидивів⁴
- Відновлення біоценозу кишечника⁵

6-9
років

9-12
років

12 років та
дорослі



Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР® таблетки, вкриті оболонкою. Р/С № UA / 5045/01/01, наказ МОЗ України № 7 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфурателю 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання.** Вулвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджами, хламідіями, грибами роду Candida). Захворювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вулвовагінальні інфекції. **Дорослі:** 1 таблетка 3 рази на добу після їди для лікування жінки і її партнера при мовливості. Для місцевого лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. **Діти від 10 років і старші:** рекомендована доза становить 10 мг на кг на добу, розділена на 2 прийми. Приймають препарат після їди. Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. **Інфекції сечовивідних шляхів.** **Дорослі:** рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг на прийом 3 рази на день) після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. **Діти від 6 років і старші:** рекомендована доза становить 10-20 мг на кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийми. Приймають після їди. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекції сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: *рідко* (<1/10 000, <1/10 000): нудота, гіркота в роті, діарея; *дуже рідко* (<1/10 000): блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: *дуже рідко* (<1/10 000): висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичний нейропатит. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічно значуща взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не встановлена. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Діюча речовина Макмірор є похідне нітрофурану — ніфуратель. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойна і протигрибкова активність. Ніфуратель є протибактеріальним засобом для грамнегативних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на Lactobacillus spp. Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакокінетика.** Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,8 години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незміненому вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявлений у внутрішньосечовичковій циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F., Fumet P. Antimicrobial activity of Nifuratel. Giornale Italiano di Chemioterapia. 32:545, 1985. 2. Cibert J. The treatment of urinary infection with Nifuratel. Lyon Medical. 239:47, 1978. 3. Nifuratel in urinary tract infections. Barlow A.M., Gartner R., Diagnosis and Chemotherapy of Urrogenital Infections, 1972. 4. Nifuratel in chronic urinary infections. Pujari B.R. et al., The Mansfield Group of Hospitals Nottinghamshire (UK), Genitral and Urology Wards. J Urol 1972; 70:112-116. 5. Кочаньонка С. Ю., Сердюк О. А. Ефективність застосування ніфурателю при ліченні дисбактеріозу у дітей. Вопросы практической педиатрии. 2006 г. Том 1, № 4. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор, затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 7 від 05.01.2017, р/с № UA/5045/01/01.

20 ТАБЛЕТОК, ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ

Р.П. UA/5045/01/01

МАКМІРОР

НІФУРАТЕЛЬ

Показання: див. інструкцію для медичного застосування.

Склад. Діюча речовина: ніфуратель - 200 мг. Допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, крохмаль рисовий, поліетиленгліколь 6000, тальк, магнею стеарат, желатин, гуміарабік, сахароза, магнею карбонат, титану діоксид (E171), віск Е, вода очищена.

Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.



Полікем С.р.л. В'я Дж. Маркоро, 11 -
20121 Мілан - Італія. Виробник: Доппель
Фармацевтіці С.р.л. В'я Волтурно, 48 -
Квінто Де Стампі - 20089 Роццано (Мі) - Італія



Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

Виробник лікарського засобу:
Доппель Фармацевтіці С.р.л. В'я Волтурно, 48 — Квінто Де Стампі — 20089
Роццано (Мі) — Італія.

Dileo
FARMA

04119, м. Київ,
вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

Листопад 2019